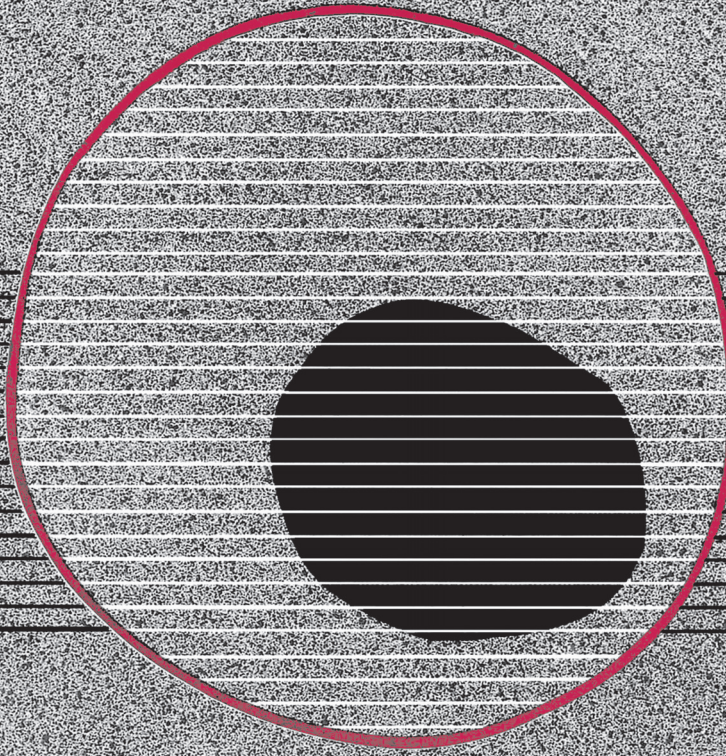


revisiones en

CANCER

URGENCIAS EN ONCOLOGÍA

VOL. 21, NUM. 3, 2007



compartir
sonreír
dar



sentir

Primer y único antagonista del
receptor estrogénico sin efecto
agonista para el tratamiento del
cáncer de mama avanzado

Es tiempo de

FASLODEX[®]
fulvestrant

Una vez al mes - para vivir a diario



AstraZeneca 
ONCOLOGY
Putting progress into practice

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 2007. 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>



DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO. ARIMIDEX® 1 mg comprimidos recubiertos con película. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido contiene: Principio Activo: Anastrozol (D.O.E.) 1 mg. Para excipientes, ver "Lista de excipientes" **FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película. Comprimido blanco, redondo y biconvexo, con el logotipo en una cara y la concentración en la otra. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** Tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres postmenopáusicas. No se ha demostrado su eficacia en pacientes con receptor estrogénico negativo a menos que hayan presentado una respuesta clínica positiva previa a tamoxifeno. Tratamiento adyuvante de mujeres postmenopáusicas que presenten cáncer de mama invasivo en estadios iniciales con receptor hormonal positivo. Tratamiento adyuvante del cáncer de mama en estadios iniciales en mujeres postmenopáusicas con receptor hormonal positivo, que hayan recibido tratamiento adyuvante con tamoxifeno durante un periodo de 2 a 3 años. **Posología y forma de administración. Adultos (incluyendo pacientes geriátricos):** 1 comprimido de 1 mg, una vez al día, por vía oral. **Pediatría:** No se recomienda su utilización en niños. **Pacientes con alteración renal:** No se recomienda ajuste de dosis en pacientes con alteración renal leve o moderada. **Pacientes con alteración hepática:** No se recomienda ajuste de dosis en pacientes con alteración hepática leve. En estadios iniciales, la duración recomendada del tratamiento es de 5 años. **Contraindicaciones.** El empleo de ARIMIDEX está contraindicado en: - Mujeres pre-menopáusicas - Mujeres embarazadas o durante período de lactancia - Pacientes con alteración renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 20 ml/minuto) - Pacientes con enfermedad hepática moderada o grave - Pacientes con hipersensibilidad conocida a Anastrozol o a cualquiera de los excipientes indicados en el apartado "Lista de excipientes". No se deberá administrar ARIMIDEX junto con terapias que incluyan estrógeno, puesto que afectaría adversamente su acción farmacológica. Tratamiento concomitante con tamoxifeno (ver apartado "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** No se recomienda la administración de ARIMIDEX en niños ya que no se ha establecido su eficacia y seguridad en este grupo de pacientes. Deberá ser definida bioquímicamente la menopausia en pacientes en las que existan dudas sobre su estado hormonal. No se dispone de datos que avalen el uso seguro de ARIMIDEX en pacientes con alteración hepática moderada o grave, o en pacientes con alteración renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 20 ml/minuto). A las mujeres con osteoporosis o con riesgo de padecerla, se les deberá evaluar su densidad mineral ósea de forma protocolizada por densitometría ósea, por ejemplo escáner DEXA, al inicio del tratamiento y posteriormente a intervalos regulares. El tratamiento o la profilaxis para la osteoporosis deberá iniciarse de modo apropiado y monitorizarse cuidadosamente. No se dispone de datos para el uso de Anastrozol con análogos de la LHRH; no debiéndose emplear esta combinación fuera del ámbito de los ensayos clínicos. Debido a que ARIMIDEX disminuye los niveles de estrógenos circulantes, puede provocar una reducción en la densidad mineral ósea. Actualmente no se dispone de datos adecuados, que demuestren el efecto de los bisfosfonatos sobre la reducción de la densidad mineral ósea provocada por Anastrozol, o su utilidad cuando se emplean de forma preventiva. Este medicamento contiene lactosa. Las pacientes con problemas congénitos raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa, no deberán tomar esta especialidad. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Estudios clínicos de interacción con antipirina y cimetidina indican que es improbable que la co-administración de ARIMIDEX con otros fármacos produzca interacciones medicamentosas clínicamente significativas mediadas por el citocromo P450. Una revisión de la base de datos de los ensayos clínicos sobre seguridad no reveló evidencia de interacción clínicamente significativa en pacientes tratadas simultáneamente con ARIMIDEX y con fármacos prescritos de forma habitual. No se deberán administrar terapias estrogénicas junto con ARIMIDEX, ya que éstas anularían su efecto farmacológico. No deberá administrarse concomitantemente tamoxifeno y ARIMIDEX, puesto que puede observarse una disminución de la acción farmacológica de este último. (Ver apartado "Contraindicaciones"). **Embarazo y lactancia.** ARIMIDEX está contraindicado durante el embarazo o la lactancia. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.** Es improbable que ARIMIDEX altere la capacidad de las pacientes para conducir y utilizar maquinaria; no obstante, se han comunicado astenia y somnolencia durante el tratamiento con ARIMIDEX, debiéndose tomar precauciones al realizar estas actividades mientras tales síntomas persistan. **Reacciones adversas.** Muy frecuentes ($\geq 10\%$) Vasculares: Sofocos, principalmente de naturaleza leve o moderada. Frecuentes ($\geq 1\%$ y $< 10\%$) General: Astenia, principalmente de naturaleza leve o moderada. Musculoesqueléticas, tejido conjuntivo y óseo: Dolor/rigidez en las articulaciones, principalmente de naturaleza leve o moderada. Sistema reproductor y mama: Sequedad vaginal, principalmente de naturaleza leve o moderada. Tejido cutáneo y subcutáneo: Debilitamiento del cabello, principalmente de naturaleza leve o moderada. Erupción cutánea, principalmente de naturaleza leve o moderada. Gastrointestinal: Náuseas, principalmente de naturaleza leve o moderada. Diarrea, principalmente de naturaleza leve o moderada. Sistema nervioso: Cefalea, principalmente de naturaleza leve o moderada. Poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$) Sistema reproductor y mama: Hemorragia vaginal, principalmente de naturaleza leve o moderada*. Metabolismo y nutrición: Anorexia, principalmente de naturaleza leve. Hipercolesterolemia, principalmente de naturaleza leve o moderada. Gastrointestinal: Vómitos, principalmente de naturaleza leve o moderada. Sistema nervioso: Somnolencia, principalmente de naturaleza leve o moderada. Muy raras ($< 0,01\%$) Tejido cutáneo y subcutáneo: Eritema multiforme. Síndrome de Stevens-Johnson. Reacciones alérgicas, incluyendo angioedema, urticaria y anafilaxis. *Se ha comunicado raramente hemorragia vaginal, principalmente en pacientes con cáncer de mama avanzado durante las primeras semanas tras el cambio desde la terapia hormonal existente al tratamiento con ARIMIDEX. Si la hemorragia persiste, se deberá considerar una evaluación adicional. Debido a que ARIMIDEX disminuye los niveles de estrógenos circulantes, puede provocar una reducción en la densidad mineral ósea situando a algunas pacientes en un mayor riesgo de fractura (ver apartado "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Se ha comunicado raramente ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$) elevación de gamma-GT y fosfatasa alcalina; no habiéndose establecido una relación causal con estos cambios. En la siguiente tabla se presenta la frecuencia de las reacciones adversas predefinidas en el ensayo ATAC, independientemente de su causa, notificadas en pacientes que estaban recibiendo el tratamiento del ensayo y durante un periodo de hasta 14 días después de haber interrumpido dicho tratamiento. Tras una mediana de seguimiento de 68 meses, se observó una tasa de fractura de 22 por 1.000 pacientes-año y 15 por 1.000 pacientes-año para los grupos de ARIMIDEX y de tamoxifeno, respectivamente, siendo la tasa de fractura observada para ARIMIDEX similar al rango notificado para las poblaciones postmenopáusicas de acuerdo con la edad. No se ha determinado si las tasas de fractura y osteoporosis observadas en las pacientes del ensayo ATAC en tratamiento con Anastrozol ponen de manifiesto un efecto protector de tamoxifeno, o un efecto específico de Anastrozol, o ambos. La incidencia de osteoporosis en pacientes tratadas con ARIMIDEX fue del 10,5%, mientras que en el grupo de tamoxifeno fue del 7,3%. **Sobredosis.** Existe experiencia clínica limitada de sobredosificación accidental. En estudios en animales, Anastrozol demostró baja toxicidad aguda. Se han realizado ensayos clínicos con varias dosis de ARIMIDEX, hasta 60 mg en una dosis única administrada a voluntarios varones sanos y hasta 10 mg diarios a mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado; estas dosis fueron bien toleradas. No se ha establecido una dosis única de ARIMIDEX que produzca síntomas que conlleven riesgo para la vida. No existe antídoto específico en caso de sobredosis y el tratamiento debe ser sintomático. En el tratamiento de una sobredosificación, deberá considerarse la posibilidad de que se hayan administrado agentes múltiples. Se puede inducir vómito si la paciente está consciente. La diálisis puede ser útil, ya que ARIMIDEX no presenta una alta unión a proteínas. Están indicadas medidas generales de soporte, incluyendo la monitorización frecuente de los signos vitales y la observación cuidadosa de la paciente. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Lactosa (monohidrato), Povidona, Almidón glicolato sódico, Estearato de magnesio, Hipromelosa, Macrogol 300 y Dióxido de titanio. **Incompatibilidades.** No procede. **Periodo de validez.** Cinco años. **Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 30°C. **Naturaleza y contenido del recipiente.** Cartóns con contenido blisters de PVC/Aluminio de 20, 28, 30, 84, 98, 100 y 300 comprimidos. Es posible que solamente se comercialicen algunos tamaños de envase; así, en España el formato es un envase calendario conteniendo blisters de 28 comprimidos recubiertos con película de 1 mg de Anastrozol por comprimido. **Instrucciones de uso y manipulación.** Ninguna especial. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** AstraZeneca Farmacéutica, Spain, S.A. / C/ Serrano Galvache, 56 - Edificio Roble. 28033 Madrid. **NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** PL 17901/0002 (En España: 61.286). **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** 18 Junio 2000/10 Agosto 2005. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 30 de Junio de 2006. **REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.** Con aportación reducida (cíbero). **PRESENTACIÓN Y PRECIOS.** Envase calendario con 28 comprimidos de 1 mg de Anastrozol por comprimido. PVP 124,20 €; PVPiva 129,16 €. **Para mayor información, consultar la Ficha Técnica completa y/o dirigirse a AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A., Tfno: 900 200 444. 3.Jul.2006 (II-Switching)/28.Abril.2006 (SmPc).**

Reacciones adversas	Arimidex (N=3092)	Tamoxifeno (N=3094)
Sofocos	1104 (35,7%)	1264 (40,9%)
Dolor/rigidez en las articulaciones	1100 (35,6%)	911 (29,4%)
Cambios de humor	597 (19,3%)	554 (17,9%)
Fatiga/astenia	575 (18,6%)	544 (17,6%)
Náuseas y vómitos	393 (12,7%)	384 (12,4%)
Fracturas	315 (10,2%)	209 (6,8%)
Fracturas de columna, cadera, o muñeca/de Colles	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Fracturas de muñeca/de Colles	67 (2,2%)	50 (1,6%)
Fracturas de columna	43 (1,4%)	22 (0,7%)
Fracturas de cadera	28 (0,9%)	26 (0,8%)
Cataratas	182 (5,9%)	213 (6,9%)
Hemorragia vaginal	167 (5,4%)	317 (10,2%)
Alteración cardiovascular isquémica	127 (4,1%)	104 (3,4%)
Angina de pecho	71 (2,3%)	51 (1,6%)
Infarto de miocardio	37 (1,2%)	34 (1,1%)
Alteración arterial coronaria	25 (0,8%)	23 (0,7%)
Isquemia miocárdica	22 (0,7%)	14 (0,5%)
Flujo vaginal	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Cualquier acontecimiento tromboembólico venoso	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Acontecimientos tromboembólicos venosos profundos, incluyendo embolia pulmonar	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Acontecimientos cerebrovasculares isquémicos	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Cáncer endometrial	4 (0,2%)	13 (0,6%)



UN BUEN
RESULTADO
CONFIRMA UNA
BUENA ELECCIÓN
A TIEMPO

“Tratamiento
adyuvante de mujeres
postmenopáusicas
que presenten
cáncer de mama
invasivo en estadios
iniciales con receptor
hormonal positivo” ⁽¹⁾



Arimidex[®]
anastrozol



Más eficaz y mejor
tolerado que tamoxifeno ⁽²⁾



ARI-17-1106-A

AstraZeneca
ONCOLOGY
Putting progress into practice

⁽¹⁾Incluido en ficha técnica actualmente autorizada.

⁽²⁾ATAC Trialists' Group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. Lancet 2005; 365: 60-62

40.000 UI*



EPREX®: CONTROL RÁPIDO Y EFICAZ DE LA ANEMIA¹⁻⁴

INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA

AHORA EN JERINGAS PRECARGADAS



 JANSSEN-CILAG
www.janssen-cilag.es

*Dosis inicial utilizada 40.000 UI con aumento a 60.000 UI en caso de no responder a la 4ª semana.

www.infoanemia.com

revisiones en

CANCER

SUMARIO

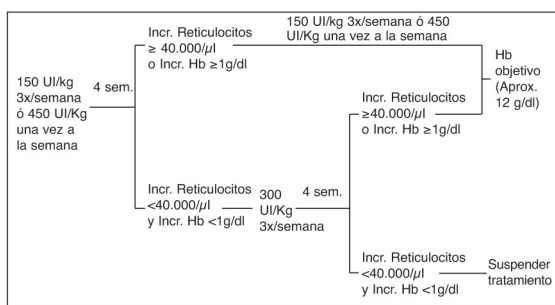
VOL. 21

NÚM. 3

Urgencias neurológicas V. Pons, E. Gálvez, A. Rodríguez-Lescure	113
Síndrome de vena cava superior y taponamiento cardiaco J. A. Macías, E. Vicente	121
Urgencias metabólicas en oncología J. C. Cámara Vicario	128
Urgencias hematológicas en pacientes oncológicos D. Gutiérrez Abad, A. I. Ruiz Casado, F. Moreno Antón	136
Urgencias derivadas de la administración de citostáticos: extravasaciones y reacciones agudas C. Bueno Muiño, J. Puente Vázquez, E. Díaz Rubio	143
Derrames paraneoplásicos M. J. Oruezábal Moreno, M. R. Burón Fernández	149

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. EPREX 40.000 UI/ml solución inyectable en jeringas precargadas. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** EPOETINA ALFA 40.000 UI o 336 microgramos por ml. Una jeringa precargada de 0,5 ml contiene 20.000 UI o 168 microgramos de EPOETINA ALFA. Una jeringa precargada de 1,0 ml contiene 40.000 UI o 336 microgramos de EPOETINA ALFA. EPOETINA ALFA es producida en células de ovario de Hämster 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 sopesado 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 alogénica 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 está disponible un programa de predonación de sangre autóloga y en los que se espera una pérdida de sangre moderada (900 a 1800 ml). Se deberán utilizar siempre unas buenas prácticas de control sanguíneo en el ámbito periquirúrgico. **4.2. Posología y forma de administración. Forma de Administración.** Como cualquier otro producto inyectable, se comprobará que no existe 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 exceder 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 EPOETINA ALFA debería administrarse a pacientes con anemia (p.ej.: Hb \leq 11 g/dl (8,6 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 EPOETINA 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 subcutánea 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 $<$ 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:



respetadas en los pacientes que reciben EPOETINA ALFA. Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. El uso de EPOETINA ALFA en pacientes programados para cirugía ortopédica mayor electiva y que no están 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 EPOETINA ALFA, se deberán determinar los niveles de hemoglobina hasta alcanzar un nivel estable, y posteriormente de forma periódica. En todos los pacientes tratados con EPOETINA ALFA, la tensión arterial deberá ser minuciosamente monitorizada y controlada necesariamente. EPOETINA 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 EPOETINA ALFA. EPOETINA ALFA debe utilizarse también con precaución en los casos de epilepsia y de insuficiencia hepática crónica. Durante el tratamiento con EPOETINA ALFA puede producirse un aumento moderado dosis-dependiente en el recuento plaquetario dentro del rango normal. Este aumento permanecerá 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 EPOETINA ALFA otras causas de anemia (deficiencia de hierro, hemólisis, pérdida de sangre, deficiencias de vitamina B₁₂ o folato). En la mayoría de los casos, los valores de ferritina en suero descienden simultáneamente con el aumento del hematocrito. Con el fin de asegurar la respuesta óptima a EPOETINA ALFA se deben asegurar unos depósitos de hierro adecuados: • En pacientes con cáncer cuya saturación de transferrina esté por debajo del 20% se recomienda un suplemento de hierro oral de 200-300 mg/día. También, deberán considerarse todos estos factores adicionales de anemia cuando se decide aumentar la dosis de EPOETINA 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 EPOETINA ALFA. En pacientes que desarrollen repetidamente 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 investigar 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 m³ o $<$ 20.000/microlitro 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, debería 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 valore en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia, si el tratamiento con EPOETINA ALFA es apropiado (pacientes con riesgo de ser transfundidos), se debe de 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 deberá seguir minuciosamente el ajuste de la dosis detallada en la sección 4.2 (ver 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 EPOETINA 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 rutinaria del volumen. **Pacientes programados para cirugía ortopédica mayor electiva.** En pacientes programados para cirugía ortopédica mayor electiva se deberá determinar y tratar, si es posible, la causa de la anemia antes de instaurar tratamiento con EPOETINA 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 trombos 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 EPOETINA ALFA esté asociado con un mayor riesgo de sucesos tromboticos vasculares en el postoperatorio. Por consiguiente, no deberá utilizarse a 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 inexplícable 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 EPOETINA 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 EPOETINA 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 EPOETINA ALFA y G-CSF o GM-CSF con respecto a la diferenciación hematológica o proliferación celular *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 quirúrgicas embarazadas o en periodo de lactancia que participen en un programa de predonación de sangre autóloga, el uso de EPOETINA 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 EPOETINA 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. Consultar la Sección 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo. En pacientes que utilizan agentes eritropoyéticos, incluyendo pacientes que reciben EPREX, 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 EPOETINA 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 EPOETINA 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 EPOETINA 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 EPOETINA 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 EPOETINA ALFA esté asociado con un mayor riesgo de sucesos tromboticos/vasculares en el post-operatorio. **4.9. Sobredosis.** El margen terapéutico de EPOETINA ALFA es muy amplio. La sobredosificación con EPOETINA 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 166 aminoácidos. Las cuatro cadenas de carbohidratos están unidas a la proteína mediante tres enlaces N-glicosídicos y un enlace O-glicosídico. La EPOETINA ALFA obtenida por tecnología genética es glicosilada y la composición de aminoácidos y carbohidratos es idéntica a la de la eritropoyetina endógena humana aislada de la orina de pacientes anémicos. EPOETINA 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 utiliza en humanos no se detectan residuos de la línea celular utilizada en la producción. La eficacia biológica de EPOETINA ALFA se ha demostrado *in vivo* en varios modelos de animales (ratas normales y anémicas, ratones policitemicos). Después de la administración de EPOETINA 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 EPOETINA 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 EPOETINA ALFA estimula específicamente la eritropoyesis y no afecta a la leucopoyesis. No se han detectado acciones citotóxicas de EPOETINA 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 presentaron 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 amplios estudios abiertos se incluyeron 2897 pacientes con cáncer que recibieron quimioterapia sin platino; 1895 con tumores sólidos (663 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 Analítica 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 EPOETINA ALFA en 939 pacientes con cáncer de mama metastatizada, 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 (8% vs. 3%) en las mujeres que recibieron EPOETINA ALFA. La mortalidad global fue significativamente superior en el brazo de EPOETINA ALFA. En otro estudio controlado con placebo utilizando EPOETINA ALFA en 351 pacientes con cáncer de cabeza y cuello, el fármaco de 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 EPOETINA ALFA. Los resultados de estos estudios estaban sesgados por las diferencias entre los grupos de tratamiento (más alta puntuación EOCG, mayor extensión de la enfermedad al comienzo del estudio para el ensayo que utiliza EPOETINA ALFA; localización tumoral, condición de tumorador, heterogeneidad de la población de estudio en el ensayo que utiliza EPOETINA ALFA). 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.** **Via IV.** La determinación de EPOETINA 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. **Via S.C.** Después de la inyección subcutánea, los niveles séricos de EPOETINA 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 EPOETINA ALFA es muy inferior con respecto a la administración del fármaco por vía intravenosa: es 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 EPOETINA 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 hemodilísis que fueron tratados con EPOETINA ALFA durante 3 años en comparación con un grupo control equiparable de pacientes en diálisis que no recibieron tratamiento con EPOETINA ALFA. En estudios realizados con animales se ha observado que EPOETINA ALFA disminuye el peso fetal, retrasa la osteogénesis 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. EPOETINA 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 proliferadores de tumores. Estos informes están basados en hallazgos *in vivo* 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.** Almacén en 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 preservarlo 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-envasa de 1, 4 o 6. 1,0 ml (40000 UI) de solución en jeringas precargadas (vidrio tipo 1) con émbolo (tapón de caucho recubierto de teflón) y aguja-envasa de 1, 4 o 6. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** No administrar por perfusión intravenosa o conjuntamente con otras soluciones medicamentosas. El producto no debe ser utilizado, y debe ser desechado si: - el contenido está roto; - el líquido tiene color o se ven partículas flotando en él; - sabe o cree que puede haber sido contaminado 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 especificaciones locales. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** JANSSEN-Cilag, S.A. Paseo de Las Doce Estrellas, 5-7, 28042 Madrid. **8. NÚMERO(S) DEL AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Nº de registro: 67.861. **9. PRESENTACIONES Y PRECIOS:** 1 jeringa 40.000 UI/ml de EPOETINA ALFA: P.V.P. + IVA 394,10€. 1 jeringa 20.000 UI/0,5 ml de EPOETINA ALFA: P.V.P. + IVA 200,67€. **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. **BIBLIOGRAFÍA.** 1. Nowousin, M. Regarding "Randomized Comparison of EPOetin Alfa and Darbepoetin Alfa in Anemia Patients with Cancer Receiving Chemotherapy". The Oncologist 2006; 11: 535-536. 2. Campos et al. Benefits Associated with Early Hemoglobin Response to EPOetin Alfa therapy in the treatment of Chemotherapy Related Anemia. J Natl. Compr. Canc Netw 2005; 3 (6): 807-116. 3. Gascon, et al. Once weekly 40,000 IU EPOetin Alfa mixed tumor studies: meta-analysis. Abstract T109 ESMO 2006 Istanbul. 4. Cornes, P. et al. Erythropoietic therapy for the treatment of anemia in patients with cancer: a valuable clinical and economic option. Current Medical Research and Opinion. Vol 23, No 2, 2007, 357-368.

revisiones en

CANCER

SUMMARY

VOL. 21

No. 3

Neurologic emergencies V. Pons, E. Gálvez, A. Rodríguez-Lescure	113
Superior vena cava syndrome and cardiac tamponade J. A. Macías, E. Vicente	121
Metabolic emergencies in cancer J. C. Cámara Vicario	128
Haematologic emergencies in oncologic patients D. Gutiérrez Abad, A. I. Ruiz Casado, F. Moreno Antón	136
Urgencies derived from the administration of hemato-oncological therapies, extravasations and acute reactions C. Bueno Muiño, J. Puente Vázquez, E. Díaz Rubio	143
Paraneoplastic effusion M. J. Oruezábal Moreno, M. R. Burón Fernández	149

DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO. SUTENT 12,5; 25 mg ó 50 mg cápsulas duras. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada cápsula contiene malato de sunitinib, equivalente a 12,5 mg; 25 mg ó 50 mg de sunitinib, respectivamente. Excipiente(s): 80,0 mg; 39,663 mg ó 79,326 mg de manitol, respectivamente. Para la lista completa de excipientes, ver epígrafe *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 al tratamiento con mesilato de imatinib debido a la resistencia o 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 cumplir un ciclo completo de 6 semanas. 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 87,5 mg ni estar por debajo de 37,5 mg. La administración concomitante con inductores potentes del CYP3A4 como rifampicina, deben evitarse (ver epígrafes *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 epígrafes *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 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 epígrafes *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 epígrafes *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, enrojecimiento 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. **Acontecimientos gastrointestinales.** Los acontecimientos gastrointestinales relacionados con el tratamiento que se describieron 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 antiáridos. **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. La valoración rutinaria de este acontecimiento debe incluir recuentos sanguíneos completos y un reconocimiento físico. 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. En un ensayo no controlado, el 26% de los pacientes en tratamiento con SUTENT para el CCRM resistente a citoquinas presentaron acontecimientos hemorrágicos. 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. Ninguno de estos acontecimientos fue grave. **Tracto gastrointestinal.** Raramente se han producido complicaciones gastrointestinales graves, algunas veces fatales, incluyendo perforación intestinal, en pacientes con tumores intra-abdominales tratados con SUTENT. **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 ó 110 mmHg diastólico). Se debe someter a los pacientes a un seguimiento y control adecuado de la tensión arterial. En el estudio de CCRM en pacientes que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada, el 27% de los pacientes que recibieron SUTENT y el 4% de los pacientes que recibieron IFNa experimentaron hipertensión. Esta fue grave en el 5% de los pacientes tratados con SUTENT y en el 1% de los pacientes con IFNa. 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 eyección 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 (IFNa), tuvieron unos valores de LVEF por debajo del límite inferior del valor normal. A un paciente (<1%) que recibió SUTENT se le diagnosticó insuficiencia cardiaca congestiva (ICC). Los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento de "insuficiencia cardiaca congestiva", "insuficiencia cardiaca 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. La relación, si la hay, entre la inhibición del receptor de tirosina kinasa (RTK) y la función cardiaca 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 cardiaca 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. Debe monitorizarse estrechamente en estos pacientes los signos clínicos y síntomas del ICC mientras reciben SUTENT. 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 esté recibiendo SUTENT. En pacientes sin factores de riesgo cardíacos, debe considerarse una evaluación basal de la fracción de eyección. 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 eyección <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). 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 enfermedad cardiaca relevante preexistente, bradicardia o alteraciones electrolíticas. 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 epígrafe *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 IFNa, 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. **Embolismo pulmonar.** Se notificó embolismo 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 embolismo pulmonar en estos pacientes después de reanudar el tratamiento. **Hipotiroidismo.** 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 IFNa 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. En los pacientes con síntomas que sugieran hipotiroidismo se debe monitorizar la analítica de la función tiroidea y se les debe tratar con arreglo a la práctica médica habitual. **Función pancreática.** 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 observó fallo hepático en <1% de los pacientes con tumores sólidos tratados con SUTENT. Si se presentan síntomas de pancreatitis o fallo hepático, los pacientes deben discontinuar 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 facultati-

Tabla 1: Reacciones adversas 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%)
	Frecuente	Glosodinia	17 (6,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Estreñimiento	13 (5,1%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Dolor abdominal*	30 (11,7%)	5 (1,9%)	1 (0,4%)
	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 eritrodisestesia 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 del tejido conjuntivo y de los huesos	Frecuente	Cambio de la 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%)
	Frecuente	Artralgia	15 (5,8%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Mialgia	13 (5,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Fatiga/Astenia	135 (52,5%)	25 (9,7%)	0 (0,0%)
	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%)
Exploraciones complementarias	Frecuente	Disminución de la hemoglobina	16 (6,2%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Creatina fosfoquinasa sanguínea elevada	14 (5,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Disminución de la fracción de eyección	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%)
		Cualquier acontecimiento adverso	222 (86,4%)	88 (34,2%)	24 (9,3%)

Tabla 1: * 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

Tabla 2: Reacciones adversas en los estudios de MRCC

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	Neutropenia	17 (10.1%)	8 (4.7%)	1 (0.6%)	
	Frecuente	Anemia	16 (9.5%)	6 (3.6%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Trombocitopenia	15 (8.9%)	5 (3.0%)	2 (1.2%)	
	Frecuente	Leucopenia	14 (8.3%)	7 (4.1%)	0 (0.0%)	
Trastornos oculares	Frecuente	Aumento de lacrimosidad	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Anorexia	47 (27.8%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Deshidratación	12 (7.1%)	4 (2.4%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Pérdida de apetito	11 (6.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Disgeusia	71 (42%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Muy frecuente	Cefalea	25 (14.8%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Mareos	13 (7.7%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)	
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Parestesia	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Hipertensión	28 (16.6%)	7 (4.1%)	0 (0.0%)	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Epistaxis	16 (9.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Disnea	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea	83 (49.1%)	5 (3.0%)	0 (0.0%)	
	Muy frecuente	Náuseas	84 (49.7%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)	
	Muy frecuente	Estomatitis	70 (41.4%)	6 (3.6%)	0 (0.0%)	
	Muy frecuente	Dispepsia	69 (40.8%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	
	Muy frecuente	Vómitos	52 (30.8%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)	
	Muy frecuente	Estreñimiento	34 (20.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Muy frecuente	Glosodinia	25 (14.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Muy frecuente	Dolor Abdominal*	17 (10.1%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Flatulencia	16 (9.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Distensión abdominal	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Sequedad de boca	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Decoloración de la piel	54 (32.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Muy frecuente	Erupción**	46 (27.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Muy frecuente	Cambios en la coloración del pelo	24 (14.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Muy frecuente		Síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar	21 (12.4%)	6 (3.6%)	0 (0.0%)	
Frecuente		Alopecia	13 (7.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Frecuente		Dermatitis exfoliativa	10 (5.9%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)	
Frecuente		Edema periorbital	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Muy frecuente		Piel seca	22 (13.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Muy frecuente		Eritema	20 (11.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Frecuente		Dolor en las extremidades	21 (12.4%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos	Muy frecuente	Mialgia	15 (8.9%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Fatiga/astenia	108 (63.9%)	19 (11.2%)	0 (0.0%)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Inflamación de las mucosas	30 (17.8%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Ampollas	7 (1.1%)	2 (3.2%)	0 (0.0%)	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos quirúrgicos	Muy frecuente	Lipasa elevada	17 (10.1%)	12 (7.1%)	3 (1.8%)	
	Frecuente	Fracción de eyeción anormal	16 (9.5%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Amilasa sanguínea elevada	9 (5.3%)	6 (3.6%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Pérdida de peso	11 (6.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Disminución de glóbulos blancos	10 (5.9%)	3 (1.8%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Disminución del recuento plaquetario	9 (5.3%)	3 (1.8%)	2 (1.2%)	
Exploraciones complementarias	Cualquier acontecimiento adverso	166 (98.2%)	77 (45.6%)	14 (8.3%)		

Tabla 2:
* Se han combinado los siguientes términos: dolor abdominal, dolor abdominal alto y dolor abdominal bajo
** Se han combinado los siguientes términos: erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción papular y erupción prurítica

Tabla 3: Reacciones adversas en los estudios de CCRM

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	57 (15%)	23 (6%)	2 (<1%)	
	Muy frecuente	Neutropenia	51 (14%)	24 (6%)	1 (<1%)	
	Frecuente	Leucopenia	31 (8%)	8 (2%)	0 (0%)	
	Frecuente	Anemia	25 (7%)	5 (1%)	0 (0%)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Anorexia	96 (26%)	4 (1%)	0 (0%)	
	Frecuente	Pérdida de apetito	29 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Deshidratación	19 (5%)	4 (1%)	1 (<1%)	
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Disgeusia	158 (42%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Muy frecuente	Cefalea	41 (11%)	2 (<1%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Parestesia	19 (5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Hipertensión	89 (24%)	31 (8%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Epistaxis	44 (12%)	3 (1%)	0 (0.0%)	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuente	Disnea	21 (6%)	4 (1%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Dolor faringolaríngeo	19 (5%)	1 (<1%)	0 (0.0%)	
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea	199 (53%)	18 (5%)	0 (0.0%)	
	Muy frecuente	Náuseas	166 (44%)	12 (3%)	0 (0.0%)	
	Muy frecuente	Dispepsia	96 (26%)	2 (<1%)	0 (0.0%)	
	Muy frecuente	Estomatitis	94 (25%)	3 (1%)	0 (0.0%)	
	Muy frecuente	Vómitos	90 (24%)	13 (3%)	0 (0.0%)	
	Muy frecuente	Dolor abdominal*	45 (12%)	4 (1%)	0 (0.0%)	
	Muy frecuente	Sequedad de boca	40 (11%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Dolor bucal	35 (9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Glosodinia	34 (9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Flatulencia	29 (8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Estreñimiento	29 (8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Enfermedad de reflujo gastro-esofágico	28 (7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Erupción**	85 (23%)	1 (<1%)	1 (<1%)
		Muy frecuente	Síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar	76 (20%)	19 (5%)	0 (0.0%)
Muy frecuente		Sequedad de piel	60 (16%)	1 (<1%)	0 (0.0%)	
Muy frecuente		Decoloración de la piel	58 (15%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Muy frecuente		Cambio de la coloración del pelo	54 (14%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Frecuente		Alopecia	29 (8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Frecuente		Eritema	26 (7%)	1 (<1%)	0 (0.0%)	
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos	Frecuente	Dermatitis exfoliativa	25 (7%)	1 (<1%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Prurito	21 (6%)	1 (<1%)	0 (0.0%)	
	Muy frecuente	Dolor en las extremidades	42 (11%)	2 (<1%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Artralgia	33 (9%)	1 (<1%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Mialgia	20 (5%)	44 (12%)	0 (0.0%)	
	Muy frecuente	Fatiga/Astenia	254 (68%)	44 (12%)	0 (0.0%)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Inflamación de las mucosas	75 (20%)	6 (2%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Edema***	29 (8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Pirexia	27 (7%)	3 (1%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Escalofríos	24 (6%)	2 (<1%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Disminución de la fracción de eyeción	38 (10%)	8 (2%)	0 (0.0%)	
Exploraciones complementarias	Muy frecuente	Disminución del peso	34 (9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Disminución del recuento de plaquetas	25 (7%)	9 (2%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Cualquier acontecimiento adverso	357 (95%)	176 (47%)	30 (8%)	

vo. **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 otros 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 hasta un mínimo de 37,5 mg al día, basándose en la cuidadosa monitorización de la tolerabilidad (ver epígrafe *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 que sea 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 epígrafe *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 epígrafe *Posología y forma de administración*). Raramente se ha observado hemorragia en pacientes tratados con SUTENT (ver epígrafe *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 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%), trombocitopenia (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, y 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 en <1% de los pacientes y prolongación del intervalo QT en <0,1% (ver epígrafe *Advertencias y precauciones especiales de empleo*). 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 presentan 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). **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. **Naturalaleza 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 2007. **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 DISPENSACIÓN:** 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 Información Médico-Farmacéutica de Pfizer en www.pfizer.es o llamando al 900 354 321.

Tabla 3:
* Dolor abdominal alto incluido
** Se han combinado los siguientes términos: erupción, erupción eritematosa, erupción exfoliativa, erupción folicular, erupción papular, erupción prurítica, erupción macular y erupción en forma de psoriasis
*** Se han combinado los siguientes términos: edema y edema periférico

Asegúrese la recepción de la revista:

revisiones en

CANCER

Tarifa suscripción anual (6 núms./año):

- | | |
|---|-------|
| <input type="checkbox"/> MIR y Estudiantes*: | 44 € |
| <input type="checkbox"/> Médicos Especialistas: | 66 € |
| <input type="checkbox"/> Organismos y Empresas: | 105 € |
| <input type="checkbox"/> Extranjeros (zona Euro): | 256 € |
| <input type="checkbox"/> Resto de países: | 348 € |

*Los MIR y Estudiantes deberán adjuntar documento acreditativo

BOLETÍN DE SUSCRIPCIÓN AÑO 2007

DIRECCIÓN DE ENVÍO

Nombre y apellidos _____
Dirección _____
Tel. _____ E-mail: _____
Población _____ Cod. Postal _____ Provin. _____
Especialidad _____ Centro _____ Cargo _____

SUSCRÍBANME A:

revisiones en

CANCER

(6 núms./año)

- A través de mi cuenta bancaria (cumplimento autorización adjunta)
- Mediante talón n.º _____ que adjunto
- Contra reembolso

ORDEN DE PAGO POR DOMICILIACIÓN BANCARIA

revisiones en **CANCER**

BANCO/CAJA _____

DIRECCIÓN _____ POBLACIÓN _____ C.P. _____

TITULAR DE LA CUENTA _____

CÓDIGO C/C.: BANCO SUCURSAL D.C. N.º CUENTA

Ruego a ustedes se sirvan tomar nota de que, hasta nuevo aviso, deberán adeudar en mi cuenta con esa entidad el recibo o letra que anualmente y a mi nombre les sean presentados para su cobro por ARÁN EDICIONES, S.L.

Les saluda atentamente,

(Firma)

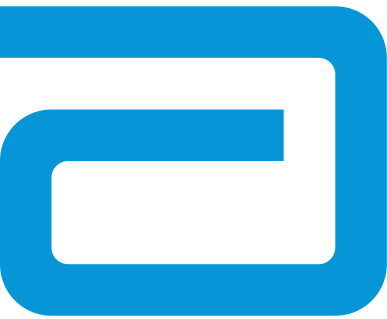
_____ de _____ de 20____

DOCUMENTO PARA EL BANCO



Más información o envíos a:

Castelló, 128, 1º - 28006 Madrid - Teléfono (91) 745 17 28 - Fax: (91) 561 57 87
e-mail: suscripc@grupoaran.com - www.grupoaran.com



Cada paso cuenta.

La calidad de vida es importante para los pacientes con cáncer. Quieren sentirse mejor y más fuertes, para ser capaces de tolerar el tratamiento y luchar contra la enfermedad. Aprecian más que nunca la realización de actividades cotidianas como conversar con un vecino o pasear con un amigo.

Añadir a tiempo un sencillo paso al tratamiento antineoplásico puede marcar la diferencia.



*EPA = ácido eicosapentaenoico, un ácido graso omega-3 derivado de aceite de pescado.

1. Fearon K, Meyenfeldt M, Tisdale M et al. Effect of a protein and energy dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised doubleblind trial. Gut 2003;52(10):1479-86.
2. Bauer J, Capra S. Nutrition intervention improves outcomes in patients with cancer cachexia receiving chemotherapy - a pilot study. Support Care Cancer (2005) 13: 270-274.
3. Read J.A, et al. Impact of fish-oil supplement on nutritional parameters, inflammation and chemotherapy induced toxicity in colorectal cancer (CRC) patients receiving FOLFIRI - a pilot study. ASCO 2005, abstract 8423.
4. Weed H.G, et al. Impact of a protein and energy dense nutritional supplement containing eicosapentaenoic acid on weight-losing patients with head and neck cancer. ASCO 2005, abstract 8112.
5. Moses AWG, Slater C, Preston T, Barber MD and Fearon KCH. Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with n-3 fatty acids. British Journal of Cancer (2004) 90, 996 – 1002.

En pacientes con pérdida de peso inducida por cáncer, y con o sin tratamiento quimioterápico, **ProSure**, rico en proteínas y en EPA*/DHA y antioxidantes, ha demostrado clínicamente que:

- Estimula la ganancia de peso^{1,2,3,4}.
- Mejora el apetito de los pacientes con cáncer^{1,2}.
- Mejora el nivel de actividad física e incrementa la calidad de vida^{1,2,5}.

Recomiende 2 envases por día para ayudar a sus pacientes a recorrer este complicado camino

Usted lucha contra el cáncer. Deje que ProSure le ayude



ProSure®

Terapia nutricional para pacientes con cáncer.



Una vez al mes - para vivir a diario

DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO. Faslodex 250 mg/5 ml solución inyectable. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Una jeringa precargada contiene 250 mg de fulvestrant en 5 ml de solución. Excipientes, ver "Lista de excipientes". **FORMA FARMACÉUTICA.** Solución inyectable. Líquido viscoso, transparente, de incoloro a amarillo. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** Faslodex está indicado para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico y con receptor estrogénico positivo, cuya enfermedad ha recidivado durante o después del tratamiento adyuvante con antiestrógenos o bien cuya enfermedad ha progresado a un tratamiento antiestrogénico. **Posología y forma de administración.** *Mujeres adultas (incluyendo geriátricas):* La dosis recomendada es 250 mg a intervalos de 1 mes. *Niñas y adolescentes:* Faslodex no está recomendado para su uso en niñas ni adolescentes, dado que no se ha establecido la seguridad ni la eficacia en este grupo de edad. *Pacientes con alteración renal:* No se recomiendan ajustes de la dosis para las pacientes con alteración renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina \geq 30 ml/min). No se ha evaluado la seguridad ni la eficacia en pacientes con alteración renal grave (aclaramiento de creatinina $<$ 30 ml/min) (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). *Pacientes con alteración hepática:* Utilizar Faslodex con precaución al tratar pacientes con alteración hepática leve a moderada. No se ha evaluado la seguridad ni la eficacia en pacientes con alteración hepática (ver "Contraindicaciones", "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y consultar "Propiedades farmacocinéticas" en la Ficha Técnica). **Forma de administración:** Administrar lentamente por vía intramuscular en el glúteo. Para las instrucciones de administración detalladas, ver "Instrucciones de uso y manipulación y eliminación". **Contraindicaciones.** Faslodex está contraindicado en: pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes; el embarazo y la lactancia (ver "Embarazo y lactancia"); alteración hepática grave. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Emplear Faslodex con precaución en pacientes con alteración hepática leve a moderada (ver "Posología y forma de administración", "Contraindicaciones" y consultar "Propiedades farmacocinéticas" en la Ficha Técnica). Usar Faslodex con precaución en pacientes con alteración renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min) (ver "Propiedades farmacocinéticas" en la Ficha Técnica). Dada la vía de administración, utilizar Faslodex con precaución cuando se trate a pacientes con diátesis hemorrágica, trombocitopenia, o en tratamiento con anticoagulantes. En mujeres con cáncer de mama avanzado se observan frecuentemente accidentes tromboembólicos, como se ha demostrado en los ensayos clínicos (ver "Reacciones adversas"). Deberá considerarse este hecho cuando se prescriba Faslodex a pacientes en riesgo. No existen datos a largo plazo del efecto de fulvestrant sobre el hueso. Debido al mecanismo de acción de este fármaco, existe un riesgo potencial de osteoporosis. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Un estudio clínico de interacción con midazolam demostró que fulvestrant no inhibe el CYP 3A4. Estudios clínicos de interacción con rifampicina (inductor del CYP 3A4) y ketoconazol (inhibidor del CYP 3A4) no han mostrado un cambio clínicamente importante en la eliminación de fulvestrant. Por consiguiente, no es necesario un ajuste de dosis en pacientes a las que se les ha prescrito de forma concomitante fulvestrant e inhibidores o inductores del CYP 3A4. **Embarazo y lactancia.** Faslodex está contraindicado en el embarazo (ver "Contraindicaciones"). Fulvestrant ha mostrado que atraviesa la placenta tras dosis únicas intramusculares en ratas y conejos hembra. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluyendo una mayor incidencia de anomalías y muertes fetales (ver "Datos preclínicos sobre seguridad" en la Ficha Técnica). Si se presenta un embarazo mientras se toma Faslodex, la paciente deberá ser informada de los posibles riesgos para el feto y del riesgo potencial de aborto espontáneo. Fulvestrant se excreta en la leche de las ratas lactantes. No se conoce si fulvestrant se excreta en la leche humana. Teniendo en cuenta las potenciales reacciones adversas graves debidas a fulvestrant en los lactantes, la lactancia está contraindicada (ver "Contraindicaciones"). **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Faslodex sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, se ha comunicado astenia durante el tratamiento con Faslodex; por consiguiente, las pacientes que experimenten este síntoma cuando conduzcan o utilicen maquinaria deberán proceder con precaución. **Reacciones adversas.** Aproximadamente el 47% de las pacientes experimentó reacciones adversas en el programa de ensayos clínicos; sin embargo, sólo el 0,9% de ellas interrumpió la terapia por una reacción adversa. Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia son sofocos, náuseas y reacciones en el lugar de la inyección. Las reacciones adversas se resumen a continuación en la tabla adjunta. **Sobredosis.** No existe experiencia de sobredosis en humanos. Los estudios en animales sugieren que no se pusieron de manifiesto, con las dosis más altas de fulvestrant, efectos distintos de los relacionados directa o indirectamente con la actividad antiestrogénica. En caso de sobredosis, tratar sintomáticamente. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Etanol 96 %. Alcohol bencílico. Benzoato de bencilo. Aceite de ricino. **Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **Periodo de validez.** 4 años. **Precauciones especiales de conservación.** Conservar entre 2 °C - 8 °C (en nevera). Conservar en el envase original para preservarlo de la luz. **Naturaleza y contenido del recipiente.** Una jeringa precargada de vidrio neutro transparente (Tipo 1) de 5 ml con émbolo de poliestireno. La jeringa tiene un contenido nominal de 5 ml de solución y está equipada con un cierre a prueba de manipulación. Se proporciona además una aguja con sistema de seguridad (SafetyGlide™) para su conexión al cuerpo de la jeringa. **Instrucciones de uso y manipulación y eliminación.** Para una administración correcta seguir las instrucciones incluidas en la Ficha Técnica del envase. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** AstraZeneca UK Limited. Alderley Park. Macclesfield. Cheshire. SK10 4TG. Reino Unido. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/03/269/001. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** 10 Marzo 2004. **REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.** Con aportación reducida (cíbero). **PRESENTACIÓN Y PRECIOS.** Envase con una jeringa precargada con 250 mg de fulvestrant en 5 ml de solución. PVP 436,90 €; PVPiva 454,38 €. Faslodex es una marca registrada propiedad del Grupo de Compañías AstraZeneca. SafetyGlide es una marca registrada propiedad de Becton Dickinson and Company. **Para mayor información, consultar la Ficha Técnica completa y/o dirigirse a AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A., Tfno: 900 200 444. 18.Marzo.2005 (II-Var. SmPC/C&P) / 17.Feb.2005 (SmPC)**

Sistema corporal /frecuencia	Muy frecuentes (>1/10)	Frecuentes (>1/100, <1/10)	Poco frecuentes (>1/1.000, <1/100)
Cardiovascular	• Sofocos		
Gastrointestinal		• Alteraciones gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos, diarrea y anorexia	
Hepatobiliar		• Enzimas hepáticas elevadas, la gran mayoría <2 x LSRR (límite superior del rango de referencia)	
Reproductor y mama			• Hemorragia vaginal • Moniliasis vaginal • Leucorrea
Piel		• Erupción	• Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema y urticaria
Urogenital		• Infecciones del tracto urinario	
Vascular		• Tromboembolismo venoso	
Sistema corporal total		• Reacciones en el lugar de la inyección, incluyendo dolor e inflamación transitorios en el 7% de las pacientes (1% de las inyecciones) cuando se administra como una inyección única de 5 ml. • Cefalea • Astenia • Dolor de espalda	

ISIORT 2008

Milan-Eliot randomized trial presentation
Unpublished updated results in breast cancer
US and Japan long-term institutional data
European multicenter pooled-analysis studies

madrid

June 10-13

TECHNICAL SECRETARIAT

grupo **ARÁN** de comunicación

Castelló, 128 - 1º. 28006 Madrid
Tel. + 34 91 782 00 33
Fax. + 34 91 561 57 87
e-mail: congreso@grupoparan.com
www.grupoparan.com

ADVANCED EDUCATIONAL CONTENTS

Teaching lectures
Multidisciplinary Symposium
Research Abstracts
Debates: Pro vs Con

SCIENTIFIC COORDINATOR

Prof. Felipe A. Calvo
Department of Oncology
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid, Spain
Tel. + 34 915 868 599 - Fax. + 34 915 868 018
e-mail: fcalvo.hgugm@salud.madrid.org

V SIMPOSIO DE REVISIONES EN CÁNCER

“Tratamiento médico del cáncer en el año 2008”

Simposio organizado por:



*Coordinador Científico: Prof. Eduardo Díaz-Rubio
Cátedra y Servicio de Oncología Médica (Hospital Clínico San Carlos. Madrid)*

Auspiciado por:



Madrid, 13, 14 y 15 de febrero de 2008

Auspiciado por:



www.revisionesencancer2008.com

Urgencias neurológicas

V. PONS, E. GÁLVEZ, A. RODRÍGUEZ-LESCURE

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Elche. Alicante

RESUMEN

La compresión tumoral de la médula espinal es una urgencia neurológica corriente con una frecuencia que alcanza el 5%. Esta complicación oncológica supone una situación compleja en la que el diagnóstico y el tratamiento precoces son extremadamente importantes a la hora de evitar consecuencias graves e irreversibles como la paraplejía o la disfunción esfinteriana. La evolución de los pacientes afectados depende del grado de deterioro neurológico antes del tratamiento; de hecho, el estado neurológico preterapéutico es el factor que mejor predice el éxito del tratamiento. La historia clínica, el examen neurológico y la RM son las piedras angulares del diagnóstico y la planificación del tratamiento. El oncólogo médico debería tener presente un alto grado de sospecha ante todo dolor de espalda referido por un paciente oncológico. La radioterapia, la cirugía o ambas cosas suelen ser el tratamiento más frecuente de esta urgencia, excepto en el caso de los tumores muy quimiosensibles.

La hipertensión intracraneal es una urgencia neurológica relacionada con la afectación metastática del SNC. La identificación precoz de este síndrome está claramente relacionada con la evolución. De nuevo, un alto índice de sospecha resulta determinante para poder instaurar un tratamiento adecuado y evitar la devastación neurológica y una situación potencialmente mortal.

PALABRAS CLAVE: Compresión de la médula espinal. Hipertensión intracraneal. Diagnóstico precoz. Neurocirugía. Radioterapia.

INTRODUCCIÓN

El cráneo, en el adulto, es una cobertura rígida que protege las estructuras que se encuentran en su interior, las cuales ocupan el volumen de lo contenido en su totalidad y son, en su mayor parte, el parénquima cerebral (80%), seguido de la sangre (10%) y del líquido cefalorraquídeo (LCR) (10%) (1). Todo esto origina una presión dentro del cráneo, conocida como presión intracra-

ABSTRACT

Tumoral spinal cord compression is a common neurologic emergency whose overall frequency reaches 5%. This cancer complication defines a complex scenario in which an early diagnosis and treatment are extremely important at the time on avoiding serious and non-reversible consequences like paraplegia or sphincter dysfunction. The outcome for affected patients depends on the degree of neurologic impairment at the pretreatment and in fact the pretreatment neurologic status is the strongest predictor for the success of the treatment. Clinical story, neurologic exam and MRI are the corner-stones of diagnosis and therapy planning. A high degree of suspect would have to be present in the medical oncologist mind everytime that a back pain is referred by an oncological patient. Radiotherapy, surgery or both are usually the most common treatment of this emergency except for highly chemosensitive tumors.

Intracranial hypertension is a neurologic emergency related to metastatic disease in the CNS. An early identification of this syndrome is clearly related to the outcome. Again, a high suspect index is determinant at the time to establish an adequate therapy to avoid neurological devastation and a life-threatening situation.

KEY WORDS: *Spinal cord compression. Intracranial hypertension. Early diagnosis. Neurosurgery. Radiotherapy.*

neal (PIC), que se mantiene entre 10 y 15 mmHg (2). La PIC se considera la presión hidrostática del LCR medida a nivel intraventricular o en el espacio subaracnoideo lumbar. Puesto que el volumen intracraneal permanece constante, un incremento en uno o varios de sus componentes llevaría a un incremento de presión que, en principio, sería compensado por los otros, disminuyendo el volumen sanguíneo, el del LCR o el de ambos. Este fenómeno se conoce como Ley de Monro-Kellie-Burrows.

Sin embargo, la capacidad de compensación (*Compliance*) es escasa y rápidamente surge el desequilibrio entre continente y contenido, apareciendo fenómenos fisiopatológicos que dañan las estructuras nobles encefálicas.

La hipertensión intracraneal (HTIC) se define como una elevación sostenida de la PIC por encima de 15 mmHg, originada por la pérdida de los mecanismos de compensación o ruptura del equilibrio existente entre el cráneo y su contenido (3).

MECANISMOS DE PRODUCCIÓN DE HTIC

Existen múltiples causas de HTIC, que podrían dividirse en dos grandes grupos: a) procesos expansivos; y b) procesos no expansivos (Tabla I). La principal causa de HTIC en el paciente con cáncer son las metástasis cerebrales, seguido por los tumores primarios del sistema nervioso central (SNC). En adultos, el origen primario más frecuente lo constituye el cáncer de pulmón, seguido del cáncer de mama y melanoma. En menores de 21 años los principales responsables son los sarcomas óseos, los rhabdomyosarcomas y los tumores germinales.

Los mecanismos por los cuales estas lesiones provocan HTIC pueden ser (4):

— *Volumen cerebral aumentado*:

- Efecto masa del propio tumor: son lesiones ocupantes de espacio (LOE) que producen un incremento de volumen parenquimatoso.

- Edema cerebral alrededor de la lesión: generalmente un edema vasogénico por lesión de la microvasculatura cerebral con alteración de la barrera hematoencefálica. En los estudios de neuroimagen es característica la forma “en dedos de guante” alrededor de la lesión.

- Sangrado tumoral: puede ser la forma de presentación de una neoplasia cerebral. Lo más frecuente es la hemorragia intraparenquimatosa. La hemorragia intratumoral sucede más frecuentemente en metástasis que en tumores primarios. Las metástasis con mayor índice de sangrado son de coriocarcinoma, melanoma, carcinoma renal y carcinoma broncogénico. También se

han descrito hemorragias intraventriculares, subaracnoideas, hematomas subdurales y epidurales.

— *Volumen sanguíneo aumentado*: por infiltración tumoral o trombosis de senos venosos intracraneales. Se produce un aumento de la presión venosa cerebral, pudiendo producirse edema e incluso infartos hemorrágicos. También puede ocurrir un aumento del volumen sanguíneo por hiperemia o hipercapnia. Las trombosis de los senos venosos están descritas no sólo por efecto local tumoral, sino como fenómeno paraneoplásico y como toxicidad de algunas quimioterapias.

— *Aumento del LCR*: producción aumentada o disminución de la absorción del LCR o bien obstrucción al flujo del LCR.

CLÍNICA

— *Cefalea*: es el más común a la vez que inespecífico de los síntomas (ocurre hasta en un 54% de los casos). Se debe a la distensión de la duramadre que se halla inervada en su porción supratentorial por la rama oftálmica del trigémino (cefalea frontal y retroorbicular bilateral); en su porción infratentorial está inervada por ramas del glossofaríngeo y ramas sensitivas de los primeros pares de nervios cervicales (cefalea occipito-cervical) (3). Se manifiesta habitualmente como holocraneal, se agrava de forma característica con las maniobras de Valsalva, el decúbito y el descanso nocturno y, de hecho, puede llegar a despertar al paciente por la noche; esto se debe al aumento de la presión hidrostática en el compartimento intracraneal y al aumento de la pCO₂ durante el sueño por hipoventilación, que induce una vasodilatación cerebral. Normalmente se alivia con el vómito. Suele ser el primer síntoma.

— *Náuseas y vómitos*: aparecen en un 40% de los pacientes. Habitualmente matutinos, sin relación con las comidas. Si la presión intracraneal es importante aparecen los vómitos sin náuseas (vómitos en escopetazo), que se deben a una hipersensibilidad del área postrema o área del reflejo del vómito localizada en el suelo del cuarto ventrículo, cuando se eleva la PIC.

— *Signos y síntomas focales neurológicos* (4): se presentan en un 68% de casos. Pueden estar en relación con la distorsión que el aumento de presión ejerce sobre determinadas estructuras cerebrales o bien ser la consecuencia del efecto directo de los procesos expansivos localizados en las distintas regiones del encéfalo (Tabla II).

— *Papiledema* (5): es el signo más importante y traductor de HTIC. Se cree que es debido a un estasis del flujo axoplásmico del nervio óptico. La HTIC frecuentemente produce congestión venosa retiniana, con dilatación capilar y edema extracelular y en estados más avanzados se produce elevación del disco óptico por edema y posteriormente hemorragias retinianas. Casi siempre es bilateral y tarda días en aparecer. Si la lesión se sitúa en fosa posterior la presentación puede ser más temprana. No produce defecto en la agudeza visual o reducción del campo visual hasta que está muy avanzado (en forma de aumento de la mancha ciega).

— *Crisis convulsivas*: un 30-40% de pacientes con

TABLA I

CAUSAS MÁS FRECUENTES DE HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL

Proceso patológico	Entidad
Presencia de masas intracraneales	Hematomas: epidural, subdural intraparenquimatoso Neoplasias Abscesos Edema por traumatismo infarto o tumor
Alteraciones de la dinámica del LCR	Hidrocefalia obstructiva o comunicante
Obstrucción de un seno venoso	Fracturas deprimidas sobre el seno Enfermedad tromboembólica venosa
Edema cerebral difuso	Hemorragia subaracnoidea, síndrome de Reye, encefalitis y meningitis, intoxicación acuosa
Idiopático	<i>Pseudotumor cerebri</i>

TABLA II

SIGNOS FOCALES NEUROLÓGICOS

Localización tumoral	Clínica
Lóbulo frontal	<ul style="list-style-type: none"> -Cambios en el comportamiento (variando entre el psiquismo aplanado y la moria frontal) -Pérdida de control de esfínteres -Pérdida de fuerza en extremidades
Lóbulo parietal	<ul style="list-style-type: none"> -Pérdida de discriminación de formas y sensibilidad -En hemisferio dominante pérdida de reconocimiento derecha-izquierda, agrafía, alexia, acalculia (síndrome de Gerstmann)
Lóbulo temporal	<ul style="list-style-type: none"> -Trastorno de memoria -En el hemisferio dominante del lenguaje (disfasia sensorial, motora y mixta)
Lóbulo occipital	<ul style="list-style-type: none"> -Trastornos visuales (heminopsia, discromatopsia, ceguera cortical, agnosia visual)
Cerebelo	<ul style="list-style-type: none"> -Ataxia -Dismetría -Disdiadococinesia -Nistagmus
Tronco cerebral	<ul style="list-style-type: none"> -Alteración pares craneales -Trastornos sensitivos y motores -Disminución de nivel de conciencia

tumores cerebrales presentarán crisis epilépticas durante el curso de la enfermedad.

—*Deterioro mental*: es más frecuente en casos de HTIC evolucionada. La disminución del nivel de conciencia se debe al síndrome de herniación cerebral denominado “deterioro rostro-caudal” (4), cuyo mecanismo inicial es la compresión del diencefalo que se acompaña de confusión y disminución del nivel de alerta. El ritmo respiratorio es normal o con patrón de *Cheyne-Stokes*, la respuesta motora puede ser de localización de estímulos, flexión de retirada o hipertonia con rigidez de decorticación. Si el cuadro progresa, se produce afectación progresiva de mesencefalo, puente y bulbo raquídeo, con disminución del nivel de conciencia hasta el coma, abolición de reflejos del tronco, cambios en el patrón respiratorio, respuesta motora en descerebración, alteraciones pupilares y finalmente la muerte por parada cardio-respiratoria por enclavamiento amigdalario.

—*Alteraciones cardiovasculares y respiratorias (6)*: la afectación de centros vasomotores ubicados en el tronco cerebral puede provocar la caída de la tensión arterial. Cuando la HTIC es muy elevada se produce estasis circulatorio con disminución de la perfusión arterial del cerebro; en el intento de compensación se eleva la presión sistólica (fenómeno de *Cushing*). La compresión prolongada del bulbo raquídeo paraliza los centros bulbares ocasionando bradicardia y paro respiratorio. Los trastornos circulatorios y respiratorios son indicadores de mal pronóstico.

DIAGNÓSTICO

La HTIC es una urgencia médica, por lo que se debe llegar al conocimiento de la causa con la rapidez necesaria para evitar mayores complicaciones y mayor daño cerebral (7). El síndrome de hipertensión intracraneal se sospecha por el cuadro clínico, en consecuencia, hay que realizar una exhaustiva historia clínica y una exploración física metódica.

Para completar el estudio es conveniente realizar algunas pruebas complementarias:

—*TAC craneal*: de elección en situaciones agudas. Realizada de forma urgente permite el diagnóstico de la mayoría de lesiones intracraneales de origen tumoral causantes de HTIC, así como de otras alteraciones intracraneales que contribuyen al cuadro clínico, como edema peritumoral o hidrocefalia.

—*RMN encefálica*: junto con la TAC es la prueba de elección. Es superior a esta en el diagnóstico de lesiones en fosa posterior y en cuanto a resolución anatómica. Además tiene una gran importancia para valorar problemas medulares e intrarraquídeos que impiden la circulación y reabsorción del LCR.

—*PET (Tomografía por Emisión de Positrones)*: También útil en el diagnóstico inicial y de recidivas de tumores cerebrales, poniendo de manifiesto el metabolismo de las lesiones cerebrales.

—*Radiografía de cráneo*: la TAC y la RM han desplazado a las radiografías simples, pero estas todavía pueden mostrar datos de interés a bajo coste y comodidad de realización, pudiendo apreciar, por ejemplo, agrandamiento de la silla turca, impresiones digitiformes en la tabla interna del cráneo, diástasis de suturas craneales en niños y adolescentes, etc.

—*Angiografía cerebral*: no suele ser necesaria. Su finalidad es mostrar las alteraciones de la circulación cerebral; muestra la morfología de los grandes y pequeños vasos y su relación con los estados patológicos en evaluación.

TRATAMIENTO

MEDIDAS GENERALES

—Reposo en cama, con una elevación de la cabeza de 30°, en posición media sin flexionar el cuello (8).

—*Control estricto de Tensión Arterial (TA)*: el objetivo es mantener una TA sistólica por encima de 90 mmHg. Para ello es imprescindible una correcta reposición de volemia. Se hará con una transfusión de sangre si la hemoglobina es inferior a 10 g/dl, soluciones hiperosmolares y expansores del plasma (5). El uso de fármacos vasoactivos no está inicialmente recomendado hasta haber repleccionado correctamente al paciente, y una vez llevado esto a cabo, se usarán fármacos con poca repercusión sobre la circulación cerebral como son la noradrenalina (dosis 0,03-0,6 mg/kg/min) y/o la dopamina (dosis 5 a 30 mg/kg/min). El uso de sustancias hipoosmolares, suero glucosado al 5% y el lactato de Ringer pueden favorecer el edema cerebral y producir hiperglucemia que, en situación de isquemia cerebral será causa de metabolismo anaerobio con producción de radicales libres y aumento del calcio en las zonas de penumbra isquémica, produciendo lesión neuronal y apoptosis celular (9). En caso de hipertensión, a pesar de una correcta sedación y analgesia (TAD > 110 mmHg), se administrarán fármacos hipotensores de corta duración como el labetalol (perfusión continua 2-3 mg/min) o urapidilo (bolos de 25 mg, repetibles cada 5 min).

—*Oxigenación correcta*: los objetivos son alcanzar una PaO₂ > 100 mmHg con una saturación de O₂ > 95%, con una PaCO₂ entre 30-35 mmHg.

—*Control de la fiebre*: se debe mantener la temperatura por debajo de 38° C, utilizando para ello paracetamol intravenoso (i.v.), metamizol i.v. y medios físicos. Algunos autores han demostrado que una hipotermia moderada, entre 34-32° C, puede evitar el desarrollo de la cascada inflamatoria y mejorar el pronóstico.

—*Tratamiento de las convulsiones (10)*: pueden ser causa de complicaciones, con el riesgo de empeorar el pronóstico. Hay que tratarlas de forma precoz. El papel del tratamiento profiláctico no queda claramente dilucidado, como pone de manifiesto la revisión realizada por la *American Academy of Neurology* (11), que concluye que el tratamiento profiláctico antiepiléptico no ofrece ningún beneficio sustancial y además la toxicidad secundaria repercute de forma significativa en la calidad de vida de los pacientes. Podremos considerar la profilaxis en pacientes con lesiones en zonas altamente epileptógenas o determinadas histologías tumorales (como las metástasis de melanoma, con una gran incidencia de sangrado). Los fármacos de elección serán aquellos carentes de interacciones con el resto de fármacos empleados, de nueva generación (no inductores enzimáticos), de amplio espectro y que permitan alcanzar dosis terapéuticas en poco tiempo. La monoterapia con fármacos no inductores será el tratamiento inicial. Dentro de los fármacos de nueva elección destacan la gabapentina (Neurontin®) y levetiracetam (Keppra®), sin interacción con isoenzimas del citocromo P450. Se debe evitar en lo posible la fenitoína.

TRATAMIENTO MÉDICO (12)

—*Manitol*: disminuye el agua del parénquima cerebral. Se aconseja administrar manitol al 20%, a una

dosis inicial de 1 a 2 g/kg peso en bolo para luego pasar a una dosis de mantenimiento de 0,25-0,5 g/kg cada 4 horas, hasta alcanzar la osmolaridad de 320 mOsm/l.

—*Corticoides*: indicado en pacientes con edema vasogénico. Su mecanismo de acción consiste en la estabilización de la membrana capilar restableciendo su permeabilidad. La *dexametasona* es el fármaco clásicamente empleado, por vía oral o intravenosa. Se emplea una dosis de carga de 10 mg i.v., seguido de dosis de 4 mg/6 horas. Debe individualizarse el tratamiento en cada paciente, ya que la dosis debe incrementarse o reducirse en relación con la respuesta clínica o la aparición de efectos secundarios (hiperglucemias, edemas en miembros, trastornos psiquiátricos y síndrome de *Cushing*).

—*Diuréticos*: el uso de diuréticos como furosemida en asociación con manitol puede producir efectos sinérgicos. Sin embargo, la PIC depende más de la barrera hematoencefálica (BHE) que de la función del riñón, por eso suelen usarse únicamente cuando la respuesta al manitol no ha sido favorable.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

—*La extirpación tumoral* es el procedimiento quirúrgico con mayor éxito a la hora de resolver el cuadro (13). El objetivo es resolver el cuadro ocasionado por el efecto masa del tumor primario o la metástasis, establecer el diagnóstico histológico y conseguir el control local del tumor. El reto es conseguir la mayor resección posible sin aumentar el déficit neurológico del paciente. Las técnicas microquirúrgicas junto con los nuevos sistemas de neuronavegación y robótica, mejoran la capacidad del cirujano para realizar resecciones más extensas y con menos riesgo. En el caso de tumores primarios es muy difícil, de forma habitual, conseguir una extirpación total, no así en lesiones metastásicas, ya que es posible encontrar un plano de disección entre la lesión y el parénquima cerebral. El tratamiento quirúrgico de las metástasis se indica cuándo son únicas, accesibles a la cirugía, con buen estado neurológico y general (*Karnofsky* ≥ 70) y sin signos de enfermedad sistémica, seguido de tratamiento radioterápico. Se realizará una derivación de LCR cuando se produzca hidrocefalia. Puede ser temporal o permanente.

RADIOTERAPIA CRANEAL

Muy efectiva en la paliación de síntomas neurológicos, consiguiendo una mejoría sintomática del 70-90% de los pacientes. Es el tratamiento posterior considerado de elección. Generalmente los esquemas administran una dosis total de 30 Gy en 10 fracciones.

RADIOCIRUGÍA (4)

Opción cuando no es posible la cirugía. Se administran 60-70 Gy sobre las lesiones y 25-30 Gy holocraneal, mediante técnica esteroatáctica. Indicada en lesiones únicas o en pequeño número.

COMPRESIÓN MEDULAR NEOPLÁSICA

INTRODUCCIÓN

El síndrome de compresión medular se define como aquel que se produce como consecuencia de un desplazamiento, atrapamiento o invasión de la médula espinal o del conjunto de raíces que forman la cola de caballo como consecuencia de la presencia de una lesión tumoral, primaria o metastásica. Dicha lesión puede estar localizada a nivel intradural intra- o extramedular, o bien a nivel epidural, siendo ésta la ubicación más habitual.

Constituye una complicación frecuente en pacientes oncológicos, además de resultar potencialmente devastadora. Se considera que aproximadamente un 5-10% de estos pacientes presentará una compresión medular durante el curso de su enfermedad. La mayor incidencia se encuentra entre la 5ª y la 6ª décadas de la vida, sin claras diferencias en función del sexo.

Aunque el síndrome de compresión medular puede ocurrir a cualquier nivel del esqueleto axial, el segmento más frecuentemente afectado es el dorsal (70%), seguido por orden de frecuencia de la región lumbosacra (20%) y cervical (10%), si bien en un porcentaje elevado de pacientes existe una afectación ósea a diferentes niveles.

La manifestación clínica inicial más frecuente es el dolor dorsolumbar, apareciendo posteriormente alteraciones motoras, sensitivas o esfinterianas.

La radioterapia y la cirugía son las opciones terapéuticas más frecuentemente utilizadas.

ETIOPATOGENIA

El síndrome de compresión medular puede ser secundario tanto a tumores primarios como metastáticos; estos últimos son los más habituales. Aproximadamente el 90% de los casos de compresión medular se debe a la presencia de metástasis vertebrales. Los tumores implicados en la aparición de la compresión medular son, por tanto, aquellos que ocasionan metástasis óseas con mayor frecuencia (Tabla III).

Aunque todos estos tumores pueden afectar a cual-

quier segmento del neuroeje, existen ciertos tumores primarios que tienden a metastatizar en un segmento en concreto. Así, los tumores de mama y pulmón producen un compromiso generalmente a nivel de la columna dorsal, mientras que los tumores de colon y próstata lo hacen con mayor frecuencia a nivel lumbosacro.

El mecanismo más frecuente de aparición del síndrome de compresión medular consiste en la invasión del espacio epidural debido a la presencia de una metástasis en el cuerpo vertebral, originada como consecuencia de la diseminación hematogena del tumor primario. Dichas metástasis pueden provocar una fractura-acuñamiento patológica o bien pueden crecer hacia la parte posterior del cuerpo vertebral, comprimiendo la médula espinal. Existen, además, tumores de localización paravertebral que crecen y se introducen a través de los agujeros de conjunción, ocasionando una compresión medular por contigüidad. Este es el mecanismo de diseminación más frecuente en los linfomas, tumor de Pancoast y neuroblastoma. En un porcentaje reducido de casos puede aparecer una compresión medular sin que exista infiltración del cuerpo vertebral ni una masa paravertebral. Ello ocurre cuando se produce una embolización retrógrada de las células tumorales a través del plexo de Baston, que se encarga del retorno venoso de la médula espinal.

La lesión medular se produce como consecuencia de un doble mecanismo. Por una parte, debido al efecto masa de la propia lesión tumoral que comprime o infiltra la médula espinal. Por otra parte, el crecimiento del tumor provoca una compresión del plexo venoso epidural y de la red de pequeños vasos que se encarga de la irrigación de la médula, ocasionando la liberación de citoquinas y mediadores de la inflamación, que ocasionan la aparición de una isquemia medular.

CLÍNICA

Generalmente el síndrome de compresión medular aparece durante la evolución de una neoplasia conocida. Sin embargo, en algunos pacientes constituye la primera manifestación de una neoplasia todavía no diagnosticada.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son las siguientes:

—*Dolor*: constituye la manifestación clínica más frecuente y temprana, pudiendo preceder en varias semanas o incluso meses al resto de la clínica. Se trata generalmente de un dolor de tipo mecánico provocado por una masa epidural, referido a nivel del segmento raquídeo afectado, que empeora con los movimientos, la maniobra de Valsalva, la espinopercusión y, de forma característica, con el decúbito.

Cuando existe compresión radicular como consecuencia de la presencia de una masa paravertebral, aparece un dolor lancinante, localizado en el metámero cuya sensibilidad corresponde a la raíz afectada y que, al igual que el anterior, empeora con las maniobras de Valsalva. El dolor radicular localizado a nivel de la región dorsal suele ser bilateral, mientras que en el caso de afectación de raíces cervicales o lumbares el dolor es habitualmente unilateral.

TABLA III

ETIOLOGÍA DEL SÍNDROME COMPRESIÓN MEDULAR EN FUNCIÓN DE LA EDAD

<i>Adultos</i>	<i>Niños</i>
Carcinoma pulmón	Neuroblastoma
Carcinoma de mama	Sarcoma Ewing
Carcinoma próstata	Linfoma
Mieloma múltiple	Osteosarcoma
Linfoma	Sarcoma partes
Hipernefroma	blandas
Melanoma	

—*Alteraciones motoras*: la presencia de parestias y, menos frecuentemente, de plejías, constituye la segunda manifestación neurológica más frecuente del síndrome de compresión medular. Puesto que el segmento medular generalmente afectado es el dorsal, la manifestación motora más habitual será la aparición de una paraparesia. La afectación del segmento cervical ocasiona una tetraparesia que, si la lesión se encuentra por encima del nivel C3, se acompaña de una parálisis de la musculatura respiratoria, pudiendo comprometer la vida del paciente.

En la mayor parte de los casos, la debilidad es inicialmente más marcada a nivel proximal como consecuencia de una lesión de la vía piramidal. Sin embargo, cuando se produce una compresión de la cola de caballo, el déficit será inicialmente distal, progresando posteriormente en sentido proximal. En este caso, los músculos afectados presentarán flaccidez e hiporreflexia con ausencia de signo de Babinski, a diferencia de lo que sucede en el caso de compresión de la médula espinal.

La velocidad de instauración varía en función de la naturaleza del tumor primario responsable del síndrome, pudiendo aparecer una plejía rápidamente evolutiva en cuestión de horas o días, como en el caso del carcinoma de pulmón y linfomas.

—*Alteraciones sensitivas*: constituyen la manifestación neurológica más frecuente en el momento del diagnóstico. La presencia de trastornos sensitivos consiste generalmente en hipoestusias o parestias en los territorios cuya sensibilidad depende de los segmentos medulares localizados por debajo de la lesión, observándose en un porcentaje muy reducido de pacientes abolición de todas las formas de sensibilidad en dichos territorios. Habitualmente el nivel sensitivo se encuentra 2-3 segmentos por debajo de la lesión. Tiene un importante valor topográfico la presencia de una anestesia limitada a la región perineal, que indica la presencia de una lesión a nivel de la cola de caballo.

—*Trastornos autonómicos*: en el momento del diagnóstico, aproximadamente el 50% de los pacientes presentará trastornos esfinterianos, tanto en forma de incontinencia como de retención, tanto urinaria como fecal.

Habitualmente se trata de manifestaciones que el paciente no trasmite al personal médico, de modo que es importante realizar una anamnesis que incluya preguntas dirigidas a recoger esta información.

DIAGNÓSTICO

Diferentes estudios han demostrado que el tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y la instauración de un tratamiento adecuado constituye uno de los principales factores pronósticos en cuanto a la recuperación posterior de la situación basal (14). Así, el 80% de los pacientes que pueden deambular al inicio del tratamiento mantienen esta situación; de los pacientes con paraparesia al inicio del tratamiento, sólo el 45% normalizará la función motora, reduciéndose al 3% si el paciente presenta paraplejía al inicio del tratamiento. Resulta, por tanto, fundamental, sospechar la existencia

de una compresión medular ante la aparición de los primeros síntomas y realizar un diagnóstico adecuado con la máxima celeridad posible. Para ello, las principales pruebas complementarias a considerar son las siguientes:

—*Radiografía simple*: la radiografía simple de columna completa es la primera prueba complementaria a realizar ante una posible compresión medular, debido a su accesibilidad y sencillez de realización. Permite observar la presencia tanto de lesiones líticas como blásticas. Otras alteraciones radiológicas sospechosas son: aplastamientos vertebrales, erosión de los pedículos o aumento de los espacios intervertebrales. Sin embargo, la existencia de una radiografía normal no descarta la existencia de una compresión medular. De hecho, es normal en el 30% de los casos.

—*Resonancia nuclear magnética*: actualmente constituye la prueba diagnóstica de elección debido a su alta sensibilidad (80-100%) y especificidad (80-100%) en la detección de metástasis a nivel de médula ósea, alta resolución en la valoración de la médula espinal, posibilidad de detección de una diseminación leptomeningea y capacidad para diferenciar entre causas malignas y benignas de compresión medular, como por ejemplo hernias discales, abscesos espinales, hematomas epidurales, mielitis o hemangiomas cavernosos.

—*Mielografía*: la mielografía con inyección intratecal de contraste constituía la prueba diagnóstica de elección en la era previa a la aparición de la RNM, con una definición en la detección de lesiones medulares similar a esta prueba. Actualmente, sin embargo, su uso se ha restringido a los pacientes en los que la RNM está contraindicada, debido a que es una técnica invasiva que requiere la realización de una punción lumbar para la administración del contraste y que puede ocasionar lesiones neurológicas.

—*Biopsia de la lesión*: puede realizarse mediante biopsia excisional, con resección de la masa, o bien mediante biopsia con aguja guiada por TAC. Permite obtener el diagnóstico histológico en el caso de pacientes que debutan con una compresión medular.

Existen otras técnicas diagnósticas como la TAC con ventana ósea, la gammagrafía o el PET, que permiten valorar la existencia de lesiones óseas, pero que presentan, sin embargo, menor valor en el diagnóstico de la compresión medular. En el caso de la TAC, presenta una escasa resolución en la valoración de la médula espinal. Por su parte, tanto la gammagrafía como el PET, aunque permiten valorar la presencia de lesiones óseas, no permiten determinar un posible compromiso medular.

TRATAMIENTO

Actualmente los tres pilares básicos en el tratamiento de la compresión medular son los corticoides, la cirugía y la radioterapia.

—*Corticoides*: el tratamiento con corticoides debe ser instaurado rápidamente ante la sospecha de una compresión medular debido, por una parte, a su efecto analgésico y, por otra parte, a su acción antiinflamato-

ria, que permite reducir de forma rápida el edema vasogénico y, por tanto, el daño medular provocado por la hipoperfusión.

Existen múltiples estudios que intentan determinar cuál es la dosis óptima. En varios de ellos (15-17) se compara la administración de dosis altas de corticoides frente a dosis moderadas. Únicamente el estudio de Sorensen y cols. (16) demuestra diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la recuperación de los déficits neurológicos a favor de la administración de corticoides a dosis altas. Sin embargo, en todos estos estudios se observó una incidencia muy superior de efectos secundarios en el brazo de dosis altas. Los efectos secundarios más frecuentes fueron: hemorragia digestiva alta y baja y perforaciones gástricas. Otros posibles efectos de los corticoides a dosis altas son hiperglucemia, inmunosupresión y psicosis.

Ante la ausencia de datos a favor de los esquemas con altas dosis de corticoides, la pauta utilizada actualmente consiste en administrar un bolo inicial de dexametasona de 10-20 mg i.v., seguido de 4 mg cada 6 horas durante la duración de la radioterapia, con pauta descendente posterior.

En 1996 se publicó un estudio (18) que evaluó la eficacia del tratamiento corticoideo en pacientes con bajo riesgo y una función motora aceptable. Este estudio incluyó 93 pacientes, que recibieron radioterapia asociada o no a corticoides, no observándose diferencias estadísticamente significativas entre los dos brazos.

—*Cirugía*: el papel de la cirugía en el tratamiento de la compresión medular continúa siendo motivo de debate. Ello se debe, por una parte, a que se trata habitualmente de técnicas agresivas y, por otra parte, a que un porcentaje elevado de pacientes presenta un deterioro importante del estado general y una esperanza de vida corta, inferior a 6 meses en muchos casos.

La técnica utilizada tradicionalmente ha sido la laminectomía posterior. Esta técnica presenta como limitación importante el hecho de que en la mayoría de los casos permite tan sólo una resección parcial, puesto que la mayor parte de las lesiones se encuentran en la región anterior del cuerpo vertebral. En muchas ocasiones la laminectomía posterior origina fracturas patológicas que aumentan la inestabilidad.

Actualmente se opta por la realización de una laminectomía con abordaje anterior, que permite la resección de la lesión y, por tanto, la descompresión medular, con la aplicación posterior de una técnica de estabilización mecánica. Habitualmente son necesarias dos intervenciones quirúrgicas, con una morbilidad importante. La técnica de resección transpedicular portero lateral puede ser una alternativa.

Actualmente las indicaciones del tratamiento quirúrgico en el contexto de la compresión medular son las siguientes: ausencia de confirmación histológica de tumor primario, irradiación previa de segmento afecto, radiculopatía dolorosa progresiva durante radioterapia, compresión medular secundaria a fractura patológica, inestabilidad espinal y rápida progresión clínica.

Aunque tradicionalmente se ha considerado la radioresistencia del tumor primario como otra de las indica-

ciones de tratamiento quirúrgico, no existen actualmente estudios que apoyen esta contraindicación. Existen varios estudios prospectivos (19) que evalúan el impacto de la radioresistencia tumoral en la recuperación posterior de la capacidad para deambular. Ninguno de estos estudios ha demostrado diferencias estadísticamente significativas entre tumores radiosensibles y radioresistentes.

Por otra parte, hay estudios que evalúan el posible papel beneficioso de la cirugía asociada a radioterapia. Patchell y cols. (20) realizaron un estudio aleatorizado con un tamaño muestral deseado de 202 pacientes con una compresión medular a un único nivel y una paraplejía de menos de 48 horas de evolución. Los pacientes se aleatorizaron a recibir cirugía seguida de radioterapia frente a radioterapia sola. El reclutamiento se cerró de forma prematura debido a la presencia en un análisis interino de diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la recuperación de la capacidad para deambular a favor del brazo que incluyó cirugía ($p = 0,006$), con un mayor control del dolor. Se observó, además, un impacto positivo sobre la supervivencia global a favor de la cirugía, sin alcanzar la significación estadística ($p = 0,08$). Hay que tener en cuenta, sin embargo, que se trata de un estudio con un reducido tamaño muestral, cuyos resultados deben ser apoyados por nuevos estudios.

—*Radioterapia*: actualmente la radioterapia ocupa un papel fundamental en el tratamiento de la compresión medular debido a que, por su efecto citorreductor tumoral, permite una descompresión rápida del sistema nervioso, con una reducción del déficit neurológico hasta en el 50% de los pacientes. Permite, además, un mayor control del dolor y una reducción de la recidiva local.

Desde la publicación de un estudio aleatorizado (21) que evalúa diferentes esquemas de fraccionamiento en el tratamiento de las metástasis óseas dolorosas, demostrando una eficacia similar entre esquemas cortos y largos, el esquema más utilizado en este contexto es la administración de 8 Gy en una sola fracción. El esquema óptimo en el tratamiento del déficit neurológico sigue siendo, sin embargo, incierto. Existe un único estudio que compara diferentes esquemas de fraccionamiento (22), cuyo objetivo primario fue determinar si los esquemas cortos resultan igual de eficaces que los de mayor duración en cuanto a resolución de los déficits neurológicos. Los esquemas comparados en este estudio son los mostrados en la tabla IV, no evidenciándose diferencias significativas entre los diferentes fraccionamientos. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que se

TABLA IV

ESQUEMAS DE FRACCIONAMIENTO UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA COMPRESIÓN MEDULAR

2 Gy x 20 fracciones
2,5 Gy x 15 fracciones
3 Gy x 7 fracciones
4 Gy x 5 fracciones
8 Gy x 1 fracción

trata de un estudio retrospectivo y que son necesarios, por tanto, nuevos estudios adicionales.

Actualmente el esquema de fraccionamiento más utilizado consiste en administrar 30 Gy en 10 sesiones. Sin embargo, en pacientes muy deteriorados, con mal estado general, se deben seleccionar esquemas cortos, buscando fundamentalmente un efecto analgésico. El campo a irradiar debe incluir la vértebra o vértebras afectas, la craneal, la caudal y un amplio campo lateral (Tabla V).

La quimioterapia está indicada exclusivamente en tumores muy quimiosensibles, con un tiempo de res-

puesta muy reducido, como ocurre en los neuroblastomas, linfomas o tumores germinales.

Actualmente se están desarrollando técnicas de cirugía estereotáxica, que han demostrado resultados prometedores. Existen, sin embargo, pocos estudios que evalúen la eficacia de esta técnica, con tamaños muestrales muy reducidos, de modo que es necesaria la realización de nuevos estudios que demuestren su aplicación en el tratamiento de la compresión medular.

Resulta importante asegurar un adecuado control del dolor, generalmente mediante analgesia de tercer escalón, así como evitar la inestabilidad del raquis, mediante la utilización de sistemas ortopédicos de inmovilización.

TABLA V

PRINCIPALES FACTORES PRONÓSTICO ASOCIADOS A RESPUESTA Y SUPERVIVENCIA TRAS RADIOTERAPIA

-ECOG

-Número de vértebras afectas

-Intervalo desde el diagnóstico del tumor primario hasta la aparición de la compresión medular

-Histología del tumor primario

-Intervalo transcurrido entre la aparición del déficit neurológico y el inicio del tratamiento

CORRESPONDENCIA:

Álvaro Rodríguez-Lescure
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario de Elche
C/ Partida Huertos y Molinos, s/n
03202 Elche (Alicante)
e-mail: alescure@terra.es

BIBLIOGRAFÍA

- De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Oncologic Emergencies. Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 6ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001; 2609-53.
- Fernández Armayor V, Cap 22: Hipertensión intracranial. En: *El sistema nervioso, Compendio de Neurociencias*.
- Urgencias en Oncología: Síndrome de Vena Cava Superior, Compresión medular, Urgencias metabólicas e Hipertensión intracranial. En: *Guía docente en Oncología*. Vol. 1. Oncología Médica General. Astra Zeneca Oncology; 2003.
- Vázquez A, Portillo P, Zazpe I, Muñoz B. Treatment of intracranial hypertension of malign tumour origin. *An Sist Sanit Navar* 2004. Vol. 27; (Supl. 3).
- Rey Pérez A, Alvarez del Castillo M. Hipertensión intracranial aguda. Cap. 2. En: *Emergencias Neurológicas*. 1ª Ed. Masson. 2005; p. 19-43.
- Cerebrovascular complications in cancer patients. *Neurol Clin* 2003; 21: 167-92.
- Intracranial Hypertension in Cranioencephalic tumours. Their diagnostic significance. *Rev Clin Esp* 1963; 91: 156-60.
- Lang EW, Chesnut RM. Intracranial pressure. Monitoring and Management. *Neurosurg Clin N Am* 1994; 5: 577-604.
- Qureshi AI, Suarez JI. Use of hypertonic saline solutions in treatment of cerebral edema and intracranial hypertension. *Crit Care Med* 2000; 28: 3301-13.
- Berrocal A, Gavila J, García López JL. Tumores primarios y metástasis en el sistema nervioso central. Cap. 9. En: *Guía SEOM -Uso de los fármacos antiepilépticos en Oncología*. 2006; p. 155-67.
- Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, Recht LD, Wen PY, Chamberlain MC, et al. Practice parameter: Anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumours: Report of Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 54: 1886-93.
- Mayer SA, Chong JY. Critical care management of increased intracranial pressure. *J Intensive Care Med* 2002; 17: 55-67.
- Medical decompressive therapy for primary and metastatic intracranial tumours. *Lancet Neurol* 2003; 2 (6): 357-65.
- Rades D, Fehlhauer F, Schulte R, et al. Prognostic factors for local control and survival after radiotherapy of metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3388-93.
- Vetch CJ, Haaxma-Reiche H, van Putten WL, et al. Initial bolus of conventional versus high dose of dexamethasone in metastatic spinal cord compression. *Neurology* 1989; 39: 1255-7.
- Sorensen S, Helwel-Larsen S, Mouridsen H, et al. Effect of high-dose dexamethasone in corticosteroid metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy: A randomised trial. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 22-7.
- Heimdal K, Hirschberg H, Slettebo H, et al. High incidence of serious side effects of high-dose dexamethasone treatment in patients with epidural cord compression. *J Neurooncol* 1992; 12: 141-4.
- Maranzano E, Latini P, Benaventi S, et al. Radiotherapy without steroids in selected metastatic cord compression patients: A phase II trial. *Am J Clin Oncol* 1996; 19: 179-83.
- Kim RY, Spencer SA, Meredith RF, et al. Extradural spinal cord compression: Analysis of factors determining functional prognosis - Prospective study. *Radiology* 1990; 176: 279-82.
- Patchell L, Tibbs PA, Regine F, et al. A randomised trial of direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastasis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 21 (Abstr 2): 1.
- Price P, Hoskin PJ, Easton D, et al. 8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: Randomised comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow up. *Radiother Oncol* 1999; 52: 111-21.
- Rades D, Stelplers L, Veninga T, et al. Evaluation of five radiation schedules and prognostic factors for metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3366-75.

Síndrome de vena cava superior y taponamiento cardiaco

J. A. MACÍAS, E. VICENTE.

Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Morales Meseguer. Murcia

RESUMEN

El síndrome de vena cava superior se define como la obstrucción del flujo sanguíneo en este vaso secundario a causa extrínseca, invasión de su pared o trombosis. En la actualidad las causas más frecuentes son las neoplasias principalmente el cáncer de pulmón. Cursa con un cuadro clínico muy característico donde destaca el aumento de volumen o hinchazón de cara y tronco superior acompañado de aumento de la circulación colateral venosa de cuello y tronco. El tratamiento se basa en el empleo de quimioterapia, radioterapia o ambas en función de la histología de la neoplasia causal, así como en la posible utilización de cirugía o endoprótesis vasculares.

La afectación pericárdica es un problema frecuente en los pacientes con cáncer. Puede deberse a metástasis generalmente de cáncer de pulmón, mama, linfoma y leucemias o a causas no malignas (idiopática, postradioterapia, infecciosa...). El taponamiento cardiaco (TC) es el síndrome producido por la compresión cardiaca secundaria a un derrame pericárdico. La presentación clínica es variable desde asintomática a shock cardiogénico secundario al compromiso hemodinámico. La ecocardiografía doppler es la técnica diagnóstica de elección. El tratamiento se basa en la pericardiocentesis, la administración de agentes esclerosantes intrapericárdicos o la realización de una ventana pericárdica quirúrgica.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de vena cava superior. Prótesis endovasculares. Taponamiento cardiaco. Enfermedad neoplásica pericárdica. Pericardiocentesis.

SÍNDROME DE VENA CAVA SUPERIOR

INTRODUCCIÓN

El síndrome de vena cava viene definido como un conjunto de síntomas y signos que tienen lugar como resultado de la interrupción del flujo normal de sangre que circula por la vena cava superior. La interrupción del flujo puede deberse a una compresión extrínseca o

ABSTRACT

The superior vena cava syndrome (SVCS) has defined as obstruction of the normal blood flow by this vessel due to extrinsic compression, tumor invasion or thrombosis. The majority of cases are secondary to malignancy, mainly lung cancer. It courses with a typical clinical presentation consist in facial and arm swelling with dilated neck and cutaneous veins. Most patients with SVCS due to malignancy are treated with radiotherapy, chemotherapy or both, bases on the histologic of the tumor cause. The use of expanding stents or surgery provide good palliation of symptoms.

Pericardial involment is a common problem in cancer patients. It is due to metastatic disease frequently from lung cancer, breast, lymphoma and leukaemia or non malignant causes (idiopatic, radiotherapy, infectious...). Cardiac tamponade (CT) is a syndrome caused by an external compression secondary to a pericardial effusion.

Clinical presentation could variate from asymthomatic to a dramatic hemodynamic compromise. Echocardiography Doppler is the gold standard for diagnosis. Treatment is based in pericardiocentesis, pericardial sclerosis or surgical creation of a pericardial window.

KEY WORDS: *Superior vena cava syndrome. Endovascular stents. Cardiac tamponade. Neoplastic pericardial disease. Pericardiocentesis.*

bien a fenómenos de trombosis en el interior de la misma. Las causas de esta obstrucción pueden ser tanto benignas como malignas. En esta revisión nos ocuparemos solamente de estas últimas.

HISTORIA

El síndrome de vena cava superior fue descrito por William Hurner en 1757 en una autopsia de un paciente

con un aneurisma sacular aórtico (1). No fue hasta 80 años más tarde cuando se describe por primera vez en un paciente con cáncer (W. Strokes 1837).

Desde entonces innumerables casos y artículos han sido publicados sobre esta complicación aguda en pacientes con tumores que afectan al mediastino. Antiguamente la gran mayoría de los casos eran debidos a causas benignas (principalmente aneurismas sífilíticos, tuberculosis y fibrosis mediastínica), ocupando las neoplasias menos del 30% de los casos. A partir de la segunda mitad del siglo veinte estas cifras cambian y en la actualidad entre el 75 al 95% de los casos son debidos a causas de naturaleza tumoral.

ETIOLOGÍA

La obstrucción del flujo venoso por la vena cava puede deberse a la compresión extrínseca de la misma, a invasión directa de la pared venosa por el propio tumor o a la existencia de trombosis intraluminal secundaria a un enlentecimiento del flujo por la cava, al estado de hipercoagulabilidad característico del paciente con cáncer o a la presencia de los cada vez más comúnmente empleados catéteres centrales.

El tumor que más frecuentemente causa síndrome de vena cava superior es el cáncer de pulmón siendo el responsable del 65 al 95% de los casos según las series, casi el 85% tumores de ellos localizados en lóbulo superior derecho o en bronquio principal derecho. En función del subtipo histológico del cáncer de pulmón el carcinoma microcítico ocupa el primer puesto (32 a 40%) como agente causal seguido del carcinoma epidermoide (18%). Aproximadamente el 4% de los pacientes con cáncer de pulmón presentan obstrucción de la cava en algún momento de su enfermedad (2,3).

Entre el 15 al 20% de los casos son debidos a linfomas (principalmente el linfoma no Hodgkin (con los subtipos linfoblásticos y difuso de célula grande como principales causantes, siendo muy raro en los LNH foliculares) debido al sobrecrecimiento de los ganglios mediastínicos. Por el contrario es raro que el linfoma de Hodgkin cause síndrome de cava superior.

Tras los linfomas, otros tumores mediastínicos como los timomas o los tumores germinales extragonadales también pueden ser causantes del síndrome.

Por último las metástasis intramediastínicas de cánceres diseminados como el de mama o el esófago pueden ser también causa de obstrucción de la vena cava (menos de 5% de los casos).

ANATOMÍA

La vena cava superior mide normalmente entre 6 y 8 centímetros de longitud y 1 a 2 cm de diámetro. Se forma tras la unión de las venas innominadas derecha e izquierda y se localiza en el mediastino medio, a la derecha de la aorta y por delante de la tráquea.

Existen ocho grandes vías de drenaje venoso provenientes de todo el tórax que terminan en la vena cava

superior. La presencia e intensidad del síndrome clínico va a depender de las características anatómicas individuales del paciente y de sus mecanismos compensatorios durante el proceso de obstrucción. La localización de la obstrucción por encima o debajo de la ácigos, la extensión de esta obstrucción, la presencia no de vías de drenaje abiertas y la capacidad de estas vías para adaptarse al exceso de flujo van a determinar la severidad del síndrome (4).

CLÍNICA

El grado y severidad de las manifestaciones clínicas varían mucho entre los distintos pacientes, en función de la rapidez de instauración del cuadro, por lo que su reconocimiento y manejo precoz es vital para el pronóstico. En la mayoría de los casos la aparición de síntomas y signos tiene lugar de una forma gradual, si bien en algunos pacientes estos ocurren de forma muy brusca. La duración media de los síntomas es aproximadamente de 45 días.

Los síntomas más frecuentes son: sensación de hinchazón facial y tronco superior (72%), disnea (60%), tos (38%), ortopnea, dolor, disfagia, síncope, cefalea. La disnea y la hinchazón facial característicamente empeoran con el decúbito. Los signos más frecuentes son la dilatación venosa cervical y venas superficiales del tronco, edemas en esclavina (con aumento de volumen cara y tronco superior), plétora facial, cianosis, parálisis cuerda vocal, etc. (4,5).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del síndrome de vena cava superior es eminentemente clínico, una buena anamnesis y exploración física es esencial para un rápido y correcto diagnóstico.

El síndrome de vena cava superior precisa un enfoque diagnóstico y terapéutico precoz y diligente pero, salvo los casos de obstrucción severa brusca al flujo aéreo o una hemorragia intracerebral secundaria, el SVCS raramente es una urgencia oncológica absoluta. En una revisión publicada en 1984 con casi 2.000 casos solamente un paciente falleció por causa directa de la obstrucción de la cava debido a aspiración de epistaxis secundaria (1). Por todo ello, en la medida que sea posible, se debe intentar llegar al diagnóstico histológico antes de iniciar el tratamiento (6,7).

—*Radiografía de tórax*: la radiografía de tórax convencional suele mostrar la presencia de una masa que provoca ensanchamiento mediastínico con o sin lesión pulmonar acompañante en función de la patología causante, aunque casi en un 12% de los casos esta es normal. Se puede acompañar también de derrame pleural, infiltrado o cardiomegalia.

—*TAC torácico*: se considera la mejor prueba de imagen para el estudio del SVCS. Aporta información sobre la causa de la obstrucción, el grado y altura de la misma, así como de la presencia o no de circulación colateral. Algunos autores basándose en estos hallazgos han identificado cinco categorías de compresión de la

vena cava superior que representan una estratificación gradual de la severidad del síndrome (8).

Trigaux y cols. señalan que la opacificación de las colaterales venosas torácicas en el CT a menudo sugieren un SVCS pero si esta opacificación se da en las venas subcutáneas torácicas anteriores la existencia de una obstrucción en la vena cava superior es casi del 96%.

—*Resonancia magnética nuclear torácica*: la resonancia magnética nuclear torácica tiene una sensibilidad del 94% y una especificidad del 100% para detectar SVCS. Aporta la ventaja sobre la TAC en que es más precisa para discernir infiltración de los grandes vasos y en que no precisa de la administración de contraste en caso de insuficiencia renal o alergia a contraste yodado.

—*Citología de esputo, PAAF, biopsia aguja gruesa, biopsia ganglionar abierta*: en casos de cáncer de pulmón central o lesión tumoral endobronquial se puede llegar al diagnóstico citológico mediante el estudio de una muestra de esputo, técnica fácil y económica con una rentabilidad de casi el 50-60%.

En caso de existencia de adenopatía cervical o supraclavicular palpable se debe intentar realizar un punción-aspiración con aguja fina para estudio citológico o en los casos en que se sospeche linfoma se prefiere una biopsia aguja gruesa o mejor aún la excisión quirúrgica del ganglio.

Las lesiones pulmonares o mediastínicas también pueden ser accesibles a estas técnicas guiadas por CT o a maniobras endoscópicas como broncoscopia o eco-endoscopia esofágica.

—*Mediastinoscopia diagnóstica*: la mediastinoscopia es un importante procedimiento de uso rutinario para el estadiaje del cáncer de pulmón. Durante años se pensó que se trataba de una técnica de abordaje diagnóstica poco apropiada en los casos de SVCS debido a las altas tasas de morbimortalidad que se describieron inicialmente en este contexto. Sin embargo en los últimos años han aparecido varios artículos que abogan por la seguridad de la técnica y que apoyan su uso por considerarla la forma más rápida y efectiva de obtener el diagnóstico histológico. En una serie publicada por Mineo y cols. con 80 pacientes, no describen ningún caso de mortalidad perioperatoria y sólo en un caso fue preciso realizar una estereotomía por sangrado. En todos los casos se llegó al diagnóstico histológico (9).

TRATAMIENTO

Una vez llegado al diagnóstico, la elección del mejor tratamiento para un determinado caso se hará de forma individualizada teniendo en cuenta la velocidad de instauración del cuadro, la localización de la obstrucción, la presencia o no de trombosis, el desarrollo de los mecanismos compensatorios (como circulación colateral) y sobre todo la histología del tumor causal.

Tradicionalmente la mayoría de los casos han sido tratados con medidas de soporte y quimioterapia o radioterapia en función del tipo de tumor. En los últimos años cada vez es más frecuente el empleo de medidas intervencionistas con prótesis endovasculares o incluso el abordaje quirúrgico (10).

Tratamiento médico de soporte

En todos los casos y a la espera del inicio del tratamiento específico se puede recomendar una serie de medidas generales encaminadas al alivio sintomático del paciente, como son:

1. Oxigenoterapia.
2. Descanso en cama con la cabecera levantada.
3. El uso de diuréticos para disminuir el edema es controvertido pues el problema no es una retención hídrica sino una interrupción del drenaje venoso difícilmente corregible forzando la diuresis.
4. El empleo de esteroides puede ser útil para disminuir el edema perilesional y mejorar por tanto el grado de obstrucción de la cava, aunque no existen estudios positivos que de forma clara apoyen su uso (11).

Radioterapia y quimioterapia

Una vez llegado al diagnóstico histológico el mejor tratamiento va a depender de la quimiosensibilidad o refractariedad del tumor causal. En los casos de carcinoma microcítico de pulmón, linfomas no Hodgkin o tumores germinales con afectación mediastínica, todos ellos considerados tumores de gran quimiosensibilidad, parece razonable el tratamiento precoz con quimioterapia según el esquema más eficaz para dicha indicación: platino-etopósido en CP microcítico, esquemas tipo CHOP en LNH y platino-bleomicina-etopósido o similares en tumores germinales (10).

Tratamiento del SVCS en pacientes con LNH

Tanto la quimioterapia como la radioterapia administrada como tratamiento único parecen ser igual de eficaces en mejorar la sintomatología del SVCS en pacientes con linfomas no Hodgkin. Sin embargo sí que parece existir un beneficio del tratamiento combinado de quimioradioterapia en términos de disminución de las tasas de recidivas locales, aunque no en supervivencia global (12).

Tratamiento del SVCS en pacientes con Carcinoma de Pulmón No microcítico

En los casos en que el SVCS sea debido a un CP no microcítico el inicio del tratamiento con radioterapia disminuye la distensión venosa y provoca una mejoría de los síntomas entre 3 y 7 días después del inicio de la misma. Las tasas de respuestas con radioterapia o una combinación de quimioradioterapia están entre 46% y 70% según las series. Esta mejoría sintomática normalmente tiene lugar en las dos primeras semanas de tratamiento (13,14).

Cirugía y medidas intervencionistas

Aunque el tratamiento normalmente no es quirúrgico, algunos pacientes se pueden beneficiar de un abor-

daje quirúrgico o de la colocación de una prótesis o stent en la cava.

La utilización de la cirugía ha sido muy discutida por los distintos autores pues se trata de técnicas con importante morbilidad secundaria. Sin embargo, la idea actual es que algunos pacientes con instauración brusca del cuadro, síntomas severos o refractarios y con esperanza de vida y estado general adecuado, pueden verse beneficiados por estos procedimientos quirúrgicos.

Técnicas quirúrgicas

Se han descrito muchas técnicas quirúrgicas con el objetivo de descomprimir el sistema venoso por encima del nivel de la obstrucción. Estas técnicas pueden ser de dos tipos: derivativas (*bypass*) en las cuales se deriva el flujo venoso a otros territorios permeables sin actuar sobre el tumor o bien un segundo tipo consistentes en la resección quirúrgica en bloque del tumor y de la vena cava obstruida (4).

Prótesis y catéteres endovasculares

La colocación de una prótesis endovascular puede ser un método rápido y seguro para aliviar los síntomas secundarios del SVCS, tanto en casos de refractariedad a la quimioterapia, como en casos de recurrencia de la obstrucción en un área ya irradiada previamente. El uso de estos dispositivos, cada vez más generalizado, también puede plantearse como primera medida terapéutica antes del tratamiento específico. En una revisión sistemática de pacientes con SVCS y cáncer de pulmón la colocación de un stent provocó un alivio sintomático de forma más rápida y con mayores tasas de éxito (95%) que la quimioterapia o la radioterapia. La mejoría sintomática tiene lugar normalmente en las primeras 48 horas tras la colocación del mismo y en casi el 90% de los pacientes esta mejoría se mantenía hasta el fallecimiento del paciente (10). Parece recomendable el empleo de bajas dosis de anticoagulantes orales para evitar la trombosis de la prótesis endovascular.

TAPONAMIENTO CARDIACO

INTRODUCCIÓN

El taponamiento cardíaco (TC) se define como el síndrome producido por la compresión cardíaca secundaria a un derrame pericárdico (DP). Su diagnóstico se basa en la demostración del compromiso hemodinámico en presencia de un derrame pericárdico moderado o severo.

La enfermedad maligna avanzada raramente afecta al corazón y al pericardio aunque el DP es un hallazgo común *postmortem*. En dos series amplias de autopsias la incidencia de afectación cardíaca de cualquier tipo fue del 11 y 12% respectivamente. De ellas, un 76% tenían afectación pericárdica y un 34% asociaban DP (15).

Clásicamente se consideraba la pericarditis aguda idiopática como la causante de la mayor parte de los TC

sin ser imperativa la búsqueda exhaustiva de procesos subyacentes salvo en evoluciones tórpidas o alta sospecha de una etiología concreta. Sin embargo, en los últimos años las neoplasias son cada vez más relevantes siendo la causa de más de la mitad de los TC investigados, pudiendo aparecer como el primer síntoma de una neoplasia. Este fenómeno se debe a un avance en las técnicas diagnósticas y citológicas así como a una mayor supervivencia de los pacientes con cáncer (16).

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Los tumores metastásicos cardíacos son 20-40 veces más frecuentes que los primitivos benignos y malignos. Cualquier neoplasia puede ocasionar metástasis en el corazón o pericardio aunque las más frecuentes son por orden de frecuencia el carcinoma broncogénico, carcinoma de mama, de esófago, linfomas y leucemias (17).

No obstante, la afectación pericárdica en pacientes con neoplasias no debe ser presumida como maligna. En una serie de 272 pacientes con neoplasias, la afectación maligna pericárdica sólo se demostró en el 60% de los casos siendo el resto idiopáticas y en un 10-20% secundarias a radioterapia previa del mediastino (18).

En pacientes con grandes derrames pericárdicos la probabilidad de diagnosticar una neoplasia como causa subyacente es del 7 al 20% según series (19). Por tanto, es obligada la búsqueda exhaustiva de una neoplasia en pacientes con pericarditis con mala respuesta a tratamiento antiinflamatorio y TC de nueva aparición.

Los tumores malignos pueden afectar al pericardio por invasión local o por diseminación linfática o hematológica. La afectación miocárdica es poco frecuente y suele ser un hallazgo en necropsias sin embargo algunos tumores como linfomas, leucemias y melanoma metastásicos pueden producirla.

El pericardio tiene cierto grado de elasticidad y contiene una fina capa de líquido pericárdico que rodea al corazón. Cuando se produce un acúmulo de grandes cantidades de líquido (DP) puede dar lugar a un taponamiento cardíaco.

El TP se define como aquella situación en la que la presión del derrame pericárdico acumulado excede las presiones intracardiacas llevando a una disminución de los volúmenes de llenado ventricular, de uno o ambos ventrículos, y en consecuencia a una disminución del gasto cardíaco.

El taponamiento no es una situación del "todo o nada" como se creía hace unos años, sino que corresponde a un *continuum* con una gradación de severidad que va desde una ligera elevación de la presión intrapericárdica (sin ninguna manifestación clínica) hasta una situación de severa afección hemodinámica que puede llevar incluso hasta la muerte (20).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Existen varias formas clínicas de TC.

—*Forma aguda*: de inicio brusco y que asocia disnea, dolor torácico y puede suponer una amenaza para

la vida del paciente si no se trata. Suele cursar con presión venosa yugular elevada (PVY) e hipotensión secundaria a una disminución del gasto cardiaco.

—*Forma subaguda*: de inicio insidioso y en la que los pacientes pueden estar asintomáticos, presentar disconfort torácico o disnea a mínimos esfuerzos. Suelen asociar hipotensión con presión de pulso disminuida y PVY elevada con edemas en miembros inferiores.

—*TC de baja presión (oculto)* cuando el paciente está severamente hipovolémico secundario a hemorragias, hemodiálisis o ultrafiltración o diuresis intensa. El compromiso hemodinámico sólo se pone de relieve con la ecocardiografía que muestra un colapso de las cámaras derechas.

—*TC regional*: cuando el DP está loculado o existe un hematoma localizado y sólo se produce el colapso de algunas cámaras cardiacas. A menudo no muestran la clínica típica y hay ausencia de pulso paradójico.

Los hallazgos clínicos van a depender del tipo y severidad del TC. La mayoría de los pacientes presenta molestias precordiales y dolor pleurítico. La taquipnea y la disnea de esfuerzo que empeoran progresivamente son síntomas muy sugestivos de TC. Cuando el inicio es más insidioso los pacientes puede aquejar anorexia, disfagia y tos. En ocasiones el síntoma inicial puede ser una complicación como la insuficiencia renal.

En la exploración física se objetiva taquicardia como mecanismo compensador para mantener el gasto cardiaco y una disminución de los ruidos cardiacos con la palpación de un latido en el ápex así como hipotensión o, en casos graves, *shock* cardiogénico, con cianosis periférica.

Un hallazgo físico muy sugestivo de TC es el pulso paradójico que se define como la caída mayor de 10 mmHg de la presión arterial sistólica en inspiración, aunque hay otras patologías como el tromboembolismo pulmonar, el *shock* hemorrágico y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en la que también podemos encontrar pulso paradójico. Hay una elevación de la presión venosa central con un menor descenso de la onda y de pulso (correspondiente al llenado ventricular derecho) ya que el taponamiento limita el llenado ventricular (20).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realiza por los hallazgos físicos y ecocardiográficos y se confirma por la respuesta al drenaje pericárdico. Las pruebas más útiles son:

—*Electrocardiograma*: puede mostrar signos de taquicardia sinusal, pericarditis y *complejos de bajo voltaje* definido como una amplitud máxima del complejo QRS < 0,5 mV en las derivaciones de los miembros y que suele resolverse semanas después de la pericardiocentesis.

El signo electrocardiográfico más específico de TC es al *alternancia eléctrica* que puede afectar a todas las ondas únicamente al complejo QRS. Este fenómeno es debido al movimiento (“*Swinging*”) que sufre el corazón dentro del líquido pericárdico y que se aprecia por ecocardiografía (20).

—*Radiología simple*: los hallazgos típicos son el aumento progresivo de la silueta cardiaca con claridad de los campos pulmonares. Sin embargo la cardiomega-

lia no es evidente hasta que se acumula al menos 200 ml de líquido pericárdico.

—*Ecocardiografía doppler*: es la principal herramienta diagnóstica para el derrame pericárdico y el taponamiento cardiaco. Suele mostrar una imagen circunferencial de líquido pericárdico y la compresión de las cámaras cardiacas aportándonos información sobre si existe compromiso hemodinámico.

Los signos ecocardiográficos de TC son: el colapso diastólico de la aurícula derecha, especialmente cuando persiste más de un tercio del ciclo cardiaco es muy sensible y específico de TC y suele aparecer en el 25% de los pacientes. El colapso del ventrículo derecho es menos sensible pero más específico que colapso de la aurícula derecha ya que puede no aparecer cuando existe hipertrofia ventricular o presión diastólica elevada (21). Cualquier colapso en una cavidad cardiaca tiene una sensibilidad y una especificidad del 90 y 65% respectivamente.

Mediante el estudio doppler se pone de relieve las variaciones respiratorias de los flujos mitral y tricuspídeo con aumento de la velocidad de flujo. Este es uno de los mecanismos responsables del pulso paradójico: en inspiración los septos auricular y ventricular se desplazan hacia la izquierda y regresan a su situación previa en espiración, es decir, que cada parte del corazón se llena a expensas de la otra mitad debido al volumen fijo intrapericárdico.

Otros hallazgos ecocardiográficos son la dilatación de la vena cava inferior y el aumento de las variaciones respiratorias en el flujo carotídeo y aórtico.

—*Citología del líquido pericárdico*: tiene una sensibilidad entre el 67-92% y en más baja en el mesoteloma y el linfoma. La tinción inmunohistoquímica puede ayudar a distinguir entre celularidad maligna y células atípicas mesoteliales así como orientar sobre a neoplasia primaria en casos de metástasis. Una citología negativa no excluye el diagnóstico de malignidad, especialmente si la sospecha inicial es elevada. La biopsia pericárdica puede ser necesaria en algunos casos y su sensibilidad es del 56-65% por vía subxifoidea o aumentar hasta el 97% cuando se realiza por pericardioscopia.

En un análisis multivariante de pacientes con derrame pericárdico maligno, la positividad de la citología fue un factor predictivo independiente de menor supervivencia (mediana de supervivencia de 7 vs. 30 semanas con citología negativa) y se asoció con una mayor frecuencia de pericardiocentesis repetidas o la necesidad de intervención quirúrgica (22).

El diagnóstico diferencial del taponamiento cardiaco debe realizarse con especial atención en pacientes que han recibido radioterapia torácica previa ya que el pronóstico y tratamiento de la pericarditis inducida por radioterapia es distinto. Otras patologías a descartar en el diagnóstico son la pericarditis idiopática, la inducida por fármacos, infecciones (micobacterias, virus,...) hipotiroidismo, enfermedades autoinmunes y la insuficiencia cardiaca.

TRATAMIENTO

El taponamiento cardiaco es una complicación cada vez más frecuente de las neoplasias y puede suponer

una amenaza para la vida no sólo de paciente con cánceres agresivos sino también de aquellos con pronósticos favorables.

Un tratamiento precoz y efectivo es esencial en estos pacientes ya que aumenta la supervivencia de forma significativa en algunos casos y su calidad de vida en los casos paliativos.

Existe distintas modalidades terapéuticas para el TC pero el *gold standard* aún está por definir. La elección de una de ellas va a depender de la situación basal del paciente, del compromiso hemodinámico así como del pronóstico de su neoplasia subyacente (20).

El manejo de estos pacientes debe incluir los siguientes puntos:

- Manejo agudo del derrame pericárdico.
- Prevención de recurrencias.
- Tratamiento de la enfermedad subyacente.

Manejo agudo del derrame pericárdico

En pacientes asintomáticos u oligosintomáticos se puede adoptar una actitud conservadora con monitorización estrecha, manejo adecuado de la fluidoterapia evitando depleción de volumen y quimioterapia sistémica.

En pacientes sintomáticos (disnea, opresión torácica, inestabilidad hemodinámica,...) es preciso el drenaje urgente del líquido pericárdico para aliviar los síntomas y evitar el colapso hemodinámico. Generalmente se realiza mediante pericardiocentesis guiada por ecocardiografía o la realización de una ventana pericárdica quirúrgica si falla el procedimiento anterior. Se produce un alivio de los síntomas en más del 80% de los pacientes con una tasa baja de complicación menor del 5%.

Prevención de recurrencias

A pesar de la efectividad inmediata de la pericardiocentesis se produce reaccumulación de líquido pericárdico en el 60% de los casos (23).

Las estrategias terapéuticas disponibles son el drenaje por catéter prolongado, uso agentes esclerosantes intrapericárdicos y la creación de una ventana pericárdica permanente quirúrgica mediante pericardiotomía subxifoidea, pericardiectomía parcial o mediante balón.

— *Drenaje prolongado a través de catéter:* es una medida efectiva para prevenir la reaccumulación de líquido aunque se desconoce el mecanismo responsable. Las tasas de éxito están en torno a 70-88%. El catéter debe mantenerse hasta que el débito sea menor de 20-30 ml/24 horas. Las complicaciones aparecen en el 7-17% de los casos y consisten en dolor torácico, oclusión del catéter, infección, fiebre, neumotórax y punción ventricular. Parece ser que un drenaje intermitente en vez de continuo disminuye el riesgo de complicaciones (24).

— *Esclerosis pericárdica:* la instilación intrapericárdica de agentes esclerosantes produce una reacción inflamatoria y posterior fibrosis reduciendo el espacio para la reaccumulación de líquido. Se han utilizado múltiples agentes asociados a la colocación prolongada de

un catéter pericárdico. El agente esclerosante más utilizado ha sido la *tetraciclina*. En la mayor serie publicada de Sheperd (25) consigue un control del derrame en 47 de los 58 pacientes. Los efectos secundarios fueron la fiebre y las arritmias. En el trabajo de Davis (26) se consigue el control clínico en 30 de los 33 pacientes tratados sin complicaciones y sin recurrencias en ninguno caso. Posteriormente se comparó en 27 pacientes la administración de *doxiciclina vs. bleomicina* con similar eficacia aunque el uso de bleomicina se asoció con una menor morbilidad (menor dolor torácico y hospitalización más corta) (27).

La *tiotepa*, agente alquilante con actividad frente a cáncer de mama y pulmón, ha obtenido tasas de respuestas del 83% y una mediana de progresión del derrame de 8,9 meses (28).

También se ha ensayado el *carboplatino* en derrames secundarios a carcinomas no microcíticos de pulmón con resolución completa del derrame en 8 de 10 pacientes sin efectos secundarios y con mínimas concentraciones plasmáticas del fármaco por lo que puede ser útil en pacientes terminales en los que está contraindicada la quimioterapia sistémica (29). Otros fármacos ensayados han sido la *vinblastina*, *mostazas nitrogenadas*, *5-Fluorouracilo* y *tenipósido*.

El papel de la prednisolona para frenar los efectos secundarios de la instilación intrapericárdica de estos agentes es cuestionable y no hay evidencia científica de que disminuya la toxicidad local.

No está demostrado que la adición de un agente esclerosante añada beneficio al drenaje prolongado por catéter. No hay estudios prospectivos que comparen ambos procedimientos y las series retrospectivas muestran similares tasas de reaccumulación con el drenaje prolongado independientemente de la adición de un agente esclerosante.

— *Realización de una ventana pericárdica quirúrgica:* el manejo quirúrgico del derrame pericárdico proporciona un beneficio clínico inmediato con escasa morbi-mortalidad y menor incidencia de recurrencias comparada con pericardiocentesis y drenaje prolongado mediante catéter (30). Sin embargo, se trata de series observacionales; no hay estudios randomizados y controlados al respecto.

La ventana pericárdica se puede realizar mediante 3 técnicas: la *pericardiotomía mediante abordaje subxifoideo* mediante anestesia local y con baja tasa de complicaciones y con una supervivencia global de 2-3 meses según series por lo que ha sido la técnica de elección en los últimos años (31). La *pericardiectomía parcial* requiere toracotomía, presenta mayor tasa de control del derrame a largo plazo pero más complicaciones además de una anestesia general por lo que debe ser reservada a pacientes con buen pronóstico (expectativa de vida mayor a 1 año). En pacientes con mala situación clínica para la cirugía existe la *pericardiotomía percutánea con balón* que consiste en la inserción de un catéter con balón a través del espacio subxifoideo guiado por ecocardiografía con posterior drenaje del derrame y mediante control radiológico se hincha lentamente a nivel del pericardio parietal hasta que se produce una

mínima rotura del mismo retirándose el catéter a las 24 horas si el débito es menos de 100 ml/día. Se considera como una variante de la ventana quirúrgica subxifoidea pero menos traumática (32). Previene la recurrencia en el 82-100% de los casos y sus complicaciones incluyen la fiebre, derrame pleural y neumotórax. izquierdo que en ocasiones requiere su drenaje (33).

Tratamiento de la enfermedad subyacente

Aunque los datos sobre el uso de quimioterapia sistémica en el tratamiento de los derrames pericárdicos malignos son escasos, parece que esta podría ser efectiva en tumores quimiosensibles como los linfomas y las leucemias y ocasionalmente algún tumor sólido como la mama con una supervivencia en torno a 17 meses para las hemopatías malignas y 9 meses en el cáncer de mama. No obstante, ante la aparición de un taponamiento

cardíaco se recomienda siempre su uso combinado con pericardiocentesis.

El uso de irradiación cardíaca aislada en derrames pericárdicos está poco descrito en la literatura y únicamente estaría recomendada en ciertos tumores radiosensibles como linfomas y leucemias en los que la esclerosis, las técnicas quirúrgicas y la quimioterapia sistémica han fracasado (31).

CORRESPONDENCIA:

José Antonio Macías Cerrolaza
Servicio de Hematología y Oncología Médica
Hospital General Universitario J. M. Morales Meseguer
C/ Marqués de los Vélez, s/n
30008 Murcia
e-mail: joseantoniomacias@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Ahmann FR. A reassessment of the clinical implications of the superior vena caval syndrome. *J Clin Oncol* 1984; 2: 961-9.
- Escalante CP. Causes and management of superior vena cava syndrome. *Oncology (Huntingt)* 1993; 7: 61.
- Paris JM, Marschke RF, Dines DE, Lee RE. Etiologic considerations in superior vena cava syndrome. *Mayo Clin Proc* 1981; 56: 407.
- Nesbitt J. Superior vena cava syndrome: Surgery and stents. In "Lung cancer: Principles and practice". Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. Harvey I. Pass Ed; 2005: p. 850-64.
- Tonato M, Minotti V. Complications of lung cancer. In: Martin Dunitz, editor. *Textbook of lung cancer*. London: H. Hansen; 2000. p. 311-36.
- Chen JC, et al. A contemporary perspective on superior vena cava syndrome. *AM J Surg* 1990; 160: 207.
- Markman M. Diagnosis and management of superior vena cava syndrome. *Cleve Clin J Med* 1999; 66: 59.
- Raptopoulos V. Computed tomography of the superior vena cava. *Crit Rev Diagn Imaging* 1986; 25: 373.
- Mineo TC, et al. Mediastinoscopy in superior vena cava obstruction: Analysis of 80 consecutive patients. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 223.
- Rowell, et al. Steroids, radiotherapy, chemotherapy and stents for superior vena cava obstruction in carcinoma of the bronchus: A systematic review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2002; 14: 338.
- Reed E, Drews MD. Superior vena cava syndrome. Up to date 14.3, 2006.
- Pérez Soler R, McLaughlin P, et al. Clinical features and Results of management of superior vena cava syndrome secondary to Lymphoma. *J Clin Oncol* 1984; 4: 260.
- Rodrigues CI, et al. Hypofractionated radiation therapy in the treatment of superior vena cava syndrome. *Lung Cancer* 1993; 10: 221.
- Roberts JR, et al. Multimodality treatment of malignant superior vena cava syndrome. *Chest* 1999; 116: 835.
- Klatt EC, Heitz DR. Cardiac metastases. *Cancer* 1990; 65: 1456.
- Navarrete O, et al. Etiología del taponamiento cardíaco. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55 (5): 493-8.
- Wilkes JD, Fidias P, Vaikus L, Perez RP. Malignancy-related pericardial effusion. 127 cases from the Roswell Park Center Institute. *Cancer* 1995; 76: 1377.
- Posner MR, Cohen GI, Skarin AT. Pericardial disease in patients with cancer. The differentiation of malignant from idiopathic and radiation-induced pericarditis. *Am J Med* 1981; 60: 263.
- Imazio M, Demichellis B, Parrini, et al. Relation of acute pericardial disease to malignancy. *Am J Cardiol* 2005; 95: 1393.
- Spodick DH, et al. Acute cardiac tamponade. *N Engl J Med* 2003; 349: 684.
- Reydel B, Spodick DH. Frequency and significance of chamber collapses during cardiac tamponade. *Am Heart J* 1990; 119: 1160.
- Gornik HL, Gerhard-Herman M, Beckan JA. Abnormal cytology predicts poor prognosis in cancer patients with pericardial effusion. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5211.
- Vaitkus PT, Herrmann HC, Lewinter MM. Treatment of malignant pericardial effusion. *JAMA* 1994; 272: 59-64.
- Tsang TS, Seward JB, Barnes ME, et al. Outcomes of primary and secondary treatment of pericardial effusion in patients with malignancy. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 248.
- Shepherd FA, Morgan CD, Evans WK, et al. Medical management of malignant pericardial effusion by tetracycline sclerotherapy. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1161-6.
- Davis S, Rambotti P, Grignani F. Intrapericardial tetracycline sclerotherapy in the treatment of malignant pericardial effusion: An analysis of thirty-three cases. *J Clin Oncol* 1984; 2: 631-6.
- Geoffrey L, et al. Prospective comparison of the sclerosing agents doxycycline and bleomycin for the primary management of malignant pericardial effusion and cardiac tamponade. *JCO* 1996; 14: 3141-7.
- Colleoni M, et al. Intracavitary Chemotherapy with thiotepa in malignant pericardial effusions: An active and well-tolerated regimen. *JCO* 1998; 7: 2371-6.
- Moriya T, et al. Controlling malignant pericardial effusion by intrapericardial carboplatin administration in patients with primary non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2000; 83 (7): 858-62.
- Cullinane CA, Paz IB, Smith D, et al. Prognostic factors in the surgical management of pericardial effusion in the patient with concurrent malignancy. *Chest* 2004; 125: 1328.
- Buzaid A, Garewal H, Greenberg B. Managing malignant pericardial effusion. *West J Med* 1989; 150: 174-9.
- Navarro del Amo LF, et al. Pericardiotomía percutánea como tratamiento del derrame pericárdico recurrente. *Rev esp cardiol* 2002; 55 (1): 25-8.
- Wang HJ, Hsu KL, Chiang FT, et al. Technical and prognostic outcomes of double-balloon pericardiotomy for large malignancy-related pericardial effusions. *Chest* 2002; 122: 893.

Urgencias metabólicas en oncología

J. C. CÁMARA VICARIO

Unidad de Oncología. Fundación Hospital de Alcorcón. Madrid

RESUMEN

Las principales complicaciones metabólicas en los pacientes oncológicos son la hipercalcemia, hiperuricemia y síndrome de lisis tumoral, hiponatremia y acidosis láctica. Habitualmente se acompañan de manifestaciones clínicas inespecíficas que con frecuencia pueden conducir al desarrollo de encefalopatía como complicación más relevante.

La hipercalcemia es la complicación metabólica más frecuente. Generalmente se relaciona con la producción ectópica de PTHrP y el aumento de la resorción ósea por metastasis óseas. El tratamiento se fundamenta en la hidratación intensiva y la administración de bifosfonatos.

El síndrome de lisis tumoral (SLT) se caracteriza por la presencia de diversas alteraciones metabólicas y el frecuente deterioro de la función renal. El tratamiento también se fundamenta en la hidratación y la administración de fármacos hipouricemiantes (allopurinol, rasburicasa).

La hiponatremia es el trastorno metabólico más frecuente en los pacientes hospitalizados. El síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) es su causa más característica en los pacientes con cáncer y normovolemia. Su tratamiento se fundamenta en la restricción hídrica, la reposición del déficit de sodio y la eliminación del exceso de líquidos con furosemida.

La acidosis láctica es una complicación severa generalmente asociada con leucemias y linfomas rápidamente progresivos o tumores sólidos con afectación tumoral hepática masiva. Su pronóstico es ominoso, con una mortalidad del 60-90%.

PALABRAS CLAVE: Urgencias metabólicas. Cáncer. Hipercalcemia. Lisis tumoral. Hiponatremia.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de trastornos metabólicos en el paciente con cáncer es tremendamente frecuente. En ocasiones estos desórdenes pueden llegar a provocar síntomas, interferir con la calidad de vida del paciente e incluso

ABSTRACT

Most important metabolic complications observed in cancer patients are: hypercalcaemia, hyperuricemia, tumour lysis syndrome, hyponatremia and lactic acidosis. Symptoms of these situations are typically nonspecific, with encephalopathy as the most common and clinically most relevant complication.

Hypercalcaemia of malignance is the most frequent metabolic complication in cancer patients and is mainly related to paraneoplastic secretion of PTHrP. Treatment will be based on intensive rehydration and intravenous biphosphonates.

Tumour lysis syndrome (TLS) presents as severe electrolyte abnormalities and renal function impairment as common complication. TLS is treated with hydration and several drugs (allopurinol and urate oxidase) to lower acid uric levels.

Hyponatremia is the most frequent metabolic abnormality in hospitalized patients. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH) is the main cause of this metabolic complication in normovolemic patients and is usually treated with fluid restriction, replacement of the sodium deficit and furosemide.

Lactic acidosis is a life-threatening metabolic complication usually associated with rapidly progressive leukaemia or lymphoma and solid tumours with extensive liver metastases. Clinically presents with hypotension, hyperventilation and rapidly progressive shock. Prognosis is ominous with 60-90% mortality rate.

KEY WORDS: *Metabolic emergencies. Cancer. Hypercalcaemia. Tumor lysis. Hyponatremia.*

poner su vida en peligro. Con frecuencia se manifiestan por la aparición de síntomas debidos a encefalopatía: desde ligera confusión hasta coma. Generalmente la intensidad del trastorno metabólico se correlaciona con el grado de alteración en el nivel de conciencia y en muchos casos se acompaña de otros signos y síntomas

que pueden orientar hacia el tipo de alteración metabólica subyacente. En cualquier caso, ante la presencia de un nivel de conciencia alterado sin evidencia de lesión orgánica deben ponerse en marcha los estudios de laboratorio que permiten un diagnóstico etiológico en la mayoría de las ocasiones, así como instaurar las medidas terapéuticas adecuadas a cada situación.

Las principales alteraciones metabólicas que pueden condicionar la necesidad de atención urgente en el paciente con cáncer son la hipercalcemia, la hiperuricemia y el síndrome de lisis tumoral, la hiponatremia y la acidosis láctica.

HIPERCALCEMIA

Se trata de la complicación metabólica y el síndrome paraneoplásico más frecuente en los pacientes con cáncer (10-30% de incidencia). A pesar de su elevada frecuencia el diagnóstico no se sospecha en ocasiones por lo inespecífico de sus síntomas que pueden atribuirse a la propia enfermedad oncológica o sus tratamientos (1,2). Aunque puede aparecer en cualquier tipo de tumor, lo hace con más frecuencia en los carcinomas de pulmón (27-28%), mama (25-26%), cabeza y cuello (7-8%), riñón (3-4 %) y mieloma múltiple (7-10%).

—*Etiopatogenia*: la hipercalcemia puede producirse por tres mecanismos fundamentales.

En un 20% de los casos es consecuencia de un aumento de la osteólisis local en pacientes con metástasis óseas extensas. Esta forma de hipercalcemia se caracteriza por cifras normales de fosfatos en sangre y PTH disminuida y está mediada por la producción paracrina de determinadas citocinas (TNF- α , TNF- β , TGF- α , TGF- β , IL-1, IL-2, IL-6, etc.) por las células tumorales que infiltran el hueso (3,4). Estos factores promueven un desequilibrio entre la actividad osteoclástica y osteoblástica a favor de la resorción ósea, conduciendo a un incremento de los niveles séricos de calcio.

En el restante 80% de los casos la hipercalcemia es consecuencia de la producción como síndrome paraneoplásico de una proteína de estructura y función similar a la hormona paratiroidea (proteína relacionada con la paratohormona o PTHrP) (5,6). Esta proteína estimula la resorción ósea por los osteoclastos y aumenta la reabsorción tubular de calcio y la excreción renal de fosfatos. Además la PTHrP tiene un efecto sinérgico sobre los factores paracrinicos antes mencionados que favorecen la resorción local del hueso en las metástasis. Como consecuencia de todo ello los niveles séricos de calcio aumentan.

Por último, en un pequeño porcentaje de casos la hipercalcemia puede ser consecuencia de la producción por el tumor de análogos de la vitamina D. Este tercer mecanismo es característico de los linfomas (sobre todo en la enfermedad de Hodgkin) y enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis (7).

Independientemente del mecanismo inicial el aumento de la calcemia condiciona poliuria (por calciuresis) que junto con las náuseas/vómitos y la anorexia condicionan deshidratación con disminución del filtrado glo-

merular y aumento de la reabsorción de calcio. Adicionalmente, la letargia y la debilidad que acompañan el cuadro de hipercalcemia favorecen la inmovilidad del paciente, lo que a su vez favorece la resorción ósea.

—*Clinica y diagnóstico*: es habitual la aparición de síntomas diversos e inespecíficos como náuseas y vómitos, poliuria, estreñimiento, debilidad muscular y fatiga, anorexia, pérdida de peso, etc. La sintomatología neurológica puede variar desde confusión o letargia hasta crisis comiciales, brotes psicóticos o coma. La diuresis osmótica y los vómitos con facilidad conducen a deshidratación que, junto con la nefrolitiasis, frecuentemente conducen al desarrollo de insuficiencia renal. También son frecuentes las manifestaciones cardiacas con bradicardia, bloqueos y diversas alteraciones electrocardiográficas (PR alargado, QT acortado, aumento de onda T, etc.). En la severidad de todas estas manifestaciones clínicas influye tanto el grado de hipercalcemia como la rapidez de instauración.

Siempre que exista sospecha clínica debe procederse a la determinación del calcio sérico: la hipercalcemia se define por valores superiores a 10,4 mg/dL. Sin embargo menos de la mitad del calcio sérico se encuentra en su forma iónica o activa, mientras que alrededor del 40% se encuentra unido a proteínas plasmáticas. Por esta razón es necesario efectuar correcciones que tengan en cuenta la concentración de dichas proteínas plasmáticas (con frecuencia alteradas en los pacientes con cáncer). De entre las diversas fórmulas la más habitual es: $\text{Calcio}_{\text{correctado}} (\text{mg/dL}) = \text{calcio}_{\text{medido}} (\text{mg/dL}) + [0,8 \times (4,0 - \text{albúmina})]$. Además de las cifras de calcio es importante monitorizar la función renal, iones y el electrocardiograma.

La determinación de los niveles de PTHrP no es imprescindible, aunque puede ser de utilidad como predictor de respuesta al tratamiento con bifosfonatos, ya que niveles aumentados (> 12 pmol/l) se asocian a resistencia al tratamiento con dichos fármacos (8).

En ausencia de neoplasia conocida es preciso establecer un diagnóstico diferencial con otras patologías que se acompañan de hipercalcemia (Tabla I).

—*Tratamiento*: en primer lugar cabe destacar que el tratamiento etiológico dirigido contra la neoplasia subyacente es siempre la aproximación ideal en el manejo de la hipercalcemia paraneoplásica. En cuanto al tratamiento específico de la hipercalcemia va a depender fundamentalmente de la severidad del trastorno:

En las formas más leves (< 12 mg/dl), con frecuencia asintomáticas, puede ser suficiente la hidratación oral forzada con suplementos de sal. Deben evitarse los fármacos que inhiben la excreción renal de calcio (diuréticos tiazídicos). La restricción de calcio sólo se recomienda en caso de que la hipercalcemia se asocie a hiperproducción de vitamina D.

En el resto de casos el tratamiento se fundamenta en la hidratación intravenosa y el empleo de bifosfonatos.

La primera intervención en el paciente con hipercalcemia debe ser la hidratación intravenosa con salino con el fin de corregir la situación de hipovolemia, aumentar el filtrado glomerular y favorecer la excreción renal de calcio. Para lograr estos objetivos suele ser necesaria la administración de volúmenes elevados en un corto

TABLA I

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA HIPERCALCEMIA

Mediada por PTH

Hiperparatoroidismo primario

Hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal crónica

Tratamiento con litio

Paraneoplásica asociada a vitamina D

Enfermedades granulomatosas

Intoxicación por vitamina D

Hipercalcemia idiopática infantil

Aumento del recambio óseo

Hipertiroidismo

Inmovilización prolongada

Intoxicación por reínoídes

Otras

Insuficiencia renal aguda (fase poliúrica)

Hipercalcemia hipocalciúrica familiar

Síndrome de leche y alcalinos

espacio de tiempo. La recomendación habitual es administrar alrededor de 300-500 cc/hora de suero salino en las primeras tres horas, disminuyendo posteriormente el ritmo de infusión para administrar un total de 3.000-5.000 cc en las primeras 24 horas. Con esta estrategia se suele lograr un descenso entre 0,5 y 2 mg/dl en la calcemia. Debe prestarse especial atención a la aparición de signos de sobrecarga de volumen, especialmente en pacientes con patología cardiovascular o historia de insuficiencia cardíaca.

En cuanto a los bifosfonatos representan hoy en día el tratamiento farmacológico estándar de la hipercalce-

mia. Actúan sobre los osteoclastos inhibiendo la resorción ósea. En el momento actual el bifosfonato más empleado es el ácido zoledrónico que se ha mostrado superior a pamidronato (anterior estándar de tratamiento) (9). La administración intravenosa de 4 mg de ácido zoledrónico en infusión de 15 minutos permite corregir la hipercalcemia en casi el 90% de los casos en un plazo de 4-6 días, manteniéndose la respuesta entre 4 y 5 semanas tras su administración. Como se ha mencionado previamente, en los casos de hipercalcemia humoral secundaria a producción de PTHrP la eficacia de los bifosfonatos es menor ya que actúan fundamentalmente inhibiendo la resorción ósea y tienen un efecto menor sobre la reabsorción tubular de calcio. En cualquier caso el ácido zoledrónico parece ser algo más eficaz que el resto de bifosfonatos en este contexto (10).

Los efectos adversos del uso de bifosfonatos son por lo general leves. La aparición de fiebre tras la infusión es el efecto adverso más frecuente (10-15%). También pueden producirse náuseas/vómitos (2%), elevación transitoria de cifras de creatinina sérica (2-5%) o hipocalcemia sintomática. Esta última complicación es más frecuente en pacientes con función renal deteriorada, por lo que debe considerarse el ajuste de dosis de estos fármacos en función del aclaramiento de creatinina.

Los glucocorticoides pueden ser de utilidad, especialmente en los casos de hipercalcemia debida a producción de análogos de la vitamina D en pacientes con linfomas.

Otros fármacos como la calcitonina, la mitramicina o el nitrato de galio no son más eficaces o se acompañan de más efectos adversos que los bifosfonatos, por lo que su empleo se restringe a aquellos casos en que dichos fármacos no logran controlar la enfermedad. En la tabla II se resumen los principales fármacos empleados en el tratamiento de la hipercalcemia tumoral.

La calcitonina es capaz de reducir rápidamente (2-4 h) los niveles de calcio inhibiendo la resorción ósea e incrementando la excreción renal de calcio. Sin embargo este efecto suele ser de corta duración (1-2 días), por lo que sólo se recomienda en las fases iniciales de tratamiento, generalmente asociada a bifosfonatos, cuando

TABLA II

PRINCIPALES FÁRMACOS EMPLEADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERCALCEMIA

<i>Fármaco</i>	<i>Dosis</i>	<i>Comentarios</i>
Pamidronato	60-90 mg i.v. en 2-4 h	Emplear con precaución en pacientes con insuficiencia renal
Ac. zoledrónico	4 mg i.v. en 15 minutos	
Glucocorticoides	Prednisona 60 mg VO Hidrocortisona 100 mg/6 h i.v.	Especial utilidad en linfomas. Riesgo de inmunosupresión y descompensación glucémica
Calcitonina	4-8 UI/kg SC o i.v. cada 12 h	Rápida acción (horas) pero de corta duración
Mitramicina	25 mg/kg en 4-6 h	Perfil tóxico: trombopenia, deterioro de función renal y bioquímica hepática
Nitrato de galio	100-200 mg/m ² /24 h en infusión continua de 5 días	Riesgo de insuficiencia renal. Necesidad de infusión prolongada

VO: vía oral; IV: vía intravenosa; UI: unidades internacionales.

la situación clínica del paciente hace deseable un rápido descenso de la calcemia (11).

El nitrato de galio es un potente inhibidor de la resorción ósea actuando sobre los osteoclastos, así como inhibiendo la reabsorción renal de calcio. La dosis habitual del fármaco es de 200 mg/m²/día en infusión continua de 5 días, obteniendo una tasa de respuestas del 70-80% en 48 horas, con una duración de respuesta en torno a 1-2 semanas (12). En los estudios comparativos que se llevaron a cabo en los años 80 y 90 de nitrato de galio con calcitonina (13), etidronato (14) y pamidronato (15) se observó una mayor eficacia en términos de tasa de respuesta al tratamiento, especialmente en aquellos pacientes con tumores de histología epidermoide (asociados con mayor frecuencia de producción de PTHrP). Sin embargo el perfil de toxicidad es menos favorable que el de los bifosfonatos con una incidencia de toxicidad renal algo más elevada (10%), lo que unido a su administración más compleja en infusión continua de 5 días hace que en general se considere un fármaco de segunda elección para aquellos casos en los que el tratamiento estándar con bifosfonatos fracasa en la corrección de la calcemia (generalmente en tumores de histología epidermoide asociados a hiperproducción de PTHrP).

La mitramicina o plicamicina es un antibiótico que inhibe la resorción ósea por efecto letal sobre el osteoclasto. Se emplea a dosis de 10-25 mg/kg en infusión de 4-6 horas. El efecto hipocalcemiante se alcanza en 24-48 horas pero es de corta duración, por lo que precisa administraciones seriadas cada 3-7 días. Puede acompañarse de insuficiencia renal, trombopenia y hepatotoxicidad (especialmente tras dosis repetidas), por lo que se reserva para casos graves y refractarios al tratamiento con bifosfonatos.

Por último, es frecuente que los pacientes precisen tratamiento renal sustitutivo (peritoneal o hemodiálisis) como consecuencia del desarrollo de insuficiencia renal severa o la necesidad de reducir rápidamente los niveles de calcio (especialmente ante la presencia de manifestaciones neurológicas severas).

En cualquier caso debe tenerse en cuenta en todo momento que la hipercalcemia con frecuencia es la manifestación final de una neoplasia diseminada en el contexto de un tratamiento paliativo, por lo que la decisión de adoptar medidas terapéuticas agresivas debe ser siempre cuidadosamente sopesada en un paciente con una expectativa de vida muy limitada por su enfermedad de base.

SÍNDROME DE LISIS TUMORAL

El síndrome de lisis tumoral (SLT) comprende un grupo de complicaciones metabólicas desencadenadas por la rápida destrucción celular tras el tratamiento de tumores quimiosensibles en pacientes con gran carga tumoral. Esta destrucción tumoral masiva provoca la salida al torrente circulatorio del contenido intracelular de las células tumorales desencadenando hiperuricemia, hiperpotasemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia, con frecuente desarrollo de insuficiencia renal aguda.

Desde un punto de vista epidemiológico el SLT es especialmente frecuente en neoplasias hematológicas como leucemias agudas y linfomas de alto grado (especialmente en linfoma de *Burkitt*). Su incidencia puede llegar a alcanzar el 42% en las neoplasias hematológicas altamente proliferativas antes mencionadas, aunque lo habitual es que sólo en un 5-6% se trate de un SLT clínicamente relevante (16,17). Su incidencia es mucho menor en los tumores sólidos debido a su menor índice proliferativo y quimiosensibilidad.

—*Fisiopatología*: la hiperuricemia es consecuencia de la salida masiva a la circulación de ácidos nucleicos y su consiguiente catabolismo. La elevada concentración de ácido úrico favorece su precipitación en forma de cristales de ácido úrico, especialmente en el túbulo renal donde el pH es más bajo. La obstrucción tubular renal por cristales de urato puede conducir al desarrollo de nefropatía aguda por ácido úrico. La deshidratación y el empleo concomitante de fármacos nefrotóxicos pueden favorecer dicha evolución.

La hiperpotasemia es consecuencia inicialmente de la salida a la circulación de altas cantidades de potasio intracelular de las células tumorales y puede verse agravada en la evolución de la enfermedad por el desarrollo de insuficiencia renal, con la consiguiente disminución del aclaramiento renal de potasio.

Por la misma razón se elevan también las cifras de fosfatos que se compensan con un aumento de la excreción renal de fósforo. Sin embargo las altas concentraciones plasmáticas pueden saturar la capacidad de transporte tubular renal y conducir al depósito de fosfato cálcico en los túbulos renales (nefrocalcinosis). Esto conduce a un mayor deterioro de la función renal que agrava todo el cuadro.

Por último, la hiperfosfatemia favorece la precipitación de fosfato cálcico en los tejidos extraóseos y favorece el desarrollo de hipocalcemia.

—*Clínica y diagnóstico*: como consecuencia de la hiperpotasemia es frecuente la presencia de alteraciones electrocardiográficas (las más características son las ondas T picudas y el ensanchamiento del QRS) y pueden desencadenarse arritmias severas que pongan en peligro la vida del paciente.

La hipocalcemia se puede manifestar clínicamente por irritabilidad neuromuscular (signos de Chvostek y Trousseau positivos), tetania y alteraciones neurológicas (confusión, letargo e incluso delirium, convulsiones y coma).

El desarrollo de insuficiencia renal es tremendamente frecuente y de origen multifactorial. Contribuyen al deterioro de la función renal la hiperuricemia con formación de cristales de ácido úrico y la hiperfosfatemia (nefrocalcinosis). Clínicamente se manifiesta por oliguria, retención de productos nitrogenados y empeoramiento de la hiperpotasemia. En su evolución pueden aparecer signos y síntomas de uremia y sobrecarga de volumen.

—*Tratamiento*: el objetivo primordial de nuestra intervención debe ser la prevención del SLT. Para ello es necesario identificar aquellos pacientes con riesgo elevado de desarrollar SLT: pacientes con tumores altamente proliferativos y quimiosensibles (especialmente

neoplasias hematológicas de alto grado), gran carga tumoral, niveles de LDH o ácido úrico previamente elevados, deshidratación o insuficiencia renal previa. En este subgrupo de pacientes se deben adoptar una serie de medidas previamente a la administración del tratamiento citotóxico encaminadas a prevenir el desarrollo de hiperuricemia, garantizar un flujo renal elevado, incrementar la excreción renal de fosfatos y potasio y disminuir la probabilidad de que se produzca precipitación tubular de cristales de ácido úrico o fosfato cálcico (18). Para lograr estos objetivos las medidas más eficaces son la hidratación intensiva por vía intravenosa, el descenso de los niveles plasmáticos de ácido úrico, la alcalinización de la orina y evitar cuidadosamente el empleo de fármacos nefrotóxicos.

La hidratación intensiva es, por sí sola, la medida profiláctica y terapéutica más efectiva en el SLT. Se debe aportar un volumen de 3.000 cc/m²/día (unos 4.000-5.000 cc) entre suero salado y glucosado. Idealmente la administración de quimioterapia debe demostrarse hasta haber podido garantizar una hidratación adecuada. Únicamente en pacientes con patología cardiovascular conocida, episodios previos de ICC o signos de sobrecarga de volumen se recomienda reducir el aporte hídrico. Se intentará garantizar una diuresis de 100 ml/h. Si esto no se logra puede añadirse furosemida al tratamiento (siempre después de un adecuado aporte de líquidos) que ayuda a prevenir la sobrecarga de volumen y a reducir las cifras de potasio.

Clásicamente se ha recomendado la alcalinización de la orina con el fin de prevenir la formación de cristales de ácido úrico en el túbulo. Sin embargo, en caso de hiperfosfatemia el pH alcalino de la orina puede favorecer la formación de cristales de fosfato cálcico y su precipitación en el túbulo renal, por lo que no se recomienda de forma rutinaria sin una cuidadosa evaluación analítica del paciente que descarte la presencia de hiperfosfatemia significativa.

La hiperpotasemia debe ser tratada de forma intensiva para prevenir el desarrollo de arritmias cardíacas. Son de utilidad las resinas de intercambio catiónico (resincalcio) administradas por vía oral (15 g cada 6 horas) o en enemas para disminuir la absorción de potasio. La infusión de gluconato cálcico contrarresta los efectos cardíacos de la hiperpotasemia y puede ser especialmente útil en caso de hipocalcemia asociada. El efecto de su administración es rápido, aunque de corta duración. También es eficaz en la reducción de la hiperpotasemia la administración de suero glucosado hipertónico con insulina, promoviendo la reintroducción del potasio al espacio intracelular. Finalmente la hemodiálisis puede ser necesaria en los pacientes con hiperpotasemia e insuficiencia renal.

En caso de hiperfosfatemia también se puede recurrir a la administración de quelantes del fósforo como el hidróxido de aluminio o a la administración de glucosado hipertónico con insulina. En general se debe evitar la administración de calcio, salvo que sea imprescindible como tratamiento de la hiperpotasemia.

Además de la hidratación intensiva, es fundamental el tratamiento farmacológico de la hiperuricemia para

prevenir el deterioro de la función renal. El fármaco más empleado es el alopurinol que disminuye la síntesis de ácido úrico al inhibir la enzima *xantina-oxidasa*, bloqueando el paso de *hipoxantina* a *xantina* y de *xantina* a ácido úrico. Dichos precursores del ácido úrico también se eliminan por el riñón y al igual que el urato pueden formar cristales y precipitar contribuyendo al deterioro de la función renal. Se administra a una dosis de 300-600 mg/día por vía oral (aunque pueden administrarse dosis de hasta 400 mg/m²/día en caso de necesidad). Se puede recurrir a la vía intravenosa en caso de pacientes críticos o con ingesta oral imposibilitada. En este caso las dosis habituales son de 200-400 mg/m²/día para los adultos y 200 mg/m²/día para los niños. En ambos casos se escala dosis hasta alcanzar los niveles deseados de ácido úrico en sangre (19). El alopurinol debe emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia renal, precisando ajuste de dosis en función del aclaramiento de creatinina tal y como se detalla en la tabla III. Debe tenerse en cuenta que interfiere con la degradación de la azathioprina y 6-mercaptopurina (por lo que es recomendable reducir dosis en estos casos) y que puede incrementar la toxicidad hematológica de la ciclofosfamida.

La urato oxidasa es una enzima presente en los mamíferos (pero no activa en humanos) que degrada el ácido úrico en alantoina, un metabolito mucho más soluble que su precursor. La rasburicasa es una forma recombinante de urato oxidasa sintetizada a partir de *Saccharomyces cerevisiae* que ha demostrado su eficacia tanto en adultos (20) como en niños (21) en el tratamiento y prevención del SLT. La dosis habitualmente empleada es de 0,15 mg/kg por vía intravenosa, aunque puede aumentarse a 0,2 mg/kg en caso de necesidad. La principal ventaja del tratamiento con rasburicasa es la rapidez de su efecto ya que actúa degradando el ácido úrico presente en el torrente circulatorio (a diferencia del alopurinol que actúa inhibiendo la síntesis de nuevas moléculas de ácido úrico, por lo que su efecto tarda 2-3 días en producirse). Esta rapidez de acción permite no demorar la administración de quimioterapia en el paciente con gran carga tumoral garantizando una adecuada profilaxis del SLT en este contexto. Su principal inconveniente es el elevado precio (su administración durante 5 días es entre 2.000 y 3.000 veces más cara que la administración oral de alopurinol durante 5 días y unas 3-6 veces más cara que la administración intravenosa de este mismo fármaco). Tampoco se ha logrado demostrar a ciencia cierta que el empleo de rasburicasa se acompañe de un menor riesgo de insuficiencia renal, aunque algunos estudios describen una menor necesidad de diálisis. Por todo ello parece razonable restringir el empleo de rasburicasa a aquellos pacientes con riesgo más elevado de desarrollar SLT, especialmente cuando la necesidad de iniciar inmediatamente un tratamiento de quimioterapia no permite el empleo de alopurinol con la suficiente antelación.

Por último, tal y como ya se ha comentado, el frecuente desarrollo de insuficiencia renal en el contexto del SLT suele hacer necesario el tratamiento renal sustitutivo. La hemodiálisis suele ser más eficaz que la diálisis

TABLA III

FÁRMACOS EMPLEADOS EN EL TRATAMIENTO DE LAS ALTERACIONES METABÓLICAS DEL SÍNDROME DE LISIS TUMORAL

Situación	Tratamiento	Dosis	Comentarios
Hiperpotasemia	Resincalcio	15 g/6 h VO	Se puede administrar en enemas
	Glucosado 20% + 10 UI de insulina Gluconato cálcico al 10% Hemodiálisis	Infusión a 20-100 ml/hora 10-20 mL (100-200 mg) en infusión	En caso de alteraciones en ECG
Hiperfosfatemia	Hidróxido de aluminio Hemodiálisis	50-150 mg/kg diarios por VO	Reducir ingesta de fosfatos en dieta
Hipocalcemia	Gluconato cálcico al 10%	5-20 ml (50-200 mg) en infusión	Sólo en pacientes sintomáticos Riesgo de empeoramiento renal si hiperfosfatemia
Hiperuricemia	Alopurinol	100-200 mg/8 h diarios VO 200-400 mg/m ² /día IV (adultos) 200 mg/m ² /día IV (niños)	Precisa ajustar dosis a función renal: 300 mg/día si >30 ml/min 200 mg/día si 10-20 ml/min 100 mg/día si 3-10 ml/min 100 mg/36-48 h si < 3 ml/min Contraindicada en déficit de G6PDH
	Rasburicasa	0,05-0,2 mg/kg IV	

VO: vía oral; IV: vía intravenosa; UI: unidades internacionales; ECG: electrocardiograma; G6PDH: glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

peritoneal y las indicaciones más habituales para su inicio son la hiperpotasemia severa (> 6 mEq/dl), hiperuricemia grave (> 15 mg/dl), creatinina > 10 mg/dl, fosforo > 10 mg/dl (o en rápido aumento), hipocalcemia sintomática (tetania o convulsiones), sobrecarga de volumen y oliguria.

HIPONATREMIA

Se define como la presencia de niveles plasmáticos de sodio inferiores a 130 mEq/l y es una complicación frecuente entre los pacientes oncológicos (alrededor del 4%) (22). Además se trata de la complicación metabólica más frecuente en los pacientes hospitalizados (incluidos los que tienen un diagnóstico de cáncer).

—*Etiopatogenia*: con frecuencia el origen de la hiponatremia es multifactorial y son muchas las causas que pueden contribuir a su desarrollo. En la tabla IV se esquematiza el diagnóstico diferencial en los pacientes con hiponatremia.

En los pacientes oncológicos aproximadamente el 30% de las hiponatremias son debidas a deplección de sodio y otro tercio de los casos a secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). Habitualmente se clasifica la hiponatremia en función del volumen extracelular (VEC):

1. *VEC aumentado*: las principales situaciones que pueden conducir a la hiponatremia en este contexto son la insuficiencia renal crónica (debido a pérdidas renales de sodio, por lo que el sodio en orina está aumentado), la insuficiencia cardíaca y la ascitis (en ambos casos con sodio en orina disminuido).

2. *VEC disminuido*: la hiponatremia es consecuencia de pérdidas extrarrenales de sodio (vómitos postquimioterapia, diarrea, tratamiento diurético, etc.).

3. *VEC normal*: la principal causa de hiponatremia con VEC normal y la más característica del paciente oncológico es el *síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)*. Se trata de un síndrome caracterizado por la secreción persistente de hormona antidiurética (ADH), bien de forma autónoma por el propio tumor o por el hipotálamo por fallo de la regulación de su secreción en el contexto de lesiones en el sistema nervioso central (traumatismos, hematomas, trombosis, meningitis, etc), enfermedades pulmonares (neumonía, empiema, tuberculosis, etc) o determinados fármacos (ciclofosfamida, vincristina o morfina). En cuanto a la secreción ectópica puede acompañar como síndrome paraneoplásico a los carcinomas de pulmón (especialmente el carcinoma microcítico), cabeza y cuello y neoplasias hematológicas (23).

La consecuencia del exceso de ADH es el aumento de la reabsorción de agua por el riñón que conduce al descenso de la osmolaridad plasmática y a hiponatremia dilucional. El aumento del volumen plasmático al que conduce la retención hídrica reduce la secreción de aldosterona, aumentando la excreción renal de sodio.

—*Clínica y diagnóstico*: en muchas ocasiones la hiponatremia es un hallazgo de laboratorio en un paciente asintomático. Pueden producirse síntomas inespecíficos como malestar general, anorexia, náuseas y vómitos, etc. Sin embargo, la principal repercusión de la hiponatremia son las manifestaciones neurológicas consecuencia del edema neuronal al descender la osmolaridad extracelular. Los síntomas oscilan desde cefalea,

TABLA IV

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA HIPONATREMIA

	VEC aumentado		VEC normal	VEC disminuido	
<i>Clínica</i>	Edemas generalizados Insuficiencia renal			Sequedad mucocutánea Hipotensión, signos de colapso	
<i>Diagnóstico</i>	Na o > 20	Na o < 20		Na o > 20	Na o < 20
<i>Etiología</i>	IRC	ICC Cirrosis Sd. nefrótico	SIADH Hipotiroidismo <i>Insuficiencia suprarrenal</i>	Diuréticos Nefropatía pierde-sal Diuresis osmótica Déficit de mineral- corticoides	Vómitos Tercer espacio Diarrea

VEC: volumen extracelular; Na o: sodio en orina; IRC: insuficiencia renal crónica; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; SIADH: síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

confusión, apatía y desorientación, hasta agitación, convulsiones o coma. La gravedad de este cuadro de encefalopatía depende fundamentalmente del grado de hiponatremia y, sobre todo, de la rapidez de instauración.

El diagnóstico de SIADH se basa en la presencia de los siguiente criterios diagnósticos:

1. *Hiponatremia* (< 130 mEq/l) con osmolaridad plasmática disminuida (< 270 mOs/kg).

2. *Osmolaridad urinaria aumentada* (> 150 mOs/kg por encima de la osmolaridad plasmática) y sodio en orina aumentado (> 20 mEq/l) en ausencia de tratamiento diurético (24). Se debe descartar la existencia de insuficiencia renal o adrenal y las hormonas tiroideas deben ser normales. En caso de que se determinen los niveles de ADH estos estarán anormalmente aumentados con respecto a la osmolaridad plasmática.

—*Tratamiento*: dependiendo de su etiología y severidad se requerirán diferentes intervenciones:

En la hiponatremia con VEC aumentado se debe recurrir a la restricción hídrica y al empleo de diuréticos de asa (furosemida 1 mg/kg i.v.).

En caso de VEC disminuido el objetivo es reponer la volemia mediante la administración de suero salino al 0,9%.

En el SIADH la intervención más importante es el tratamiento del tumor que lo desencadena (mediante la administración de quimio o radioterapia), la suspensión de los fármacos implicados en su origen, el tratamiento adecuado de las lesiones cerebrales o de la patología pulmonar que lo desencadena.

Los pacientes con hiponatremia leve sólo requieren restricción en la ingesta de líquidos (alrededor de 500 cc de agua al día) que conducirá a una mejoría progresiva de las cifras de sodio plasmático.

En los casos de hiponatremia severa (< 125 mEq/l) o sintomática debe forzarse la eliminación del exceso de agua libre empleando diuréticos de asa (furosemida 1 mg/kg i.v.) y reemplazando el sodio y potasio perdidos mediante la administración de suero salino isotónico (0,9%). En caso de necesidad (manifestaciones neurológicas graves) puede recurrirse al suero salino hipertónico (3%). En cualquier caso, la reposición de sodio debe ser

lenta (el sodio plasmático no debe aumentar más de 1-2 mmol/l/h ni más de 8 mmol/L en las primeras 24 horas) para evitar el desarrollo de mielinolisis central pontina (60% de incidencia en caso de reposición rápida de sodio).

En los casos de SIADH crónico el tratamiento fundamental es la restricción hídrica (500-1.000 cc/día). Cuando esto no es suficiente puede recurrirse al empleo de determinados fármacos como la demeclociclina que inhibe la acción de la ADH sobre los túbulos renales.

ACIDOSIS LÁCTICA

Se trata de una complicación poco frecuente pero potencialmente grave y de mal pronóstico. Se ha descrito en pacientes con neoplasias hematológicas (25) y con menor frecuencia en tumores sólidos (26) (sobre todo tumores de mama, colon, ovario y carcinoma microcítico de pulmón), generalmente en fases avanzadas de su enfermedad y extensa afectación hepática.

—*Etiopatogenia*: clásicamente se han descrito dos formas de acidosis láctica, la tipo A como consecuencia de hipoxia tisular en pacientes con hipoperfusión y *shock* y la tipo B asociada con enfermedades hepáticas, diabetes, alcoholismo o patología renal.

En los pacientes con neoplasias hematológicas la acidosis metabólica suele aparecer con leucemias o linfomas rápidamente progresivos, probablemente por hiperproducción de ácido láctico en el contexto de glucólisis anaerobia de las células tumorales. En el caso de los tumores sólidos, generalmente la acidosis láctica se acompaña de afectación tumoral hepática masiva y parece más relacionada con incapacidad hepática para metabolizar el lactato producido.

—*Clínica y diagnóstico*: a medida que la acidosis progresa se produce hiperventilación, taquicardia, hipotensión, confusión y evolución hacia un estado de shock. Desde un punto de vista analítico el cuadro se define por la presencia de acidosis (pH < 7,35), bicarbonato sérico descendido, aumento del “anion-gap” y niveles aumentados de ácido láctico (> 2 mEq/l).

—*Tratamiento*: se trata de una situación de muy mal pronóstico, generalmente condicionado por la patología tumoral de base, por lo que la medida terapéutica más eficaz es el tratamiento quimioterápico adecuado. Pese a todo, la mortalidad oscila entre el 60 y el 90% (27).

La primera medida terapéutica a aplicar es la reposición intensiva de volumen con el fin de contrarrestar la hipotensión y mejorar la perfusión de los tejidos para intentar reducir la producción de ácido láctico.

El empleo de bicarbonato es controvertido ya que al actuar sobre los quimiorreceptores periféricos puede disminuir la frecuencia respiratoria y empeorar la acidosis. Además puede modificar la curva de disociación de la hemoglobina, dificultando aún más la oxigenación de

los tejidos. En cualquier caso, si la acidosis es grave y se emplea bicarbonato debe hacerse de forma muy lenta para tratar de evitar estos fenómenos.

CORRESPONDENCIA:

Juan Carlos Cámara Vicario
Unidad de Oncología
Fundación Hospital de Alcorcón
C/ Budapest, 1.
28922 Alcorcón (Madrid)
e-mail: jccamara@jhalcorcon.es

BIBLIOGRAFÍA

- Flombaun CD. Metabolic emergencies in the cancer patient. *Semin Oncol* 2000; 27: 322-234.
- Lamy O, Jenzer-Closuit A, Burckhardt P. Hypercalcaemia of malignancy: An undiagnosed and undertreated disease. *J Intern Med* 2001; 250: 73-9.
- Garrett IR, Durie BG, Nedwin GE, et al. Production of lymphotoxin, a bone-resorbing cytokine, by cultured human myeloma cells. *N Engl J Med* 1987; 317: 526-32.
- Choi SJ, Cruz JC, Craig F, et al. Macrophage inflammatory protein 1-alpha is a potential osteoclast stimulatory factor in multiple myeloma. *Blood* 2000; 96: 671-5.
- Grill V, Ho P, Body JJ, et al. Parathyroid hormone-related protein: Elevated levels in both humoral hypercalcemia of malignancy and hypercalcemia complicating metastatic breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 1309-15.
- Guisse TA, Yin JJ, Taylor SD, et al. Evidence for a causal role of parathyroid hormone-related protein in the pathogenesis of human breast cancer-mediated osteolysis. *J Clin Invest* 1996; 98: 1544-9.
- Seymour JF, Gagel RF. Calcitriol: The major humoral mediator of hypercalcemia in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 1993; 82: 1383-94.
- Wimalawansa SJ. Significance of plasma PTH-rp in patients with hypercalcemia of malignancy treated with bisphosphonate. *Cancer* 1994; 73: 2223-30.
- Major P, Lortholary A, Hon J, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: A pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001; 19: 558-67.
- Walls J, Ratcliffe WA, Howell A, Bundred NJ. Response to intravenous bisphosphonate therapy in hypercalcaemic patients with and without bone metastases: The role of parathyroid hormone-related protein. *Br J Cancer* 1994; 70: 169.
- Sekine M, Takami H. Combination of calcitonin and pamidronate for emergency treatment of malignant hypercalcemia. *Oncol Rep* 1998; 5: 197-9.
- Leyland-Jones B. Treating cancer-related hypercalcemia with gallium nitrate. *J Support Oncol* 2004; 2: 509-16.
- Warrell RP Jr, Israel R, Frisone M, et al. Gallium nitrate for acute treatment of cancer-related hypercalcemia: A randomized, double-blind comparison to calcitonin. *Ann Intern Med* 1988; 108: 669-74.
- Warrell RP Jr, Murphy WK, Schulman P, O'Dwyer PJ, Heller G. A randomized double-blind study of gallium nitrate compared with etidronate for acute control of cancer-related hypercalcemia. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1467-75.
- Bertheault-Cvitkovic F, Armand JP, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized, double blind comparison of pamidronate vs. gallium nitrate for acute control of cancer related hypercalcemia. In: *Proceedings of the 9th NCI-EORTC Symposium on New Drugs in Cancer Therapy*; March 12-15, 1996; Amsterdam, The Netherlands. Abstract 140.
- Altman A. Acute tumor lysis syndrome. *Semin Oncol* 2001; 28 (2 Supl. 5): 3.
- Fleming DR, Doukas MA. Acute tumor lysis syndrome in hematologic malignancies. *Leuk Lymphoma* 1992; 8: 315.
- Sallan S. Management of acute tumor lysis syndrome. *Semin Oncol* 2001; 28: 9-12.
- Feusner J, Farber MS. Role of intravenous allopurinol in the management of acute tumor lysis syndrome. *Semin Oncol* 2001; 28 (2 Supl. 5): 13.
- Annemans L, Moeremans K, Lamotte M, et al. Pan-European multicentre economic evaluation of recombinant urate oxidase (rasburicase) in prevention and treatment of hyperuricaemia and tumour lysis syndrome in haematological cancer patients. *Support Care Cancer* 2003; 11: 249.
- Goldman SC, Holcberg JS, Finklestein JZ, et al. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. *Blood* 2001; 97: 2998-3003.
- Berghmans T, Paesmans M, Body JJ. A prospective study on hyponatraemia in medical cancer patients: Epidemiology, aetiology and differential diagnosis. *Support Care Cancer* 2000; 8: 192-7.
- Berghmans T, Paesmans M, Body JJ. A prospective study on hyponatraemia in medical cancer patients: Epidemiology, aetiology and differential diagnosis. *Support Care Cancer* 2000; 8: 192.
- Sorensen JB, Andersen MK, Hansen HH. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease. *J Int Med* 1995; 238: 97-110.
- Sillos EM, Shenep JL, Burghen GA, et al. Lactic acidosis: A metabolic complication of hematologic malignancies: Case report and review of the literature. *Cancer* 2001; 92: 2237-46.
- Sculier JP, Nicaise C, Klatersky J. Lactic acidosis: A metabolic complication of extensive metastatic cancer. *Eur J Clin Oncol* 1983; 19: 597.
- van der Beek A, de Meijer PH, Meinders AE. Lactic acidosis: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Neth J Med* 2001; 58: 128.

Urgencias hematológicas en pacientes oncológicos

D. GUTIÉRREZ ABAD, A. I. RUIZ CASADO, F. MORENO ANTÓN

Servicio de Oncología Médica del Hospital de Fuenlabrada de Madrid

RESUMEN

El mayor conocimiento de los procesos oncológicos y la oferta terapéutica cada vez más heterogénea para los pacientes con cáncer, hacen necesaria la realización de revisiones periódicas de los avances desarrollados en el conocimiento y manejo de las complicaciones hematológicas que acontecen en estos pacientes. Para el tratamiento de estas complicaciones se están desarrollando recientemente incorporaciones terapéuticas que permiten optimizar el tratamiento oncológico, evitando en muchos casos los ajustes de dosis que comprometan la eficacia de los tratamientos citotóxicos. Además, la calidad de vida de los pacientes mejora sustancialmente sin aumentar el riesgo de morbimortalidad, asumiendo el riesgo exclusivamente necesario de acuerdo con la enfermedad que se pretende tratar, pudiendo en algunos casos aumentar la supervivencia.

PALABRAS CLAVE: Complicaciones hematológicas. Citotóxicos. Calidad de vida. Cáncer.

ABSTRACT

The knowledge of cancer disease and the variety treatment options for this patients, focus on a necessary periodic review of treatment advances haematologic adverse events. The new support treatments permit to optimize the oncology therapy, without dose reduction and with the same therapeutic effect of chemotherapy. The quality of life for this patients improve without morbimortality, with the only risk of the complication because of the cancer disease, obtaining an overall survival improvement.

KEY WORDS: *Haematologic adverse events. Chemotherapy. Quality of life. Cancer.*

INTRODUCCIÓN A LOS TRASTORNOS HEMATOLOGICOS EN PACIENTES CON CÁNCER

La incidencia de la disfunción hematopoyética en los pacientes con cáncer es de más del 90%, siendo la anemia el trastorno más frecuentemente encontrado. La leucopenia se relaciona con el tratamiento de quimioterapia en el 20-50% de los casos. La trombopenia, sin embargo, es menos frecuente (menos del 10%) y aparece con más frecuencia en leucemias (1). Esta disfunción de la producción medular de las células sanguíneas, puede estar representada en series aisladas o manifestarse con una pancitopenia más o menos severa y prolongada.

DISFUNCIÓN HEMATOPOYÉTICA

Entre las causas de disfunción hematopoyética se debe distinguir entre la insuficiencia medular endógena, congénita y adquirida: de causa central (por disfunción intrínseca de la médula ósea, por deficiencias nutricionales, por disminución de la reserva de células pluripotenciales), de causa periférica (por inhibición de la hematopoyesis, o por falta o mal funcionamiento de los factores estimulantes de colonias de las distintas series celulares medulares, por síndromes autoinmunitarios), y por último la yatrogenia (por tratamientos de quimioterapia citotóxicos, radioterapia o por otros fármacos con capacidad de alterar la función hematopoyética). Las

implicaciones clínicas que tienen estas alteraciones a veces son menores ya que con frecuencia son reversibles y su repercusión sobre el estado de paciente no es importante. Pero en otras ocasiones tiene implicaciones muy graves, ya que obliga a reducir las dosis de los agentes citotóxicos o a retrasar tratamientos, lo que incide en el deterioro de la supervivencia de los pacientes, sobre todo en los tratamientos adyuvantes (2). Incluso se puede poner en riesgo la vida del paciente a corto plazo con hemorragias, complicaciones infecciosas por gérmenes habituales u oportunistas, o complicaciones de la función cardiaca derivadas de anemias severas mantenidas y no corregidas.

Con los citotóxicos, la supresión de los recuentos celulares en sangre periférica suele aparecer a los 7-10 días del tratamiento (nadir en los días 14-18 del ciclo). La administración prolongada de los citotóxicos puede provocar una disfunción medular permanente. Dependiendo del mecanismo de acción del fármaco la aparición de alteraciones en la sangre periférica es más o menos tardía. Así, con fármacos que alteran el ciclo celular como ARA-C y metotrexate, la recuperación es rápida (7-14 días), sin embargo, con agentes no específicos del ciclo celular como BCNU y busulfán, el nadir puede retrasarse a 4-5 semanas con una recuperación más lenta (más de 6 semanas).

Leucopenia (neutropenia)

La leucopenia y la neutropenia son situaciones potencialmente mortales y pueden conducir indirectamente a situaciones que inciden desfavorablemente en la evolución del proceso tumoral (reducción de dosis de los agentes de quimioterapia, modificación en las vías de administración y cambios de esquema de quimioterapia). Existe relación cuantitativa entre el recuento de leucocitos circulante, la duración de la leucopenia y el desarrollo y gravedad de procesos infecciosos (3). A partir de 1.000 neutrófilos/mm³ y sobre todo a partir de 500 neutrófilos/mm³, el riesgo de infección aumenta. Además, la neutropenia disminuye la respuesta inflamatoria, lo que hace que en el seno de una infección activa los síntomas puedan ser escasos.

Entre las causas de neutropenia además de los tratamientos citotóxicos, está la insuficiencia de médula ósea (síndrome mielodisplásico y la ocupación de la médula ósea por células tumorales), y la neutropenia funcional en la que el recuento es normal, pero hay un mal funcionamiento de los neutrófilos en la leucemia y en tratamientos prolongados con esteroides. Existen una serie de factores asociados a un mayor riesgo de infección, además de la intensidad y duración de la neutropenia (Tabla I). En situaciones excepcionales, pacientes con infección por HIV y tumores en tratamiento de quimioterapia, o pacientes sometidos a regímenes de quimioterapia que alteran de forma prolongada la inmunidad celular y principalmente en residentes en zonas endémicas, una neutropenia con trombopenia y anemia asociadas no siempre está provocada por el efecto de la quimioterapia. Puede ser debido a una leishmaniasis vis-

TABLA I

FACTORES QUE CONTRIBUYEN A UN AUMENTO DEL RIESGO DE INFECCIÓN EN LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS

<i>Factores asociados a riesgo de infección</i>	
Dispositivos intravenosos e intra-ductales (catéteres portacath, Hickman, prótesis de derivación de la vía biliar)	Predisponen a infecciones por <i>Staphilococos spp</i>
Sondas para alimentación (gastrostomía y yeyunostomías) y catéteres doble J-sondas urinarias	Predisponen a infecciones por gérmenes resistentes
Mucositis severas	Predisponen a infecciones por <i>streptococos</i>
Linfopenia, leucemias agudas, linfoma no Hodgkin, linfoma Hodgkin	Altera la inmunidad celular y predispone a infecciones por gérmenes oportunistas: <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Pneumocistis carinii</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Criptococos</i>
Tratamiento con corticoesteroides	Predispone a micosis invasivas, <i>P. carinii</i> y a reactivaciones de <i>Micobacterium tuberculosis</i>
Trasplante de médula ósea y esquema de quimioterapia utilizado	Predispone a infecciones por citomegalovirus que pueden aparecer de forma tardía
Profilaxis antibiótica	Predisponen a infecciones por gérmenes resistentes
Procesos obstructivos por el propio tumor	Predisponen al desarrollo de neumonías, enteritis e infecciones de orina de repetición según la zona anatómica afectada
Inmunodepresión	Predispone a la reactivación de infecciones latentes por virus de <i>herpes simple</i> , <i>varicela zoster</i> , <i>Ebstein Barr</i> , <i>Citomegalovirus</i> , <i>hepatitis B y C</i> , <i>Toxoplasma Gondii</i> , <i>Micobacteria tuberculosis</i> , <i>Parásitos (leishmaniasis)</i>

ceral y para su diagnóstico diferencial es necesario realizar una biopsia de médula ósea donde se pueden observar los parásitos extra- e intracelularmente. El tratamiento de elección con el que se consigue una aceptable tasa de respuestas es la anfotericina liposomal (4) (Fig. 1).

Fiebre neutropénica

Se define como aquella situación que asocia un estado febril con 38 °C de temperatura o más durante 1 hora con un recuento de neutrófilos menor de 1.000 células/mm³. Es importante destacar que en los pacientes

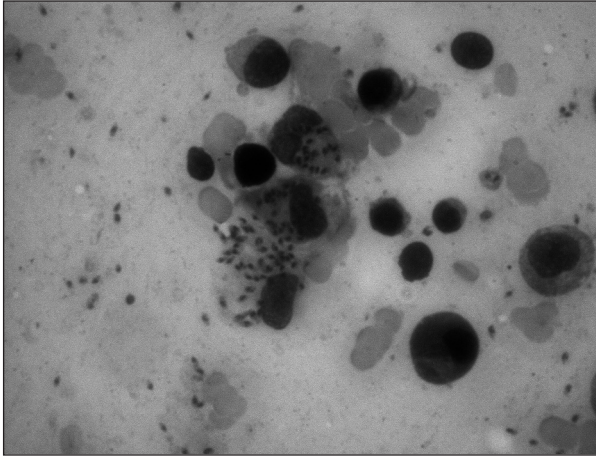


Fig. 1. Frotis de extensión de sangre periférica con células sanguíneas y *Leishmanias* intra- y extracelulares. May-Griinwald Giemsa (x 40)

con neutropenia a veces, no funcionan correctamente los mecanismos inmunológicos responsables de la fiebre, y sin embargo, el paciente puede tener una situación clínica de sepsis, por lo que es muy importante para identificar el riesgo, valorar una serie de aspectos clínicos derivados del paciente, de la enfermedad subyacente (no tiene el mismo comportamiento ni el mismo pronóstico una neutropenia en un tumor hematológico que en un tumor sólido), comorbilidad y tratamientos asociados de quimioterapia y otros. Los gérmenes más frecuentemente implicados en la fiebre neutropénica de pacientes con tumores son:

—*Cocos gram positivos*: *Staphylococcus coagulasa* negativos, *Streptococo viridans* y *Staphylococo aureus*.

—*Gérmenes gram negativos*: *Escherichia Coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*.

—*Micosis*: Sobre todo en trasplantes de médula ósea y leucemias donde hay que descartar *Candida spp.* y *Aspergillus spp.*

En el manejo de una fiebre neutropénica es importante valorar inicialmente el riesgo y la gravedad de la situación para instaurar un tratamiento antibiótico empírico adecuado en espera del antibiograma, y asociar o no factores estimulantes de crecimiento de colonias de granulocitos. Así, se define neutropenia de bajo riesgo a aquellas en las que se prevee una corta duración (menos de 7 días) y con recuentos de neutrófilos mayor de 500 células/mm³ y neutropenia de alto riesgo a aquellas de larga duración (mayor de 7 días) con recuentos de neutrófilos menor o igual a 500 células/mm³. Además hay otros factores clínicos que es importante valorar porque en función de esto también se va a identificar una situación de mayor o menor riesgo (5,6):

—*Fiebre neutropénica de bajo riesgo*: pacientes ambulatorios en el momento del comienzo de la fiebre, tumores sólidos o hematológicos sin antecedente de infecciones por hongos, ausencia de patología concomitante, edad menor de 60 años, ECOG 0-1.

—*Fiebre neutropénica de alto riesgo*: pacientes hospitalizados, tumor subyacente mal controlado, patología concomitante, edad mayor de 60 años, ECOG 2 ó más.

En los pacientes con leucemias y tumores sólidos que desarrollan una fiebre neutropénica, se han identificado una serie de factores de riesgo para desarrollar segundas infecciones tras un cuadro de fiebre neutropénica tratada con antibioterapia empírica. En estos casos de mal pronóstico, en los que aparece una segunda infección tras un primer tratamiento antibiótico eficaz, situación que afecta a un 15% aproximadamente de los pacientes con fiebre neutropénica y que aparece a los 10 días de media tras el primer episodio febril, la edad mayor de 16 años, la presencia de leucemia aguda en tratamiento de quimioterapia de primera inducción, la presencia de acceso venoso central, neutropenia severa en el día 4 y la no determinación en los cultivos de un germen causante del cuadro, son los factores de riesgo para desarrollar una segunda infección (7).

El tratamiento antibiótico empírico debe decidirse en función de los factores de riesgo de la neutropenia:

—*En fiebre neutropénica de alto riesgo* se utiliza una monoterapia con antibiótico de amplio espectro como imipenem, meropenem, una cefalosporina antipseudomonas como cefepime, o ceftacídima, o la combinación *piperacilina-tazobactam*. El uso de aminoglucósidos debe valorarse con cuidado en pacientes con insuficiencia renal, sobre todo si se ha utilizado un agente de quimioterapia con potencial toxicidad renal. La vancomicina debe restringirse de entrada a aquellas situaciones en las que se sospeche infección por gérmenes gram positivos (8).

—*En fiebre neutropénica de bajo riesgo* una opción eficaz que evita ingresos y un tratamiento antibiótico intravenoso, es la combinación de ciprofloxacino y amoxicilina con clavulánico (o clindamicina en alérgicos a penicilina) (9).

Las bacteriemias ocurren en el 20% de fiebres neutropénicas con menos de 100 neutrófilos/mm³ y la mayoría son por gérmenes gram positivos *staphylococo coagulasa* negativos y por estreptococos. Entre los gérmenes gram negativos se aíslan *E. coli*, *enterobacter*, *klebsiellas* y *pseudomonas*. En los pacientes con neutropenia grave (menos de 500 neutrófilos/mm³) y bacteriemias simples (originadas por otitis, amigdalitis e infección de partes blandas que afecta a menos de 5 cm) la respuesta a antibióticos es más frecuente que en las bacteriemias complejas (94 vs. 70%: $p < 0,0001$) y además responden de forma más precoz (10).

Respecto al uso en profilaxis primaria de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF), se ha demostrado en un estudio reciente con 928 pacientes con carcinoma de mama tratadas con docetaxel 100 mg/m² cada 21 días, una reducción de la incidencia de neutropenia febril con pegfilgrastim respecto a placebo del 17 al 1%, con una reducción de la hospitalización del 14 al 1% ($p < 0,001$) (11). Las recomendaciones de la NCCN publicadas en el 2005, incluyen el uso de G-CSF en profilaxis primaria en aquellos esquemas de quimioterapia que tienen un riesgo de producir fiebre neutropénica del 20%, y sobre todo cuando el tratamiento tiene intención curativa en los que es muy importante mantener la intensidad de dosis de la quimioterapia (12) (Tabla II).

TABLA II

GUÍA NCCN PARA APLICAR PROFILAXIS PRIMARIA CON G-CSF SEGÚN EL RIESGO DE FIEBRE NEUTROPÉNICA

		<i>Tratamiento curativo adyuvante</i>	<i>Tratamiento que prolonga SG y mejora calidad de vida</i>	<i>Tratamiento para mejora sintomática</i>
Riesgo de fiebre <i>neutropénica u otros eventos debidos a neutropenia</i>	Riesgo alto > 20% Riesgo intermedio 10-20% Riesgo bajo < 20%	GCSF Considerar GCSF No GCSF	GCSF Considerar GCSF No GCSF	GCSF Considerar GCSF No GCSF

En profilaxis primaria en pacientes con neutropenia severa afebril no se recomienda el uso de antibióticos profilácticos por el riesgo de resistencias (13). Cuando un paciente ya ha desarrollado un episodio de fiebre neutropénica es posible el planteamiento de alguna modificación del tratamiento con reducción de la dosis de los agentes de quimioterapia, lo que supone un riesgo de perder eficacia. Existe otra opción que es la utilización de GCSF en profilaxis secundaria que evita reducir de entrada la dosis de los agentes de quimioterapia. El uso de GCSF reduce el riesgo de neutropenia febril en un 46% y reduce el riesgo relativo de mortalidad en 48% ($p < 0,001$) según un reciente meta-análisis (14).

Anemia

La anemia es una complicación tardía tras el tratamiento de quimioterapia, debido a que la vida media de los hematíes en sangre periférica es de 120 días. Suele ser de causa multifactorial y los problemas asociados pueden ser: deficiencias nutricionales (ácido fólico, vitamina B12, hierro), alteración de mecanismos reguladores de la hematopoyesis (anemia aplásica, bajos niveles de eritropoyetina endógena), fibrosis medular o alteración del estroma, invasión medular por células tumorales, hemorragia activa y/o destrucción inmunitaria de células y factores eritropoyéticos (por anticuerpos de reacción caliente IgG o por anticuerpos de reacción fría IgM en la hemólisis extravascular, o con esquistocitos y trombocitopenia asociada en la hemólisis intravascular microangiopática asociada al síndrome hemolítico urémico por carcinomas metastáticos, angiosarcomas y algunos tratamientos de quimioterapia como mitomicina C, 5 FU, cisplatino, adriamicina, bleomicina, ciclofosfamida, dacarbacina o gemcitabina) (15). Asociado a timomas puede aparecer una aplasia pura de células rojas (16). En ocasiones el problema que contribuye a la anemia es una resistencia a la eritropoyetina por alteración de sus receptores (17).

La asociación de esquemas de quimioterapia con tratamientos de radioterapia de forma concomitante, cada vez más frecuente en mayor número de tumores, produce con mayor frecuencia anemia, y en estos casos existe evidencia científica para apoyar el uso de eritropoyetina exógena en pacientes con niveles de hemoglobina en sangre de 9-11 g/dl (18). Los principales objetivos del tratamiento con eritropoyetina son mejorar la calidad de

vida de los pacientes en tratamiento de quimioterapia y/o radioterapia y prevenir las transfusiones de concentrados de hematíes. Sin embargo, la evidencia a favor del uso de eritropoyetina para mejorar la supervivencia o para mejorar la respuesta a los tratamientos oncológicos es insuficiente, por lo que su uso para conseguir estos objetivos es cuanto menos cuestionable. Actualmente las posibilidades de utilización de eritropoyetina incluyen distintas formas y pautas de administración. Distintas formas de presentación de eritropoyetinas incluyen 40.000 UI de *eritropoyetina alfa* 1 vez cada semana, *eritropoyetina beta* 30.000 UI semanalmente, y *darbepoyetina alfa* 2,25 mcg/kg 1 vez semanalmente o 500 mcg 1 vez cada 3 semanas. Deben evitarse aumentos de hemoglobina superiores a los 2 g/dl en 4 semanas o niveles de hemoglobina superiores a 14 g/dl. Las respuestas en función de los niveles de Hb en sangre en los pacientes con tratamientos de quimioterapia y/o radioterapia son variables según muestran los estudios. En la primera fase de inducción en las 4 primeras semanas de tratamiento deberá hacerse una reevaluación para valorar la velocidad de aumento de la hemoglobina y ajustar la dosis de eritropoyetina en función del grado de respuesta.

Trombocitopenia

La trombocitopenia es un trastorno hematológico relativamente frecuente en los pacientes oncohematológicos en tratamientos de quimio y/o radioterapia. Sin embargo, la duración y la intensidad de este evento es lo que determina el que puedan surgir complicaciones en forma de sangrado, y que obliga en algunas ocasiones a reducir dosis en el tratamiento de quimioterapia planificado. Otras causas de trombocitopenia que pueden estar asociadas son esplenomegalia e hiperesplenismo, trombocitopenia autoinmune (anticuerpos antiplaquetarios específicos, habiéndose descrito casos secundarios a oxaliplatino) (19), fármacos (heparinas de bajo peso molecular) (20), coagulación intravascular diseminada en leucemias promielocíticas agudas, y alteraciones intrínsecas de la función plaquetaria como en el mieloma Ig A o en la macroglobulinemia de Waldenstrom (21).

Según la *World Health Organization* se definen distintos grados de Sangrado. En los grados 1 ó 2 se incluyen petequias, equimosis, hematuria microscópica, esputos hemoptoicos, epistaxis leves y sangrado vaginal

que no requiere transfusión de plaquetas. Los grados 3 ó 4 incluyen hemorragias masivas de órganos que requieren transfusión de plaquetas. El riesgo de trombopenia y su duración viene determinado por el tipo de tumor, el tipo de tratamiento aplicado y las características clínicas del paciente. En la práctica clínica se suele realizar transfusión profiláctica de plaquetas cuando los niveles en sangre caen por debajo de 20.000 plaquetas/mcl (22). Los factores de crecimiento de colonias plaquetarias así como la interleukina 11 humana recombinante están siendo investigados. La utilización de interleukina 11 en trombopenias tiene una justificación científica, pero sus efectos secundarios y el coste adicional que supone su utilización hace que no supere los beneficios de la transfusión de plaquetas (23,24).

En un estudio retrospectivo con un periodo de reclutamiento de 2 años (1994 y 1995), se estudiaron 609 pacientes con linfomas y tumores sólidos (principalmente cáncer de mama, sarcomas y tumores genitourinarios), recibiendo 1.262 ciclos de quimioterapia. Se excluyeron pacientes con leucemias, trasplantes de médula ósea y pacientes a los que se les había administrado soporte de células madre (25). Se observó que el sangrado era significativamente más frecuente durante los ciclos que se complicaban con fiebre neutropénica (11 vs. 7%; $p = 0,02$). La mediana de supervivencia era de 5,9 meses para los pacientes que habían presentado episodios de sangrado mayor respecto a los que no habían tenido sangrado en los que la mediana de supervivencia era de 15 meses ($p < 0,0001$). En el análisis por subgrupos tenían peor pronóstico los pacientes con enfermedad avanzada y sangrado masivo con una supervivencia de 5 meses respecto a los 10 meses de mediana de los pacientes con enfermedad diseminada sin sangrado. En el análisis de regresión de Cox se identificaron como factores asociados a peor supervivencia la presencia de enfermedad diseminada (OR 3,5; $p < 0,0001$), mal *performance status* (OR 2,1; $p < 0,0001$), y la edad mayor o igual de 65 años (OR 1,8; $p = 0,0008$). Sin embargo, los episodios de sangrado menores, la reducción de dosis de quimioterapia y los retrasos en el tiempo de los ciclos no eran identificados como factores pronósticos para la supervivencia. El riesgo de sangrado se asociaba de forma significativa con enfermedad diseminada ($p = 0,0001$), metástasis óseas ($p < 0,0001$), episodios previos de sangrado ($p < 0,0001$), y recuento de plaquetas menor de 75.000 plaquetas/mcl ($p < 0,0001$). Los ciclos en los que se utilizaba cisplatino o carboplatino, carmustina o lomustina también se asociaban con más riesgo de sangrado ($p = 0,0002$). A partir de menos de 20.000 plaquetas/mcl el riesgo de sangrado se duplicaba al igual que cuando el recuento de plaquetas pasaba de 20.000 a 10.000 plaquetas/mcl (21 vs. 10 vs. 7%). La historia de episodios previos de sangrado se identificó en el análisis univariante como el factor predictivo individual más importante de riesgo de sangrado ($p < 0,0001$).

Debido a que en la actualidad no existe un tratamiento profiláctico de la trombopenia inducida por tratamiento de quimioterapia que tenga una buena relación de coste-efectividad y por los problemas secundarios que ocasiona la trombopenia en los pacientes oncológicos es necesario

realizar estudios prospectivos con nuevos agentes que ayuden a resolver este problema relativamente frecuente en la práctica clínica con estos pacientes.

TRASTORNOS DE LA COAGULACIÓN

La incidencia de trombosis venosa profunda en pacientes oncológicos es del 15% con un pronóstico peor en estos pacientes que en otros que no asocian tumores (26). La hipercoagulabilidad en tumores malignos está favorecida por el estasis venoso, el daño vascular, por la presencia de factores procoagulantes, por el déficit de anticoagulantes y por alteración de la fibrinólisis. Además en los pacientes oncológicos se asocian otros factores con alguna frecuencia que son determinantes en el manejo y el pronóstico de los trastornos de coagulación como son trombopenia, osteopenia, mal nutrición, metástasis cerebrales con inmovilización y metástasis hepáticas con alteraciones de la coagulación y mayor riesgo de hemorragia. En la tabla III se detallan

TABLA III
FACTORES DE RIESGO DE TROMBOSIS VENOSA EN
PACIENTES CON CÁNCER

<i>Mecanismos procoagulantes en pacientes con cáncer</i>	
<i>Asociados al tumor</i>	<i>No asociados directamente al tumor</i>
Invasión y/o compresión vascular extrínseca	Materiales de acceso venoso central
Producción de factor tisular por monolitos y células endoteliales	Lesión de la célula endotelial y activación de las plaquetas inducida por fármacos antineoplásicos
Producción de agentes procoagulantes	*ICC inducida por antraciclinas
Residuos de ácido siálico (estimulan la activación no enzimática del factor X)	Inmovilidad secundaria a metástasis cerebrales, compresión de médula espinal con paraplejía, u otros procesos
Acumulación y mayor activación de plaquetas	
Expresión de fosfatidil serina que estimula la actividad de protrombina	
Aumento de factor VIII, fibrinógeno, factor Von Willebrand mediado por la inflamación	
Alteración de la fibrinólisis endógena por las concentraciones excesivas de inhibidor del activador del plasminógeno I	
Déficit adquiridos de anticoagulantes naturales	

los factores de riesgo de trombosis venosa en los pacientes con cáncer. Todos estos factores deben ser tenidos en cuenta en la decisión del tratamiento con quimioterapia y los nuevos agentes utilizados actualmente asociados a la quimioterapia o en monoterapia, como son los agentes antiangiogénicos que incluyen entre sus efectos secundarios sangrados e hipertensión arterial que aunque no se presentan con una gran frecuencia y suelen ser controlables es necesario conocer, y tratar cuando aparecen (27).

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA (ETEVE)

Los procesos tromboembólicos suelen ser fenómenos infradiagnosticados e infravalorados en oncología, pero añaden morbilidad y mortalidad a los pacientes oncológicos. Las diferencias de incidencia de la ETEVE en pacientes oncológicos varía entre 3,8 y 30,7%, lo que refleja la influencia de factores como la edad, tipo de tumor, cirugía realizada. Se ha demostrado que la cirugía en los pacientes oncológicos añade un riesgo entre 1,5 y 3,6 veces mayor de ETEVE respecto a la cirugía en otro tipo de pacientes (28). En ocasiones además la ETEVE puede ser la primera manifestación clínica o la forma de presentación de tumores ocultos. Así se ha estudiado la probabilidad de tener metástasis a distancia en el momento del diagnóstico de ETEVE aguda y esta es mayor respecto a los pacientes sin ETEVE asociada (44 vs. 35,1%, HR 1,26 IC95% 1,13-1,40) con tasas de supervivencia al año menores (12 vs. 36%; $p < 0,001$) (29).

A estos problemas hay que añadir que la evolución de las trombosis venosas profundas en los pacientes con cáncer suele ser peor que en los pacientes sin neoplasias, ya que tienen mayor deterioro clínico, con más factores consolidantes del proceso asociados como encajamiento, alteraciones de la coagulación, fenómenos compresivos, mayor frecuencia de trombosis venosas proximales entre otros, lo que limita de forma muy clara el pronóstico y sus posibilidades de resolución (30). Además se sabe que el riesgo de ETEVE recurrente es dos o tres veces mayor en pacientes con cáncer a pesar de instaurar un tratamiento anticoagulante correcto, lo que sugiere que el intervalo terapéutico diana del cociente normalizado internacional (INR) de 2-3 no debe ser suficientemente terapéutico en los pacientes oncológicos con muchos factores asociados propios del tumor, comorbilidad del paciente y tratamientos con anticuerpos monoclonales y de quimioterapia, que determinan un peor pronóstico en estos pacientes (31). Una vez más es preciso un esfuerzo para realizar ensayos clínicos e identificar factores predictivos y pronósti-

cos que nos ayuden a determinar cómo tratar a los diferentes subgrupos pronósticos. Además es necesario desarrollar tratamientos más seguros, con un rango terapéutico más amplio y con menos interacciones con otros fármacos, que permitan un tratamiento en profilaxis primaria de los eventos tromboembólicos en los pacientes oncológicos.

Los problemas más frecuentes encontrados en el tratamiento de los pacientes con ETEVE y cáncer son:

—*Resistencia a la heparina*: en los pacientes con cáncer, la resistencia a la heparina produce respuestas anticoagulantes y antitrombóticas inadecuadas.

—*Fracaso al tratamiento con warfarina*: esta entidad se define como la aparición de ETEVE recurrente demostrada a pesar de un INR entre 2 y 3. Esto puede reflejar que la hipercoagulabilidad asociada al cáncer supera la capacidad de anticoagulación de la warfarina. Y otro problema es la asociación en los pacientes oncológicos de tratamiento con múltiples fármacos que pueden alterar el INR por lo que se requiere un control más estrecho en estos pacientes.

—*Trombocitopenia*: independientemente de la causa que o provoque, la trombocitopenia complica el tratamiento con heparina o warfarina aumentando el riesgo de sangrado, aunque no se ha llegado a un consenso acerca de cuál es la cifra de plaquetas a partir de la cual no estaría recomendada la utilización de tratamiento anticoagulante (hay estudios con dalteparina y enoxaparina que sugieren no utilizarlas cuando los niveles plaquetarios están por debajo de 75.000-50.000 plaquetas/mcl (32).

Hay datos en profilaxis secundaria, en pacientes sin cáncer con TVP asintomática que indican que el tratamiento con heparina evita TVP recurrentes y tromboembolismos pulmonares, y aunque los estudios con pacientes oncológicos tienen un número más limitado de pacientes también apoyan la utilización de heparina de bajo peso molecular en profilaxis secundaria en pacientes oncológicos. Está todavía por comprobar el efecto antitumoral y el beneficio en supervivencia de las heparinas de bajo peso en los pacientes con cáncer aunque los estudios recientes son muy prometedores al respecto de esta cuestión (33).

CORRESPONDENCIA:

David Gutiérrez Abad
Servicio de Oncología Médica
Hospital de Fuenlabrada
Camino del Molino, 2
28942 Fuenlabrada (Madrid)
e-mail: david_gutierrez_abad@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Demetri G, Anderson K. Alteraciones de la hematopoyesis en Oncología Clínica. Abeloff M, Armitage J, Niederhuber J, Kastan M, McKenna WG: Oncología Clínica, 3ª ed. en español. Elsevier, España, 2005; 861.
- Wood WC, Budman DR, Korzun AH, et al. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node positive breast carcinoma. N Engl J Med 1994; 330: 1253.
- Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, et al. Quantitative relation-

- ships between circulating leucocytes and infection in patients with acute leukaemia. *Ann Intern Med* 1996; 64: 328.
4. Marty P, Rosenthal E. Treatment of visceral leishmaniasis: A review of current treatment practices. *Expert Opinion Pharmacother* 2002; 3: 1101.
 5. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adults patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2433.
 6. Lyman GH, Lyman CH, Agboola O, for the ANC study group: Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia. *Oncologist* 2005; 10: 427.
 7. Akova M, Paesmans M, Calandra T, et al. A European Organization for research and treatment of cancer-international antimicrobial therapy group study of secondary infections in febrile, neutropenic patients with cancer. *CID* 2005; 40: 239.
 8. Freifeld AG, Walsh T, Marshall D, et al. Monotherapy for fever and neutropenia in cancer patients: A randomized comparison of ceftazidime versus imipenem. *J Clin Oncol* 1995; 13: 165.
 9. Kern WV, Cometta A, De Bock R, et al. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the EORTC. *N Engl J Med* 1999; 341: 312.
 10. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston KV, et al. Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: Observations from two decades of epidemiological and clinical trials. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 247.
 11. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III Study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1178.
 12. Crawford J, Althaus B, Armitage J, et al. Myeloid Growth Factors. Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Network* 2005; 3: 540.
 13. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 730.
 14. Kuderer NM, Crawford J, Dale C, et al. Metaanalysis of prophylactic granulocyte colony-stimulating factor in cancer patients receiving chemotherapy. *Proc ASCO* 2005; 23 (16S) (abst 8117)
 15. Fung MC, Storniolo AM, Nguyen B, et al. A review of hemolytic uremic syndrome in patients treated with gemcitabine therapy. *Cancer* 1999; 85: 2023.
 16. Hirst E, Robertson TI. The syndrome of thymoma and erythroblastopenic anemia. *Medicine (Baltimore)* 1967; 46: 225.
 17. Miller CB, Jones RJ, et al. Decreased erythropoietin response in patients with anemia of cancer. *N Engl J Med* 1990; 322: 1689.
 18. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer* 2007; 43: 258.
 19. Curtis BR, Kaliszewski J, Marques MB, et al. Immune-mediated thrombocytopenia resulting from sensitivity to oxaliplatin. *Am J Hematol* 2006; 81: 193.
 20. Dager WE, Dougherty JA, Nguyen PH, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: Treatment options and special considerations. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 564.
 21. Lackner H. Haemostatic abnormalities associated with dysproteinemias. *Semin Hematol* 1973; 10: 125.
 22. Norfolk DR, Ancliffe PJ, Contreras M, et al. Consensus conference on platelet transfusion: Royal College of Physicians of Edinburgh. *Br J Haematol* 1998; 101: 609.
 23. Isaacs C, Robert NJ, Bailey FA, et al. Randomized placebo controlled study of recombinant human interleukin-11 to prevent chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with breast cancer receiving dose-intensive cyclophosphamide and doxorubicin. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3368.
 24. Demetri G. Targeted approaches for the treatment of thrombocytopenia. *Oncologist* 2001; 6 (Supl. 5): 15.
 25. Elting L, Rubenstein E, Martin Ch, et al. Incidence, Cost, and outcomes of bleeding and chemotherapy dose modification among solid tumor patients with chemotherapy-induced thrombocytopenia. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1137.
 26. Prandoni P, Piccioli A, Girolami A. Cancer and venous thromboembolism. An overview. *Haematologica* 1999; 84: 437.
 27. Shah MA, Listón D, Kelsen DP. Thromboembolic events in gastric cancer: High incidence in patients receiving irinotecan and bevacizumab based therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2574.
 28. Piccioli A, Prandoni P, Ewenstein BM. Cancer and venous thromboembolism. *Am Herat J* 1996; 132: 850.
 29. Sorensen HT, Mehemhjaer L, Steffensen FH, et al. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998; 338: 1169.
 30. Breddin HK, Hach-Wunderle V, Nakov R, et al. Effects of a low molecular weight heparin on thrombus regression and recurrent thromboembolism in patients with deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 626.
 31. Heith JA, Mohr DN, Silverstein MD, et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population based cohort study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 761.
 32. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin versus oral anticoagulant therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146.
 33. Lazo-Langner A, Goss GD, Spaans JN, et al. The effect of low molecular weight heparin on cancer survival. A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 729.

Urgencias derivadas de la administración de citostáticos: extravasaciones y reacciones agudas

C. BUENO MUIÑO, J. PUENTE VÁZQUEZ, E. DÍAZ-RUBIO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

La extravasación de determinados agentes citostáticos supone una complicación potencialmente grave por su capacidad lesiva local. El mejor tratamiento es su prevención, y su administración se debe llevar a cabo por personal especializado que debe conocer de antemano tanto sus manifestaciones clínicas, como las pautas de actuación a seguir. Es de esperar que la incidencia de esta grave complicación se reduzca con la incorporación a la práctica clínica diaria de catéteres centrales para la administración de fármacos antineoplásicos. El desbridamiento quirúrgico se debe reservar para cuando fracasan las medidas conservadoras. Actualmente, no existe justificación para el uso de corticoides o bicarbonato intralesional, ya que no reducen la inflamación y pueden aumentar el daño tisular. *Dexrazoxane Savene™* es un antídoto que inhibe la topoisomerasa II y sirve para prevenir el daño tisular tras la extravasación por antraciclinas.

Las reacciones de hipersensibilidad a fármacos no se pueden predecir, requieren la suspensión inmediata del fármaco y debe individualizarse la conveniencia de la reintroducción del agente utilizando regímenes de premedicación con esteroides y antihistamínicos, o prolongando el período de infusión.

PALABRAS CLAVE: Extravasación. Intralesional. Dexrazoxane. Antídoto. Hipersensibilidad.

ABSTRACT

The extravasation of certain cytostatic agents is a known, serious situation due to its potentially local harmful capacity. The best treatment for extravasation is prevention. The infusion must be carried out by a trained nurses team who must know beforehand, clinical manifestations and the protocols to be performed. Hopefully, the introduction of central venous catheters for the administration of antineoplastic agents to clinical practice, will reduce the incidence of this serious event. Surgical debridement must be performed when conservative approach has failed. The use of intralesional steroids or bicarbonate is not justified due to they do not reduce inflammation and may increase the tissue damage. Dexrazoxane Savene™ is a new systemic antidote that inhibits DNA-topoisomerase II and prevents tissue damage following anthracycline extravasation.

Reactions of hypersensitivity to drugs cannot be predicted. The drug infusion must be interrupted immediately. The convenience of its reintroducción with steroids and antihistamine premedication and prolonging the period of infusion, should be individualized.

KEY WORDS: Extravasation. Intralesional. Dexrazoxane. antidote. Hypersensibility.

INTRODUCCIÓN

La extravasación se define como la salida de un agente farmacológico desde el espacio intravenoso hacia los tejidos adyacentes. Esta complicación puede ser debida a alteraciones intrínsecas del propio vaso (fragilidad venosa, múltiples punciones, flebopatías traumáticas o situaciones de hipoperfusión), al desplazamiento de la cánula fuera de la vena (estado del bisel, maniobras en su colocación o movimientos bruscos) e

incluso sin causa aparente. Se considera una complicación potencialmente grave, especialmente cuando ocurre con fármacos clasificados como irritantes o vesicantes, dada la capacidad de algunos agentes citostáticos para necrosar los tejidos blandos. Se estima que la incidencia de extravasaciones se encuentra entre el 0,1 y el 6,5% según las series publicadas. El daño producido será proporcional a la cantidad de líquido extravasado y a la capacidad lesiva tisular del fármaco. Por ello, además de administrar estos fármacos con la máxima pre-

caución, es necesario tener establecidas de antemano unas pautas de actuación que incluyen medidas básicas generales y la administración intralesional de antídotos. Sin embargo, carecemos de ensayos clínicos que verifiquen la efectividad de estos tratamientos desde el punto de vista histológico (1).

CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS SEGÚN SU AGRESIVIDAD TISULAR

Los agentes citostáticos pueden clasificarse, en función de su capacidad de agresión tisular, en no agresivos, irritantes y vesicantes. Los agentes irritantes pueden originar inflamación que se manifiesta con dolor, eritema, prurito y signos de flebitis en la zona de inyección o a lo largo de la vena de infusión, lo que dificultará infusiones posteriores y favorecerá futuras extravasaciones (2). Los síntomas persisten durante poco tiempo, suelen curar sin dejar secuelas y sin llegar a producir necrosis tisular. No obstante, a concentraciones elevadas los fármacos no vesicantes pueden llegar a ser lesivos para los tejidos. Además, la existencia de una extravasación, en algunos casos, puede confundirse con ciertas reacciones adversas intrínsecas de los citostáticos como cuadros de flebitis, vasoespasmos o reacciones de hipersensibilidad.

La toxicidad tisular local provocada por los agentes vesicantes presenta un amplio espectro que va desde el eritema hasta la ulceración y la necrosis. El agente más vesicante es la *doxorubicina*, que además es la más frecuentemente implicada en las extravasaciones (Fig. 1); el segundo lugar en frecuencia lo ocupan el resto de las *antraciclina*s y los *alcaloides de la vinca* (1).

Con el tiempo, los agentes irritantes y vesicantes inducen, esclerosis e hiperpigmentación de la vena de inyección. En ocasiones los síntomas por la extravasación de un fármaco no se manifiestan de forma inmediata, por lo que otros signos de alarma pueden ser el descenso de la velocidad del flujo de la infusión o la ausencia de retorno venoso a través de la cánula. En algunos casos, pueden ocurrir extravasaciones a distancia debidas a extracciones sanguíneas o cateterizaciones recientes en el mismo vaso, pero en un punto de acceso diferente al de la administración del citostático (Tabla I).



Fig. 1. Extravasación por *doxorubicina*. Adaptado de Maïke de Wit, MD Department of Oncology and Hematology at the University of Hamburg.

TABLA I

CLASIFICACIÓN FARMACOLÓGICA EN FUNCIÓN DEL POTENCIAL LESIVO LOCAL (3)

Vesicantes		Irritantes
Alto potencial	Bajo potencial	
Actinomicina D	Aclacitomicina	Bleomicina
Amsacrina	Cisplatino	Carboplatino
Bisantreno	Dacarbacina	Ciclofosfamida
Daunorrubicina	docetaxel	Carmustina
Doxorrubicina	Etopósido	Gemcitabina
Epirubicina	Esorubicina	Ifosfamida
Idarubicina	Fluorouracilo	Irinotecán
Mecloretamina	Doxorubicina Liposomal	Melfalán
Mitomicina C	Menogaril	Pentostatina
Vinblastina	Mitoxantrone	Plicamicina
Vincristina	Oxaliplatino	Estreptoizotocina
Vindesina	Paclitaxel	Topotecán
Vinorelbina		

Se han descrito diferentes mecanismos por los que se puede producir un daño tisular como consecuencia de una extravasación. En el caso de las *antraciclina*s (*doxorubicina*), el efecto directo se debe a su unión con los ácidos nucleicos ocasionando la muerte celular. Con ello, se libera de nuevo el fármaco, se absorbe por las células vecinas continuando así el proceso mediante el fenómeno conocido como de endocitólisis. Otros citostáticos como los *alcaloides de la vinca* no se unen al ADN y dado que pueden sufrir metabolismo y aclaramiento celular, el daño tisular es más limitado. Además, son más fácilmente neutralizables con antídotos (3).

Como se ha comentado anteriormente, la clínica inicial puede ser poco florida. Pasados unos días los signos inflamatorios se exacerban. Si el proceso evoluciona aparecen las ampollas, escaras y signos de necrosis tisular. Si la cantidad extravasada es escasa, los síntomas y signos desaparecen en las pocas semanas (Fig. 2). Sin embargo, en los casos en los que la cuantía es abundante, se forma una escara necrótica amarillenta que llega a ulcerarse y que persiste incluso durante meses. La úlcera no suele mostrar tendencia a la granulación ni a la reepitelización. En los casos más graves pueden afectarse estructuras profundas como tendones, vasos o nervios que si no son adecuadamente tratadas pueden dejar secuelas cicatriciales graves tales como síndromes de compresión nerviosa, contractura de articulaciones, daño neurológico irreversible, distrofias simpáticas reflejas, etc. (1).

Dentro de las complicaciones tardías cabe destacar el desarrollo de neoplasias en la zona de extravasación y el fenómeno de evocación. Este último, se define como la



Fig. 2. Cambios a largo plazo tras una extravasación.

aparición de signos de extravasación en el lugar donde se había producido una extravasación previa, al administrar de nuevo el mismo citostático, aunque sea en un sitio diferente (4). Clásicamente se ha relacionado este evento con los taxanos.

Los hallazgos histológicos dependen más del momento en el que se efectúa la biopsia que del tipo de fármaco extravasado. Así, en las fases más precoces (primera semana tras el accidente de extravasación), se aprecia trombosis en los vasos de mediano calibre de la dermis y del tejido celular subcutáneo, junto a edema dérmico y necrosis epidérmica en grado variable. En el tejido celular subcutáneo aparece una paniculitis septal acompañada de un infiltrado inflamatorio escasamente celular de predominio linfocitario y abundante necrosis de adipocitos. En las fases avanzadas (primer mes tras la extravasación) se encuentra fibrosis septal, ulceración epidérmica y necrosis de adipocitos con degeneración lipomembranosa de la grasa. En las fases tardías (varios meses después de la extravasación) pueden llegarse a formar pseudoquistes de necrosis grasa con fibrosis perilesional (1).

PREVENCIÓN DE LA EXTRAVASACIÓN Y FACTORES DE RIESGO

El mejor tratamiento de la extravasación es su prevención. Con la incorporación a la práctica clínica diaria de catéteres venosos centrales para la administración de fármacos, es de esperar una reducción en la incidencia de esta grave complicación. De manera excepcional, se han comunicado casos de pleuritis, neumonitis y celulitis como casos de extravasación de la vía central. Las principales causas se deben a la separación del catéter del reservorio, a la perforación del catéter, rotura del reservorio, excesiva presión de retorno debida al depósito de fibrina en el límite del catéter, una incompleta o nula penetración de la aguja a través del reservorio o una retracción espontánea del catéter de la vena subclavia.

Los accesos periféricos deben reservarse para las infusiones cortas asegurando siempre un buen retorno venoso. En general, se aconseja administrar primero el fármaco vesicante.

Para una correcta administración de los citostáticos y prevenir una posible extravasación, debemos tener en cuenta una serie de recomendaciones:

- La administración se debe llevar a cabo por personal especializado que debe realizar comprobaciones frecuentes (inspección de la zona de inserción del catéter, preguntar con frecuencia al paciente si tiene dolor o ardor durante la infusión).

- Utilizar preferentemente un catéter venoso central o un sistema tipo reservorio implantable (tipo Port-a-Cath).

- No emplear venas con problemas vasculares y o esclerosis.

- Evitar miembros con linfedema, ectasia venosa por síndrome de vena cava superior, neuropatía periférica, venopunturas recientes en la misma vena y zonas irradiadas previamente.

- Evitar las zonas de flexión y el dorso de la mano. Son preferibles las venas del antebrazo.

- La punción se ha de iniciar por la parte distal de la vena.

- Emplear catéteres periféricos de diámetro pequeño y evitar el uso de agujas con aletas.

- Lavar con 20-100 ml de solución salina o glucosada antes y después de la infusión.

- Conexión en “Y” con goteo de suero salino y no empezar antes de que hayan pasado un mínimo de 15 cc.

- Emplear bombas de perfusión a través de catéteres venosos centrales. No se recomienda su uso para administrar citostáticos irritantes o vesicantes por vía periférica.

PROTOCOLO DE ACTUACIÓN FRENTE A LA EXTRAVASACIÓN DE CITOSTÁTICOS

El tratamiento clásico propuesto de las lesiones por extravasaciones de agentes vesicantes es el desbridamiento quirúrgico de la zona lesionada. Afortunadamente, hoy en día se reserva esta opción para cuando fracasan las medidas conservadoras. Como norma general, se indicará la cirugía ante la presencia de necrosis tisular o persistencia del dolor durante más de 10 días. En el caso de extravasaciones por *doxorubicina*, se recomienda eliminar todo el tejido impregnado por el fármaco pues si no lo hacemos, continuará produciéndose necrosis. El empleo de microscopia de fluorescencia puede ayudar a detectar el fármaco residual (5).

Es necesario que el personal sanitario conozca de antemano tanto las manifestaciones clínicas que produce este evento, como las pautas de actuación a seguir. Esta grave complicación puede pasar desapercibida dada la sintomatología poco florida que muestra en ocasiones. No obstante, si se ha tardado en detectar la extravasación varias horas, se recomienda igualmente aplicar todas las medidas de tratamiento.

—Medidas iniciales generales:

- Detener inmediatamente la administración del fármaco. La dosis restante se administrará por otra vía y, preferiblemente, en otra extremidad.

- Retirar el equipo de perfusión sin retirar la aguja o el catéter de infusión.

- Con el catéter colocado, extraer de 5 a 10 ml de sangre para intentar extraer la mayor cantidad de citostático posible. La aspiración del tejido subcutáneo es un procedimiento doloroso e inefectivo. Únicamente en el caso de formación de una ampolla con fármaco extravasado se extraerá su contenido.

- Diluir el fármaco dentro del área infiltrada administrando de 5 a 10 ml de solución salina normal a través de la vía de infusión.

- Informar al médico correspondiente y marcar la zona.

- Retirar la vía de administración.

- Limpiar la zona extravasada con *povidona yodada* al 10%.

- Colocar la extremidad afecta por encima de la altura del corazón para favorecer la eliminación del agente.

- Evitar vendajes compresivos.

- Localizar el botiquín de extravasaciones y leer las instrucciones que afecten al fármaco extravasado.

—*Medidas clásicas específicas según el fármaco:* aunque algunos autores lo recomiendan, actualmente no existe justificación para el uso de corticoides o bicarbonato intralesional, ya que no reducen la inflamación y pueden aumentar el daño tisular (6). En una serie comunicada por Larson de 175 casos de extravasación, el 46% de los pacientes que recibieron infiltraciones intralesionales de corticoides o bicarbonato requirieron cirugía, mientras que sólo el 13% recibieron un tratamiento inicial más conservador (7).

Las recomendaciones clásicas incluyen la administración intralesional de antídotos alrededor del área afectada y nunca encima de esta. Sin embargo, carecemos de ensayos clínicos que verifiquen la efectividad de estos tratamientos desde el punto de vista histológico (8). Se recomienda disponer de un botiquín de extravasación dotado con los antídotos y el instrumental necesario para su administración que estará ubicado en el control de enfermería de los hospitales de día médicos.

Se han descrito diferentes antídotos para la extravasación de algunos citostáticos:

- *Antraciclinas:* aplicar DMSO (*dimetilsulfóxido*) al 99% en solución acuosa aplicado en fomentos locales varias veces al día sobre el doble del área afecta sin vendajes (1). Aplicar frío local (bolsas o compresas de frío seco, flexibles y sin congelar) durante 60 minutos cada 8 horas, durante 3 días.

- *Alcaloides de la vinca:* administrar *Hialuronidasa* intralesional 5 ml (150 unidades/ml cada 3 horas, 3 dosis). Aplicar calor seco moderado durante 30 minutos tras aplicar la mucopolisacaridasa.

- *Dacarbazina, mecloretamina, cisplatino, mostaza nitrogenada, actinomicina, mitomicina:* aplicar *Tiosulfato sódico* en varias punciones alrededor del área afectada, 5 ml al 10% (mezclar 4 ml de tiosulfato al 10% con 6 ml de agua, cada 3 horas, 3 veces).

- *Amsacrina:* aplicar DMSO 99% tópico en el doble del área afectada, dejar secar al aire, cada 6 horas, durante 14 días.

- *Etopósido, tenipósido e ifosfamida:* administrar *Hialuronidasa* 150 UI (en 3 ml de suero salino), subcutáneo, 6 punciones de 0,5 ml alrededor de la zona afectada.

Se evitará la fotoexposición de la zona en caso de que el fármaco extravasado sea: *dacarbazina, fluorouracilo o mitomicina*.

Se estima que la incidencia de extravasación de antraciclinas es del 0,1 al 1% y que la tasa de ulceración se encuentra entre el 25 y el 50%, lo que indica que se precisan tratamientos efectivos de esta grave complicación. *Dexrazoxane Savene™* es un inhibidor de la DNA-topoisomerasa II y quelante del hierro que actúa mediante un doble mecanismo de acción (Fig. 3). Se une a la DNA topoisomerasa II en un escalón del ciclo catalítico diferente al que se unen las antraciclinas (9). De esta manera, se bloquea la enzima no volviendo a verse afectada por la acción de las antraciclinas. Su eficacia ha sido demostrada en modelos animales. En ellos se puso de manifiesto que *dexrazoxane* protegía del daño tisular producido por *doxorubicina, epirubicina, daunorubicina e idarubicina*, y que tanto el DMSO como la *hidrocortisona* resultaron ineficaces. De hecho, se sugería una posible interacción entre el DMSO y el *dexrazoxane* (10-12). Dos estudios prospectivos fase II-III han sido llevados a cabo en un total de 54 pacientes que sufrieron extravasaciones por antraciclinas confirmadas por fluorescencia en las biopsias. Tras la administración de este fármaco, sólo un 1,8% de los pacientes precisaron desbridamiento quirúrgico, mientras que el 71% de los pacientes pudo continuar con el tratamiento antineoplásico previsto tras la extravasación (8). La dosificación recomendada es 1.000 mg/m² días 1 y 2 y 500 mg/m² día 3 en 1-2 horas i.v. Se debe administrar lo antes posible dentro de las 6 horas siguientes al evento y en una extremidad distinta a la afecta, habiendo retirado las bolsas de agua fría que favorezcan la vasoconstricción de la zona. Es de esperar que la principal toxicidad de este fármaco sea aquella derivada de las antraciclinas como así queda evidenciado en los ensayos clínicos. Los efectos adversos son reversibles y manejables siendo los más comunes las náuseas y la toxicidad hematológica (8). No se recomienda su uso en pacientes con alteraciones del perfil hepático o renal dado que carecemos de experiencia clínica en este con-

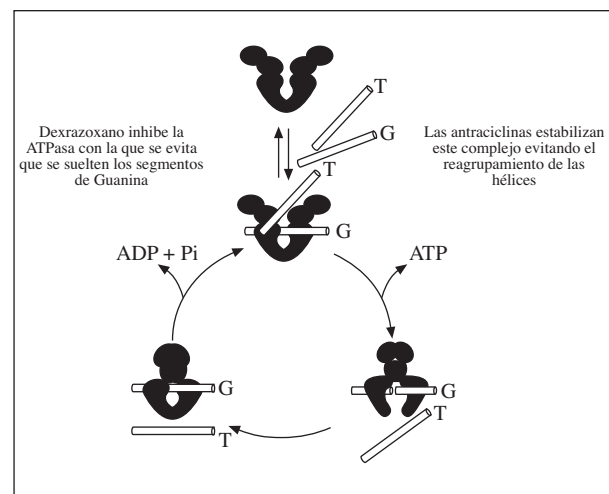


Fig. 3. Mecanismo de acción de dexrazoxane. Adaptado de Andoh & Ishida 1998.

texto. *Dexrazoxano* sólo es útil para el tratamiento de las extravasaciones por antraciclinas. Por su elevado coste, hoy en día resulta complicado incorporar este fármaco al arsenal terapéutico disponible en nuestros centros sanitarios. Por otra parte, los antiinflamatorios esteroideos no suponen una alternativa a este tratamiento específico por varios motivos: no se ha encontrado la base racional para su uso en estas situaciones; el daño ocasionado por las antraciclinas no se debe a un efecto inflamatorio directo y por último no se ha demostrado su eficacia en modelos animales (10).

Poco se conoce sobre la actitud a seguir en el caso de extravasación de agentes citostáticos desde una vía central. La dilución del citostático extravasado con suero fisiológico y la aspiración no parecen ser útiles. El uso de los antidotos empleados en las extravasaciones que ocurren desde una vía periférica como son la *hialuronidasa*, el *tiosulfato sódico* o el DMSO no se han testado en estas situaciones; sin embargo, algunos autores los han empleado del mismo modo con buenos resultados en extravasaciones desde la vena cava (1).

En todos los Servicios en los que se administran citostáticos debería existir un botiquín de extravasación, preparado por el Servicio de Farmacia, en el que se incluyan las normas a seguir en caso de extravasación. El contenido de dichos botiquines será el siguiente:

— *Material variado*: jeringas desechables de 1, 2 y 5 ml, agujas normales y de insulina, gasas estériles.

— *Medidas físicas*: bolsas o compresas de frío y calor seco.

— *Medicamentos*: antidotos de citostáticos (DSMO 99% frasco de 50 ml, Tiosulfato sódico 10% amp 20 ml, *hialuronidasa* 150 UI vial), analgésicos (dipirona magnésica y lidocaína) y antisépticos (povidona yodada 10% en solución acuosa, alcohol 70%).

— Algoritmo o esquema de actuación ante una extravasación (Fig. 4).

— Clasificación de los citostáticos en función de su agresividad tisular.

REACCIONES AGUDAS TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE CITOSTÁTICOS

Las reacciones de hipersensibilidad resultan de la sensibilización inmunológica a un fármaco al que un individuo ha sido expuesto anteriormente o a una sustancia con la que se relaciona químicamente de forma cruzada. Aunque habitualmente aparecen tras 1 ó 2 semanas de haberse iniciado el tratamiento, pueden ocurrir meses después. Si ha existido sensibilización previa, la reacción se puede producir de forma inmediata con dosis mínimas del fármaco. Los síntomas más frecuentes son: sofocos, alteraciones de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial, disnea, dolor de espalda, fiebre, prurito, náuseas y las manifestaciones cutáneas. Dentro de estas últimas las más frecuentes son los exantemas (46%), urticaria con o sin angioedema (23%), el eritema multiforme (5,4%) y el síndrome de Stevens-Johnson (4%) (13). La mayoría son reacciones de hipersensibilidad tipo I mediadas por IgE.

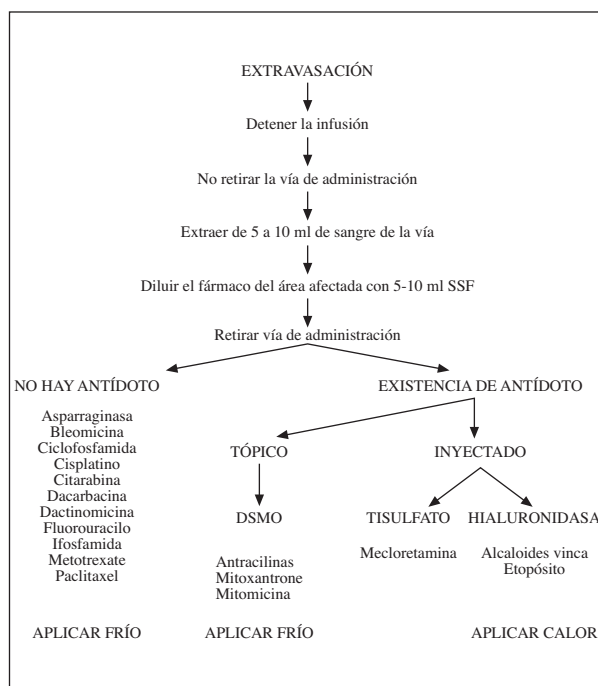


Fig. 4. Algoritmo de actuación en caso de extravasación.

Aunque la mayoría de los fármacos son capaces de producir reacciones alérgicas, los antibióticos betalactámicos y los antiinflamatorios no esteroideos constituyen la causa más frecuente de reacciones adversas a fármacos mediadas por mecanismos inmunológicos.

Las reacciones a citostáticos han sido clásicamente poco estudiadas, a pesar de no ser un cuadro infrecuente. Las reacciones agudas por *antraciclinas* son raras siendo más frecuentes las reacciones anafilácticas por *daunorubicina liposomal* o *doxorubicina*, que suelen cursar con inflamación cutánea de la zona de inyección. En el caso de la *bleomicina* puede producirse una reacción febril durante su infusión que, hasta en un 1% de los casos es potencialmente fatal. Las *epidofilotoxinas* se asocian con frecuencia a episodios de hipotensión arterial que disminuyen prolongando el tiempo de infusión a unos 30 minutos y asociando antihistamínicos profilácticos. Se han descrito reacciones de hipersensibilidad con *cisplatino* y *carboplatino* en un 10-27% de los casos tras los 4-6º ciclos (algunas también descritas con *oxaliplatino*). En lo que respecta a uso de taxanos, hasta en un 30% de los pacientes que reciben *paclitaxel* y menos entre los que reciben *docetaxel*, experimentan reacciones durante la 1ª o 2ª administración del fármaco. Estas reacciones son secundarias tanto al propio fármaco como al vehículo disolvente *cremofor*. Los anticuerpos monoclonales se asocian durante las primeras infusiones con cuadros de hipersensibilidad que cursan con urticaria, angioedema, *rash* y broncoespasmo. Esta reacción se produce a los 30-120 minutos de la infusión hasta en el 50% de los pacientes que reciben *rituximab*. También se han descrito estos cuadros con *trastuzumab* y en un 3% de los pacientes que reciben *cetuximab* (14).

Dado que no es posible predecir qué pacientes la desarrollarán, es fundamental disponer de un equipo de reanimación, *esteroides* y *difenhidramina* de rescate. Una vez producida una reacción de hipersensibilidad, se debe valorar la conveniencia o no de la reexposición al fármaco, que dependerá de la gravedad de la reacción y del impacto de la suspensión del fármaco sobre la enfermedad. Siempre que sea posible, se aconseja la sustitución del tratamiento por otro de eficacia similar.

En el caso de reacción leve o de que la administración del fármaco sea de una importancia capital para el enfermo, es preciso tomar medidas preventivas como la premedicación con *esteroides* y *antihistamínicos*. En ocasiones se puede valorar alargar el tiempo de infusión del agente. Se recomienda la premedica-

ción de forma rutinaria de fármacos con alta incidencia de reacciones de hipersensibilidad (paclitaxel, cetuximab o trastuzumab).

CORRESPONDENCIA:

Javier Puente Vázquez
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico San Carlos
C/ Profesor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: javierpuen@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Alfaro Rubio A, Sanmartín O, Requena C, et al. Extravasación de agentes citostáticos: una complicación grave del tratamiento oncológico. *Actas Dermosifiliogr.* 2006; 97: 169-76.
2. Boyle D, Engelking C. Vesicant extravasation: Myths and realities. *Oncol Nurs Forum* 1995; 22: 57-67.
3. Ener RA, Meglathery SB, Styler M. Extravasation of systemic hemato-oncological therapies. *Ann Oncol* 2004; 15: 858-62.
4. Johnston-Early A, Cohen MH. Mitomycin C-induced skin ulceration remote from infusion site. *Cancer Treat Rep* 1981; 65: 529.
5. Dahlstrom KK, Chenoufi HL, Daugaard S. Fluorescence microscopic demonstration and demarcation of doxorubicin extravasation. *Experimental and clinical studies.* *Cancer* 1990; 65: 1722-6.
6. Bertelli G, Gozza A, Forno G, et al. Topical dimethylsulfoxide for the prevention of soft tissue injury after extravasation of vesicant cytotoxic drugs: A prospective clinical study. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2851-5.
7. Larson DL. What is the appropriate management of tissue extravasation by antitumor agents? *Plast Reconstr Surg* 1985; 75: 397-405. www.savene.com
8. Mouridsen HT, et al. Treatment of anthracycline extravasation with Savene (dexrazoxane). Results from two prospective clinical multicenter studies. *Ann Oncol* 17 (Supl. 9): 2006.
9. www.savene.com
10. Langer SW, et al. Treatment of anthracycline extravasation in mice with dexrazoxane with or without DMSO and hydrocortisone. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006; 57: 125-8.
11. Langer SW, Sehested M, Jensen PB. Dexrazoxane is a potent and specific inhibitor of anthracycline induced subcutaneous lesions in mice. *Ann Oncol* 2001; 12: 405-10.
12. Langer SW, Sehested M, Jensen PB. Treatment of anthracycline extravasation with dexrazoxane. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 3686-980.
13. Oruezábal Moreno MJ, Burón Fernández MR. Reacciones dermatológicas y de hipersensibilidad por la quimioterapia. Extravasación de citostáticos. En García Sáenz JA, editor. *Monografía de Oncología Médica.* Editorial You & Us SA, Madrid 2005.
14. López Tarruella S, Sastre Varela J. Efectos secundarios de la quimioterapia antineoplásica. En: García Sáenz JA, editor. *Monografía de Oncología Médica.* Madrid: Editorial You & Us SA; 2005.

Derrames paraneoplásicos

M. J. ORUEZÁBAL MORENO, M. R. BURÓN FERNÁNDEZ¹

Servicios de Oncología Médica y Medicina Interna. Complejo Hospitalario La Mancha Centro. Alcázar de San Juan. Ciudad Real

RESUMEN

La etiología de los derrames secundarios a cáncer es multifactorial e incluso desconocida, estando implicados el aumento de la presión hidrostática, descenso de la presión oncótica o un aumento de la permeabilidad capilar por liberación de hormonas y citoquinas. Son estas manifestaciones a distancia sin implicación directa del tumor o sus metástasis las que se denominan síndromes paraneoplásicos y su importancia radica en descubrir su relación con la neoplasia, ya que pueden ser el primer signo de recidiva o la primera manifestación de un tumor incluso años previos a su diagnóstico.

En esta presentación se analizará el diagnóstico y tratamiento de los derrames asociados a neoplasias, requiriendo para la identificación de un síndrome paraneoplásico confirmar la presencia de una neoplasia y descartar un efecto directo del tumor o sus metástasis en dichas manifestaciones.

PALABRAS CLAVE: Derrame paraneoplásico. Síndrome paraneoplásico. Ascitis. Taponamiento pericárdico

ABSTRACT

The etiology of the effusion secondary to cancer is multifactorial and even unknown, the increase of the hydrostatic pressure being implied, decrease of the oncotic pressure or an increase of the capillary permeability by liberation of hormones and cytokines. These distantly manifestations without direct implication of the tumor or its metastases are named paraneoplastic syndromes and its importance takes root in discovering its relation with the neoplasia, since they can be the first sign of recidiva or the first manifestation of an enclosed tumor years before the diagnosis.

In this presentation there will be analyzed the diagnosis and treatment of the effusions associated to neoplasias, needing for the identification of a paraneoplastic syndromes to confirm the presence of a neoplasia and to discard a direct effect of the tumor or its metastases in the above mentioned manifestations.

KEY WORDS: Paraneoplastic effusion. Paraneoplastic syndrome. Ascites. Cardiac tamponade.

DERRAMES PARANEOPLÁSICOS

Los síndromes paraneoplásicos se definen como aquellos síndromes secundarios, no a la invasión local del tumor ni a sus metástasis, sino a la producción por parte de este de sustancias biológicamente activas, que actúan a distancia como son hormonas ectópicas y citoquinas, etc. Los tumores en los que con mayor frecuencia aparecen los cuadros paraneoplásicos, son el cáncer microcítico de pulmón y el de mama, así como linfomas, cáncer de ovario, gastrointestinal y renal.

Su importancia clínica radica, en que pueden constituir el primer signo de enfermedad, por lo que son de utilidad en el diagnóstico precoz de determinados tumo-

res e incluso pueden ser utilizados como marcadores de progresión tumoral. Generalmente regresan con el tratamiento del tumor, aunque en ocasiones su evolución es independiente a la de este.

La acumulación de líquido en espacios virtuales o derrame, como el espacio pleural, pericárdico, peritoneal o articular es el resultado de un desequilibrio entre la formación y la reabsorción de líquido a este nivel. La mayoría de las veces se produce por una infiltración neoplásica directa o por obstrucción linfática, pero en ocasiones es una manifestación de etiología desconocida pudiendo estar implicada péptidos hormonales y citoquinas, que actúan de forma endocrina, paracrina o autocrina, o como ha sido descrito en el síndrome de

Meigs por un aumento de la filtración de líquido intersticial peritoneal a través de la cápsula y la difusión al espacio pleural a través de los vasos linfáticos del diafragma y el foramen de *Bochdalek*.

En esta presentación se analizará los aspectos más importantes de la asociación entre los derrames y las enfermedades malignas, incidiendo en el diagnóstico y tratamiento, ya que para la identificación de un síndrome paraneoplásico se requiere confirmar la presencia de una neoplasia en el organismo y descartar un efecto directo del tumor o sus metástasis en dichas manifestaciones.

DERRAME PLEURAL

El derrame pleural neoplásico es un problema clínico común en pacientes con enfermedades malignas, encontrándose en series *postmortem* hasta en un 15% de los pacientes.

Un 75% de los derrames pleurales neoplásicos son secundarios a cáncer de pulmón, mama y linfomas, de hecho se estima que alrededor de un 50% de los pacientes con cáncer de pulmón y un 40 a 50% de las pacientes con cáncer de mama avanzado presentan un derrame pleural en el curso de su evolución. También pueden dar metástasis pleurales otros tumores primarios como el cáncer de ovario, sarcomas, melanoma, cérvicouterino, tubo digestivo, vejiga, etc.

En ocasiones, el derrame puede ser la primera manifestación de enfermedad tumoral, como sucede en un 5% de los pacientes con cáncer de pulmón, sin embargo, la búsqueda exhaustiva del tumor primario sólo está justificada cuando está dirigida hacia tumores susceptibles de ser tratados curativa o paliativamente. A pesar de ello, en un 6% de los derrames pleurales neoplásicos no se logra identificar el tumor primario, posiblemente porque este puede deberse a bloqueo linfático o a la coexistencia de otra enfermedad pleural benigna.

Para considerar un derrame pleural como maligno se precisa la obtención de una citología o una biopsia positivas. La aparición de un derrame con citología y biopsia pleural negativa en un paciente con un tumor implica que sea debido a una patología benigna, a fármacos, y en último lugar a un síndrome paraneoplásico, al ser este un diagnóstico de exclusión.

DIAGNÓSTICO

Los síntomas relacionados con el derrame pleural dependen del grado de inflamación de la pleura, del compromiso de la mecánica pulmonar y de las alteraciones del intercambio de gases. Suele manifestarse como dolor pleurítico, tos no productiva y disnea. En la exploración física podemos encontrar menor movilidad del hemitórax afecto, matidez a la percusión, disminución de las vibraciones vocales y roce pleural.

La radiografía de tórax permite detectar derrames muy pequeños de hasta 100 cc en decúbito lateral. En ocasiones es necesario recurrir a la ecografía para loca-

lizar un derrame pleural. La tomografía axial computarizada (TAC) es útil para diferenciar las lesiones parenquimatosas de las pleurales. La tomografía de emisión de positrones (FDG-PET) es una técnica capaz de facilitar la diferenciación entre patología benigna y maligna de la pleura con una sensibilidad del 97% y especificidad del 88,5% (1).

El estudio del líquido pleural mediante toracocentesis se debe realizar siempre, excepto en los casos en los que la sospecha de derrame pleural secundario a determinados procesos sea clara.

En el líquido pleural es útil la determinación de proteínas, lacticodehidrogenasa (LDH) o albúmina para la diferenciación entre trasudado y exudado (Tabla I y II).

En el derrame pleural maligno, el líquido pleural suele ser un exudado (95%), de aspecto hemático (45%), con un predominio de celularidad linfocitaria (80%) y cifras de ADA normales o bajas (95%) (2).

El examen citológico del líquido pleural es la forma menos invasiva, rápida y eficaz de establecer el diagnóstico de malignidad. Sin embargo, el porcentaje de

TABLA I
PARÁMETROS PROPUESTOS EN LA BIBLIOGRAFÍA PARA DISTINGUIR TRANSUDADOS PLEURALES

Parámetro en LP	Puntos de corte
Proteínas	< 3 g/dl
LDH	< 2/3 límite superior de la LDH sérica
Colesterol	< 45 mg/dl
	< 50 mg/dl
	< 55 mg/dl
	< 60 mg/dl
Colinesterasa	< 1.390 U/l
	< 1/10 límite superior colinesterasa sérica
	< 1.600 U/l
	< 1.700 U/l
SL-selectiva	< 240 ng/ml
<i>Cocientes LP/suero</i>	
Proteínas	< 0,5
	< 0,6
LDH	< 0,6
	< 0,9
Colesterol	< 0,3
Colinesterasa	< 0,23
	< 0,27
	< 0,29
Bilirrubina	< 0,6
<i>Gradiente suero-LP</i>	
Albúmina	> 1,2
Proteínas	> 3,1

LDH: lacticodehidrogenasa; LP: líquido pleural; SL-selectina: selectina doble.

TABLA II
SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LOS CRITERIOS BIOQUÍMICOS PROPUESTOS

<i>Prueba</i>	<i>Sensibilidad para exudado (%)</i>	<i>Especificidad para exudado (%)</i>
<i>Criterios de Light (uno o más de los siguientes 3)</i>	98	83
Relación proteínas del líquido pleural y proteínas séricas > 0,5	86	84
Relación LDH del líquido pleural y LDH sérica > 0,6	90	82
LDH del líquido pleural > 2/3 por encima del límite normal del nivel sérico de LDH	82	89
<i>Colesterol del líquido pleural > 60 mg/dl (1,55 mmol/l)</i>	54	92
<i>Colesterol del líquido pleural > 43 mg/dl (1,10 mmol/l)</i>	75	80
<i>Relación colesterol del líquido pleural y colesterol sérico > 0,3</i>	89	81
<i>Albumina sérica - albumina del líquido pleural < 1,2 g 7 dl</i>	87	92

derrame pleural maligno que se diagnostican con la citología oscila entre el 40 y 87% (3), dependiendo de la histología del tumor, de la ausencia de infiltración pleural, del número de muestras remitidas y de la experiencia del citólogo (4).

Esta relativa baja sensibilidad de la citología ha ampliado la búsqueda de marcadores en el líquido pleural que ofrezcan un diagnóstico incruento de malignidad. La cuantificación del contenido de ADN mediante citometría de flujo tiene una sensibilidad similar a la citología (5). La mayoría de las neoplasias son aneuploides, en contraposición a los derrames pleurales benignos que suelen ser diploides, aunque existe un solapamiento significativo (6). El empleo de marcadores tumorales en el líquido pleural también ha ofrecido resultados dispares, dependiendo del tipo de marcador, punto de corte seleccionado, método empleado para su determinación, tipo histológico de tumor o población estudiada. Ningún marcador de forma aislada parece lo suficientemente sensible y sólo la combinación de diversos marcadores tumorales puede incrementar el rendimiento diagnóstico (7). En un estudio de 416 pacientes con derrame pleural, la sensibilidad en el líquido pleural del CEA (> 50 ng/ml), CA 125 (> 2 800 U/ml), CA 15-3 (> 75 U/ml) y CYFRA 21-1 (> 175 ng/ml) fue de 29, 17, 30 y 22%, respectivamente, para una especificidad del 100%. La combinación de los 4 marcadores tumorales tuvo una sensibilidad del 54%, mientras que el uso combinado de la citología y del panel de marcadores tumorales elevó el rendimiento diagnóstico de la primera en el 18% (8).

Otro avance ha sido la detección de la actividad de telomerasa en líquido pleural por una técnica de PCR-ELISA. En un estudio se detectó actividad de telomerasa en el 91,4% de 70 derrames pleurales malignos, en el 5,8% de 52 derrames pleurales no malignos y, lo que es más interesante, en el 90,9% de 22 derrames pleurales muy sospechosos de malignidad pero con citología o histología negativas, por lo que la telomerasa incremen-

tó la rentabilidad de la citología en un 38% (del 52% de la citología al 90% de la combinación citología y telomerasa) (9).

Cuando no se consigue el diagnóstico de malignidad por los métodos incruentos ya expuestos, podemos optar por la biopsia pleural, que se puede realizar a ciegas, dirigida por TAC o por vía toracoscópica.

La biopsia pleural tiene menor sensibilidad que la citología para diagnosticar malignidad (aproximadamente 45%). Esta limitación se debe a varios factores (10) que incluyen el estadio de la enfermedad en el momento de la biopsia, la mayor frecuencia de invasión maligna de la pleura visceral en contraposición a la parietal accesible a la biopsia, la naturaleza focal de la neoplasia y los derrames pleurales que no están directamente producidos por la invasión maligna pleural (11,12).

La toracoscopía tiene una rentabilidad diagnóstica del 90 al 100% en el derrame pleural maligno (13). Cuando se sospecha una etiología neoplásica y la citología del líquido pleural es negativa, es preferible realizar una toracoscopía que una biopsia pleural con aguja, ya que diagnosticará malignidad en más del 90% de estos pacientes. Además, la toracoscopía tiene una ventaja terapéutica, al permitir realizar una pleurodesis con talco en los derrames pleurales malignos.

MANEJO DEL DERRAME PLEURAL MALIGNO

El diagnóstico de derrame pleural maligno implica una neoplasia avanzada y, por lo tanto, todas las terapias consideradas serán paliativas, siendo necesaria para esto una evaluación de la sintomatología, del estado general y funcional del paciente y las expectativas de supervivencia (Fig. 1).

La principal indicación de tratamiento es la disnea y el grado de esta depende del volumen del derrame y de la condición previa de pulmón y pleura.

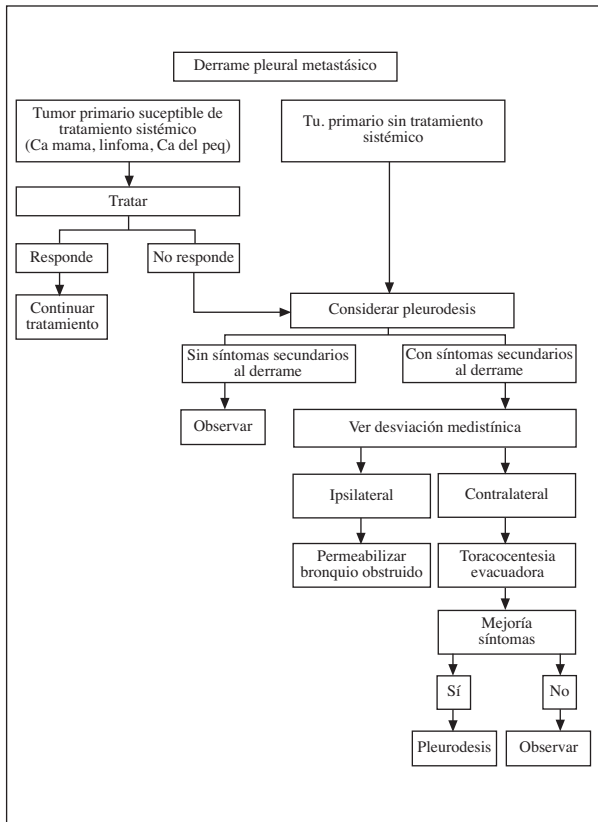


Fig. 1. Manejo del derrame pleural metastásico.

La toracocentesis terapéutica debe ser realizada en todo paciente con disnea, portador de un derrame pleural maligno, con el objetivo de conseguir el alivio sintomático. La evacuación debe ser cuidadosa y en etapas para evitar el edema pulmonar *ex vacuo* que agregaría otro factor de deterioro de la función respiratoria. El volumen que puede ser extraído de la cavidad pleural de forma segura es desconocido, sin embargo, la mayoría de los clínicos recomiendan extraer 1 a 1,5 litros e interrumpir si aparece disnea, dolor torácico o tos.

Hay pocas alternativas ambulatorias al manejo hospitalario. De ellas, la toracocentesis de repetición es la más frecuentemente utilizada, aunque fácil de realizar y generalmente exenta de complicaciones, no es la solución ideal, ya que en muchos casos la reacumulación de líquido tiene lugar en un espacio de tiempo muy corto (14).

El desarrollo de diversos catéteres pleurales de pequeño calibre tunelizados abre la puerta a nuevas estrategias para el tratamiento del derrame pleural maligno con un mínimo de morbilidad asociada, y permite en algunos casos el manejo de forma ambulatoria.

Se debe plantear la mayoría de las veces la posibilidad de obliterar el espacio pleural mediante pleurodesis bien con talco, tetraciclinas o bleomicina. No existe un agente esclerosante ideal, sin embargo, en la actualidad el más utilizado es el talco administrado bien en suspensión salina a través del tubo de toracostomía o por pulverización durante una toracosopia (15). En un reciente

estudio multicéntrico no se encontraron diferencias significativas entre la aplicación de talco en suspensión salina (*slurry*) o pulverizado mediante el toracosopio (*poudrage*), salvo en la pleuritis metastásica de cáncer de pulmón y mama (16). Sin embargo, un meta-análisis Cochrane evidencia que la aplicación de talco pulverizado en toracosopia obtiene mejores resultados que en suspensión, probablemente porque el talco tiende a acumularse en las zonas declives de la cavidad pleural, con la consiguiente producción de adherencias irregulares y multiloculaciones (17,18).

El *shunt* pleuroperitoneal es una medida paliativa eficaz en pacientes con derrame pleural maligno cuantioso y pulmón atrapado. El *shunt*, que se coloca bajo anestesia local, consiste en dos catéteres conectados por una cámara que actúa de bomba y que contiene dos válvulas unidireccionales. El líquido fluye del espacio pleural a la cámara y de esta a la cavidad peritoneal, después de que el paciente bombee diariamente sobre la cámara. Aunque su eficacia es del 95%, en aproximadamente el 15% de sujetos se requiere su revisión o sustitución por oclusión o infección (19).

DERRAME PERICÁRDICO

Los tumores pericárdicos constituyen una causa frecuente de taponamiento cardiaco en el medio hospitalario. En la mayoría de ocasiones los tumores pericárdicos son metastásicos y se producen en el contexto de un cáncer en estadio avanzado, aunque a veces la afectación pericárdica es la primera manifestación de una neoplasia hasta entonces no diagnosticada. Un 10-25% de los pacientes con cáncer padecen enfermedad pericárdica, en las series autópsicas, pero sólo en el 50%, aproximadamente, se debe a invasión tumoral directa del pericardio (20).

Los tumores pericárdicos primarios son raros, siendo los más frecuentes el mesotelioma y el angiosarcoma. El cáncer de pulmón es el tumor que con mayor frecuencia infiltra el pericardio (30%), seguido por el cáncer de mama (25%), y las neoplasias hematológicas responsables de un 15% de los casos de metástasis pericárdicas.

Otras causas de derrame pericárdico son la pericarditis postradiación, la inducida por fármacos (adriamicina, ciclofosfamida), por obstrucción linfática, infecciosa y el derrame pericárdico crónico idiopático, denominación dada cuando se han descartado los anteriores procesos.

Hasta hace unos años, el diagnóstico solía establecerse durante la autopsia o la intervención quirúrgica. La introducción de la ecocardiografía bidimensional, la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN) ha permitido efectuar el diagnóstico de diseminación cardiaca en fases más tempranas de la enfermedad, así como adoptar medidas terapéuticas más precozmente.

Los pacientes pueden ser asintomáticos si el derrame se desarrolla lentamente o presentarse de una forma aguda con disnea y en ocasiones dolor torácico, cuando

desarrollan taponamiento cardiaco. De hecho, muchos pacientes asintomáticos tienen derrames que se observan por ecocardiografía o por TAC que no requieren ningún tipo específico de terapia.

Al examen físico, el hallazgo más frecuente es la distensión venosa yugular, que además tiene de forma característica la presencia de un colapso "x" sistólico prominente y una ausencia de colapso "y" diastólico. El pulso paradójico es otro dato de exploración física característico y se define como el descenso de 10 mmHg o más en la presión arterial sistólica durante la inspiración.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de taponamiento se hace sobre la base de la demostración de compromiso hemodinámico en presencia de derrame pericárdico moderado o severo. Los criterios diagnósticos de taponamiento son: ingurgitación yugular, pulso paradójico e hipotensión arterial.

El derrame pericárdico causa alteraciones electrocardiográficas no específicas, como una reducción en el voltaje del QRS (definido como suma de las ondas R + S en D1 + D2 + D3 < 15 mm) y un aplanamiento difuso de las ondas T.

La radiografía del tórax mostrará una silueta cardiaca dilatada en más de un 90% de los pacientes acompañada de derrame pericárdico en 50% de los pacientes.

El ecocardiograma bidimensional y en modo M es la técnica de elección para el diagnóstico, cuantificación y seguimiento del derrame pericárdico. Este diagnóstico se basa en el hallazgo de un espacio libre de ecos entre epicardio y pericardio parietal.

El diagnóstico definitivo se basa en la citología del líquido pericárdico o en los hallazgos en la biopsia. La citología del líquido es positiva en 75 a 87% de los casos y la biopsia pericárdica es positiva en 27 a 65% de los pacientes con enfermedad pericárdica maligna (21). Sin embargo, las biopsias pericárdicas guiadas por pericardioscopia tienen un valor diagnóstico de 93 a 97%. El incremento en la concentración de marcadores tumorales específicos (α -fetoproteína, CEA, etc.) también puede sugerir el diagnóstico.

MANEJO DEL DERRAME PERICÁRDICO MALIGNO

Existen diferentes procedimientos para tratar a los pacientes con derrame pericárdico neoplásico, como son la pericardiocentesis aislada, la quimioterapia sistémica, la quimioterapia intrapericárdica, la esclerosis intrapericárdica con tetraciclina, la pericardiotomía subxifoidea, la ventana pleuropericárdica, la pericardioectomía y la pericardiotomía subxifoidea percutánea con balón. Existe controversia en establecer la eficacia de los mismos y decidir cuál es el más adecuado a la hora de tratar a un paciente con una enfermedad neoplásica de base, en la mayoría de los casos con un pobre pronóstico.

El tratamiento ideal debería ser aquel capaz de prevenir la recurrencia del derrame con la menor morbilidad y la menor hospitalización posible. La incidencia de recurrencia tras la pericardiocentesis aislada no es bien conocida, pero en algunas series se han requerido nuevas intervenciones en hasta el 62% de los casos (22). Encontrar un tratamiento que evite la recidiva se convierte en un objetivo básico en el manejo de esta enfermedad. El empleo de cisplatino administrado directamente intrapericardio ha sido propuesto por algunos autores como tratamiento eficaz y seguro en pacientes con cáncer de pulmón y derrame pericárdico maligno, y a diferencia de otros métodos empleados, como la esclerosis con tetraciclina, no es doloroso ni se asocia a problemas de pericarditis constrictiva posterior (23).

ASCITIS

La ascitis se define como la presencia de líquido en la cavidad peritoneal, denominando como ascitis tumoral la colección de líquido intraperitoneal en un paciente con cáncer conocido o desconocido, y evidencia por citología o biopsia peritoneal de células tumorales (24).

Es una manifestación de enfermedad maligna avanzada, asociada con morbilidad significativa, y de etiología diversa, aunque la invasión de capilares linfáticos por células tumorales constituye un factor crítico en la patogénesis de la ascitis maligna, con el compromiso en el drenaje linfático de la cavidad abdominal, el cual a su vez favorece el incremento en la permeabilidad capilar y la formación de edema. Otros factores que pueden influir en la patogénesis son el incremento de la presión hidrostática, y la disminución de la presión coloidosmótica, característico de la enfermedad hepática terminal.

La ascitis tumoral supone el 10% de los casos de ascitis, de hecho del 15 al 50% de los pacientes con cáncer desarrollan ascitis. Es más común en ciertos tipos de cáncer, como el cáncer de ovario, de hecho el 35% de las pacientes con cáncer de ovario presentan ascitis al momento de su diagnóstico y 60% en el momento de su fallecimiento. Otras localizaciones como la mama, endometrio, colon, estómago, páncreas y pulmón, también tienen una alta incidencia de ascitis, aunque a diferencia del cáncer de ovario, la presencia de ascitis es un signo de mal pronóstico con una supervivencia media de sólo 2 meses (25).

La historia clínica de un paciente con ascitis dependerá de la cantidad y la velocidad de acumulación de líquido en el abdomen, siendo habitual que el paciente refiera aumento del perímetro abdominal, ganancia de peso en últimas semanas; alteraciones secundarias a la elevación del diafragma como: reflujo esofágico que empeora en posición de decúbito dorsal; disnea, ortopnea y disminución de la capacidad ventilatoria; distensión gástrica, náuseas y plenitud postprandial precoz por compresión, etc.

DIAGNÓSTICO

La primera sospecha de la presencia de ascitis se dispone cuando ante un paciente que refiera distensión abdominal se aprecie en la exploración física: abombamiento de los flancos, hernias abdominales recientes, sobre todo umbilical, oleada ascítica en la percusión y matidez en los flancos, edema de las piernas, genitales y abdomen bajo, signos de derrame pleural, usualmente sobre el lado derecho, etc.

La ecografía confirmará la presencia de líquido ascítico sobre todo si el examen físico no es definitivo, ya que permite detectar colecciones ascíticas de unos 100 ml.

El diagnóstico definitivo se establece al demostrar la presencia de células tumorales en la citología del líquido o mediante biopsia peritoneal obtenida por cirugía abierta o laparoscopia. La sensibilidad global de la citología en ascitis neoplásica es del 60 a 75%, sin embargo, tumores como el linfoma, el hepatocarcinoma y las metástasis hepáticas masivas producen ascitis por obstrucción linfática o hipertensión portal, pero no por carcinomatosis peritoneal, y en estos casos la citología acostumbra a ser negativa (26).

Ciertas características del líquido peritoneal pueden orientar hacia un origen tumoral como son: alto contenido en proteínas (> 2,5 g/dl), bajo en glucosa (niveles menores a 60 mg/dl sugieren origen neoplásico), fibronectina alta (niveles mayores a 75 mcg/ml en ausencia de infección o enfermedad pancreática), niveles de antígeno carcinoembrionario (CEA) mayores a 12 ng/ml, nivel alto de LDH (en ascitis tumoral la ratio LDH ascitis/plasma es mayor 0,4), predominio de células mononucleares (si la mayoría de las células son polimorfonucleares se debe sospechar infección y es diagnóstica cuando es mayor de 250/microlitro), recuento de hemáties mayor de 50.000/microlitro (lo cual denota ascitis hemorrágica, y usualmente malignidad, aunque también se observa en la tuberculosis o secundaria a un trauma).

Sin embargo, habrá que tener en cuenta que un tercio de las ascitis por procesos malignos son trasudados, porque su origen no es carcinomatosis peritoneal sino hipertensión portal (hepatocarcinoma difuso, metástasis hepáticas masivas...); por ello uno de los parámetros bioquímicos que más auge están teniendo es la determinación del gradiente de albúmina en líquido peritoneal y suero que permite clasificar la ascitis de acuerdo a su fisiopatología (> 11g/l secundario a hipertensión portal, y < 11g/l descarta hipertensión portal) y predice la respuesta al tratamiento con restricción salina (27).

MANEJO DE LA ASCITIS MALIGNA

El manejo de la ascitis dependerá de su fisiopatología y del estado de salud global del paciente, y está encaminado a la paliación de síntomas.

El empleo de diuréticos como la furosemida y la espirolactona pueden indicarse, pero raramente son efectivos en la ascitis por carcinomatosis peritoneal.

En pacientes con cáncer en fase terminal el empleo de diuréticos es controvertido, debido al riesgo poten-

cial de deshidratación severa asociada con el uso de estos fármacos. En este grupo de pacientes la paracentesis es una opción terapéutica temporal de elección (28).

La paracentesis de más de 1 litro proporciona alivio de los síntomas respiratorios secundarios a la ascitis a tensión, sin embargo aunque es una solución rápida, efectiva y relativamente económica, la duración de la sensación de bienestar después del procedimiento es muy corta, con rápida reaccumulación de líquido ascítico. No está claro si el uso de la albúmina u otros expansores de volumen como los dextranos afectan la morbilidad y mortalidad, y aunque se suele reemplazar con 8-10 g de albúmina intravenosa por cada litro de líquido de ascitis que se retira, la expansión plasmática después de la paracentesis evacuatoria es aún un tópico de intenso debate en la literatura actual (29).

Los casos refractarios o con escasa respuesta son candidatos a drenaje del líquido ascítico a través de múltiples técnicas como son la colocación de drenaje semi-permanente o permanente con o sin la ayuda de pruebas de imagen, cortocircuitos, o cirugía abierta, valorando previo al procedimiento las condiciones globales del paciente para obtener un máximo beneficio con un mínimo riesgo (30).

Los corto circuitos peritoneovenosos (Le Veen y Denver) pueden realizarse para tratar los casos refractarios si el paciente tiene una expectativa de vida mayor a 1 mes y no tiene enfermedad cardíaca o renal significativa o coagulación intravascular diseminada (31).

Otras de las técnicas de manejo en pacientes con ascitis intratable y carcinomatosis abdominal ha sido la colocación de catéteres pleurales tunelizados guiados con ecografía (32).

Existen otras modalidades de tratamiento como es la quimioterapia sistémica o intraperitoneal, la cual se considera como el tratamiento de elección para tumores quimiosensibles.

La quimioterapia intraperitoneal se realiza a través de la instilación de un agente quimioterapéutico directamente dentro del abdomen, intentando con esto controlar algunas derrames malignas. La evidencia más clara del beneficio de la quimioterapia intraperitoneal es en el cáncer de ovario avanzado, demostrando tres estudios aleatorizados y un meta-análisis diferencias significativas en supervivencia libre de progresión y global con respecto a la rama control de quimioterapia intravenosa (33).

Finalmente otra alternativa terapéutica, desarrollada por el Dr. PH Sugarbaker, es el tratamiento quirúrgico de la enfermedad macroscópica peritoneal mediante cirugía citoreductora radical seguida de quimioterapia intraperitoneal con hipertermia para tratar la enfermedad microscópica residual. Con este planteamiento terapéutico se obtuvieron supervivencias a 5 años del 30% y 50% en grupos seleccionados de pacientes que hasta entonces eran considerados pacientes terminales (34).

DERRAME ARTICULAR

Diversos tumores malignos pueden complicarse con la aparición de síndromes reumáticos y viceversa, enfer-

medades reumáticas durante su curso pueden compliarse con la aparición de una neoplasia (35,36).

Las neoplasias malignas que debutan más frecuentemente con manifestaciones osteoarticulares son el cáncer de próstata (25%), cáncer de estómago (15%), leucemia (15%), mieloma múltiple (15%) y linfoma (10%).

Las manifestaciones reumáticas asociadas a neoplasias pueden ser debidas a infiltración tumoral directa simulando una artritis (37-40) o a efectos remotos del cáncer, constituyendo estos el denominado reumatismo paraneoplásico. La patogenia de los diferentes síndromes reumatológicos se explica por uno o varios de los siguientes mecanismos: vía mediadores (hormonas, inmunoglobulinas u otros mediadores humorales), vigilancia inmune alterada causando enfermedad reumática y neoplasia, y efecto adverso de la terapéutica (41-43).

La valoración de la naturaleza paraneoplásica del síndrome reumático constituye un desafío médico, ya que las manifestaciones reumáticas del cáncer son usualmente indistinguibles de las enfermedades reumáticas idiopáticas y el diagnóstico de la naturaleza paraneoplásica sólo es posible tras el diagnóstico del cáncer. La lista de síndromes paraneoplásicos reumáticos se ha visto incrementada en revisiones recientes (44). El diagnóstico del cáncer a través de síndromes paraneoplásicos reumáticos precisa de un alto índice de sospecha basado en el conocimiento de las asociaciones clínicas. Aunque el comportamiento clínico de dichos síndromes paraneoplásicos puede ser totalmente típico, deberemos sospechar la existencia de cáncer asociado cuando tengan unas manifestaciones clínicas atípicas y la respuesta al tratamiento no sea la esperada, como: el inicio de una poliartritis asimétrica en el anciano de comienzo agudo, la presencia de gammapatía monoclonal en pacientes con artritis reumatoide o síndrome de *Sjögren*, el desarrollo de osteoartropatía hipertrófica, la dermatomiositis, el síndrome fascitis palmar y artritis, paniculitis de curso crónico, polimialgia reumática con signos atípicos y la existencia de vasculitis leucocitoclástica en edades superiores a 50 años sin otra causa explicativa.

Los dos síndromes paraneoplásicos reumatológicos más frecuentes que cursan con derrame articular son la poliartritis y la osteoartropatía hipertrófica.

La poliartritis es el cuadro clínico que se ve con más frecuencia, aunque, en estos casos, la relación con cáncer no siempre se debe establecer. Algunos signos se han visto más relacionados, estadísticamente, y pueden dar aviso de cáncer oculto como: primer episodio de poliartritis en un varón mayor de 50 años, que se presente de for-

ma brusca; poliartritis asimétrica; poliartritis que respete pequeñas articulaciones y de preferencia en extremidades inferiores; factor reumatoide negativo; y biopsia con presencia de *sinovitis* inespecífica.

La osteoartropatía hipertrófica es otro reumatismo paraneoplásico observado con frecuencia, y secundario a una proliferación anormal del tejido blando y óseo de las falanges más distales de las extremidades. Se asocia sobre todo al cáncer pulmonar no microcítico, principalmente adenocarcinoma. Lo más clásico es el hipocratismo digital, pero puede incluso existir derrame articular.

Los primeros signos de osteoartropatía o hipocratismo digital son la pérdida de los 15° entre la parte proximal de la uña y la superficie dorsal de la falange, con engrosamiento del lecho ungueal. Como hallazgo radiológico, en la osteoartropatía hipertrófica aparece doble contorno en la diáfisis de los huesos comprometidos.

CONCLUSIONES

Los derrames secundarios a cáncer son frecuentemente debidos a infiltración de la serosa, sin embargo en ocasiones los estudios citológicos e histológicos son negativos aun existiendo relación con el tumor primario. Su etiopatogenia es multifactorial e incluso desconocida, estando implicados el aumento de la presión hidrostática, descenso de la presión oncótica o un aumento de la permeabilidad capilar por liberación de hormonas y citoquinas. Son estas manifestaciones a distancia sin implicación directa del tumor o sus metástasis las que se denominan síndromes paraneoplásicos y su importancia radica en descubrir su relación con la neoplasia, ya que pueden ser el primer signo de recidiva o la primera manifestación de un tumor incluso años previos a su diagnóstico. Los avances en la técnicas diagnósticas, como hemos visto, ayudarán a establecer el origen del derrame y permitirá establecer el tratamiento más adecuado.

CORRESPONDENCIA:

Mauro Javier Oruezábal Moreno
Servicio de Oncología Médica
Hospital General La Mancha Centro
C/ Constitución, 3
13600 Alcázar de San Juan (Ciudad Real)
e-mail: mauroo@sescam.jccm.es

BIBLIOGRAFÍA

- Duysinx B, Nguyen D, Louis R, Cataldo D, Belhocine T, Bartsch P, et al. Evaluation of pleural disease with 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging. *Chest* 2004; 125: 489-93.
- Light RW. Diagnostic principles in pleural diseases. *Eur Respir J* 1997; 10: 476-81.
- Johnston WW. The malignant pleural effusion. A review of cytopathologic diagnoses of 584 specimens from 472 consecutive patients. *Cancer* 1985; 56 (4): 905-9.
- Prakash UB, Reiman HM. Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusion: Analysis of 414 cases. *Mayo Clin Proc* 1985; 60: 158-64.
- Saha I, Dey P, Vhora H, Nijhawan R. Role of DNA flow cytometry and image cytometry on effusion fluid. *Diagn Cytopathol* 2000; 22: 81-5.
- Rodríguez de Castro F, Molero T, Acosta O, et al. Value of DNA analysis in addition to cytological testing in the diagnosis of malignant pleural effusions. *Thorax* 1994; 49: 692-4.

7. Ferrer J, Villarino MA, Encabo G, et al. Diagnostic utility of CIFRA 21-1, carcinoembryonic antigen, CA 125, neuron specific enolase, and squamous cell antigen level determinations in the serum and pleural fluid of patients with pleural effusions. *Cancer* 1999; 86: 1488-95.
8. Porcel JM, Vives M, Esquerda A, Salud A, Pérez B, Rodríguez-Panadero F. Use of a panel of tumor markers (carcinoembryonic antigen, cancer antigen 125, carbohydrate antigen 15-3, and cytokeratin 19 fragments) in pleural fluid for the differential diagnosis of benign and malignant effusions. *Chest* 2004; 126: 1757-63.
9. Yang CT, Lee MH, Lan RS, Chen JK. Telomerase activity in pleural effusions: Diagnostic significance. *J Clin Oncol* 1988; 16: 567-73.
10. Prakash UB, Reiman HM. Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusion: Analysis of 414 cases. *Mayo Clin Proc* 1985; 60: 158-64.
11. Antunes G, Neville E. Management of malignant pleural effusions. *Thorax* 2000; 55: 981-3.
12. Light RW. Closed needle biopsy of the pleura is a valuable diagnostic procedure. Con closed needle biopsy. *J Bronchol* 1998; 5: 332-6.
13. Colt HG. Thoracoscopy. Window to the pleural space. *Chest* 1999; 116: 1409-15.
14. Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P, et al. Management of malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1987-2001.
15. Sahn SA. Talc should be used for pleurodesis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2023-4.
16. Ferrer J, Villarino MA, Tura JM, Traveria A, Light RW. Talc preparations used for pleurodesis vary markedly from one preparation to another. *Chest* 2001; 119: 1901-5.
17. Dresler CM, Olak J, Herndon JE II, et al. Phase III Intergroup study of talc poudrage vs. talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. *Chest* 2005; 127: 909-15.
18. Light RW. Talc should not be used for pleurodesis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2024-6.
19. Genc O, Petrou M, Ladas G, Goldstraw P. The long-term morbidity of pleuroperitoneal shunts in the management of recurrent malignant effusions. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18: 143-6.
20. Molina JE, Edwards JE, Ward AB. Primary cardiac tumors: Experience at the University of Minnesota. *Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 38 (Supl. 2): 183-91.
21. Laham RJ, Cohen DJ, Kuntz RE, Baim DS, Lorell BH, Simons M. Pericardial effusion in patients with cancer: Outcome with contemporary management strategies. *Heart* 1996; 75: 67-71.
22. Vaitkus PT, Herrmann HC, LeWinter MM. Treatment of malignant pericardial effusion. *JAMA* 1994; 272: 59-64.
23. Tomkowski WZ, Filipecki S. Intrapericardial cisplatin for the management of patients with large malignant pericardial effusion in the course of the lung cancer. *Lung Cancer* 1997; 16: 215-22.
24. Runyon BA. Care of patients with ascites. *N Engl J Med* 1994; 330: 337-42.
25. Waller A. In: *Handbook of Palliative Care in Cancer*. 2nd ed. Butterworth Heinemann 2000; p. 231-6.
26. Claud R. Management of ascites in advanced cancer -a flow diagram. *Palliative Medicine* 1989; 4: 45-7.
27. Moore KP, Wong F, Ginès P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, et al. The management of ascites in cirrhosis: Report on the Consensus Conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003; 38: 258-66.
28. Runyon BA. Care of Patients With Ascites. *N Eng J Med* 1994; 330: 337-42.
29. Luca A, García-Pagan Jc, Bosch J, Feu F, Jiménez W, Gines A, et al. Beneficial Effects of Intravenous Albumin Infusion on the Hemodynamic and Humoral Changes After Total Paracentesis. *Hepatology* 1995; 22: 753-8.
30. Barnett TD, Rubins J. Placement of a permanent tunneled peritoneal drainage catheter for palliation of malignant ascites: A simplified percutaneous approach. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13: 379-83.
31. Zanon C, Grosso M, Apra F, Clara R, et al. Palliative treatment of malignant refractory ascites by positioning of Denver peritoneovenous shunt. *Tumori* 2002; 88: 123-7.
32. Richard HM 3rd, Coldwell DM, Boyd-Kranis RL, Murthy R, Van Echo DA. Pleurx tunneled catheter in the management of malignant ascites. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12 (3): 373-89.
33. Jaaback K, Johnson N. Quimioterapia intraperitoneal para el tratamiento inicial del cáncer de ovario epitelial primario (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 1*. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
34. Sugarbaker P, Jablonski KA. Prognostic features of 51 colorectal and 130 appendiceal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg* 1995; 221: 124-32.
35. Caldwell DS, McCallum RM. Rheumatologic manifestations of cancer. *Med Clin North Am* 1986; 70: 385-417.
36. Naschitz JE, Rosner I, Rozenbaum M, Zuckerman E, Yeeshurun D. Rheumatic Syndromes: Clues to occult neoplasia. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 29: 43-55.
37. Lagier R. Synovial reaction caused by adjacent malignant tumors: Anatomicopathological study of three cases. *J Rheumatol* 1977; 4: 65-72.
38. Shenberger KN, Morgan GJ jr. Recurrent malignant melanoma presenting as monoarthritis. *J Rheumatol* 1982; 9: 328.
39. Schwarzer AC, Fryer J, Preston SJ, Schrieber L, McNaught PJ. Metastatic adenocarcinoma presenting as an acute monoarthritis, with review of literature. *J Orthop Rheum* 1990; 3: 175-85.
40. Brooks PM. Rheumatic manifestations of neoplasia. *Curr Opin Rheumatol* 1992; 4: 90-93.
41. Butler RC, Thompson JM. Keat ACS: Paraneoplastic rheumatic disorders: A review. *J Royal Soc Med* 1987; 80: 168-72.
42. Minna JD, Bunn PA Jr. Paraneoplastic syndromes. In: DeVita VT Jr, Helman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: Principles and practice of oncology*. Philadelphia, PA: Lippincott 1982. p. 1476-517.
43. Sela O, Shoenfeld Y. Cancer in autoimmune diseases. *Semin Arthritis Rheum* 1988; 18: 77-87.
44. Conaghan PG, et al. Rheumatic manifestations of malignancy. *Curr Opin Rheumatol* 1994; 6: 105-10.

PRÓXIMO NÚMERO

MELANOMA

VOL. 21, NÚM. 4, 2007

Epidemiología del melanoma maligno

E. Adrover Cebrián

Lesiones melánicas premalignas de la piel. Factores pronósticos del melanoma

J. L. Rodríguez Peralto

Melanoma: tratamiento locorregional

J. L. López Estebanz

Tratamiento adyuvante del melanoma maligno

J. A. Moreno Nogueira

Tratamiento de la enfermedad avanzada

J. L. González Larriba

Melanoma: investigación y futuro

J. I. Mayordomo

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Nexavar 200 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de sorafenib (como tosilato). Excipientes: Para la lista completa de excipientes, ver sección 5.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimido recubierto con película. Comprimidos rojos, redondos, biconvexos, recubiertos con película y marcados con la cruz de Bayer en una cara y "200" en la otra. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas:** Nexavar está indicado en el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado en los que ha fracasado la terapia previa con inter ferón-alfa o interleukina-2 o que se consideran inapropiados para dicha terapia. **4.2 Posología y forma de administración:** El tratamiento con Nexavar debe ser supervisado por un médico experimentado en el uso de terapias anticáncer. La dosis recomendada de Nexavar en adultos es de 400 mg (dos comprimidos de 200 mg), tomados dos veces al día (equivalente a una dosis diaria total de 800 mg). Se recomienda administrar sorafenib sin comida o con una comida moderada o baja en grasas. Si el paciente tiene intención de tomar una comida rica en grasas, deben administrarse los comprimidos de sorafenib al menos 1 hora antes o 2 horas después de la comida. Los comprimidos deben tomarse con un vaso de agua. El tratamiento debe continuarse mientras se observe un beneficio clínico o hasta que se produzca toxicidad inaceptable. **Ajustes de la posología:** El seguimiento de la sospecha de reacciones adversas puede hacer necesaria la interrupción transitoria o reducción de la dosis del tratamiento con Nexavar. Cuando sea necesario disminuir la dosis, ésta debe reducirse a dos comprimidos de 200 mg una vez al día (ver sección 4.4). **Pacientes pediátricos:** No se han estudiado la seguridad y eficacia en niños ni adolescentes (<18 años). No se recomienda el uso de Nexavar en niños y adolescentes debido a la falta de datos de seguridad y eficacia (ver sección 5.3). **Pacientes ancianos:** No es necesario efectuar un ajuste de dosis en personas de edad avanzada (pacientes mayores de 65 años de edad). **Alteraciones renales:** No es necesario efectuar un ajuste de dosis en pacientes con una alteración renal leve a moderada (aclaramiento de la creatinina > 30 ml/min). No se dispone de datos en pacientes con una alteración renal grave (aclaramiento de la creatinina < 30 ml/min) o en pacientes que requieran diálisis (ver sección 5.2). **Alteraciones hepáticas:** No es necesario efectuar un ajuste de dosis en pacientes con alteraciones hepáticas Child Pugh A y B (leve a moderado). No se dispone de datos en pacientes con una alteración hepática Child Pugh C (grave) (ver sección 4.4 y 5.2). **4.3 Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo. Toxicidades dermatológicas:** Las reacciones farmacológicas adversas más comunes de Nexavar son la reacción cutánea mano-pie (eritrodismesia palmo-plantar) y el exantema. Dichos síntomas suelen ser de Grado 1 y 2 según CCT (Common Toxicity Criteria - Criterios Comunes de Toxicidad) y, en general, aparecen durante las primeras seis semanas del tratamiento con Nexavar. El control de la toxicidad dermatológica puede incluir tratamiento tópico para el alivio sintomático, interrupción temporal del tratamiento y/o modificación de la dosis de Nexavar o, en casos graves o persistentes, la interrupción permanente de Nexavar (ver sección 4.8). **Hipertensión:** En los pacientes tratados con Nexavar, se ha observado un incremento de la incidencia de hipertensión arterial. Habitualmente la hipertensión fue leve a moderada, se produjo al principio del tratamiento y fue controlable con un tratamiento antihipertensivo estándar. La presión arterial debe controlarse regularmente y tratarse, en caso necesario, según las prácticas médicas habituales. En caso de hipertensión grave o persistente, o crisis hipertensivas a pesar de un tratamiento antihipertensivo adecuado, debe considerarse la interrupción permanente de Nexavar (ver sección 4.8). **Hemorragia:** Puede producirse un incremento del riesgo de hemorragias después de la administración de Nexavar. Si un acontecimiento hemorrágico precisa de intervención médica, es recomendable considerar la interrupción permanente de Nexavar (ver sección 4.8). **Isquemia cardíaca y/o infarto:** En un estudio aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego, la incidencia de acontecimientos de isquemia cardíaca / infarto durante el tratamiento en el grupo con Nexavar (2,9%) fue superior a la registrada en el grupo con placebo (0,4%). Los pacientes con arteriopatía coronaria inestable o infarto de miocardio reciente fueron excluidos de este estudio. Debe considerarse una interrupción temporal o permanente de Nexavar en pacientes que desarrollan isquemia cardíaca y/o infarto (ver sección 4.8). **Alteraciones hepáticas:** No se dispone de datos de pacientes con alteraciones hepáticas Child Pugh C (grave). Como sorafenib se elimina principalmente a través de la vía hepática, la exposición puede incrementar en pacientes con alteraciones hepáticas graves (ver sección 4.2 y 5.2). **Coadministración de warfarina:** En algunos pacientes que recibieron warfarina durante el tratamiento con Nexavar, se han descrito acontecimientos hemorrágicos poco frecuentes o aumentos del Índice Internacional Normalizado (INR - International Normalised Ratio). En los pacientes que toman warfarina o fenprocumona concomitantemente deben controlarse regularmente los cambios del tiempo de protrombina, la INR o los episodios hemorrágicos (ver secciones 4.5 y 4.8). **Complicaciones de la cicatrización de heridas:** No se han realizado estudios formales sobre el efecto de sorafenib en la curación de heridas. Como medida de precaución, en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas mayores, se recomienda una interrupción transitoria del tratamiento con Nexavar. Se dispone de una escasa experiencia clínica en cuanto al intervalo de tiempo que ha de transcurrir antes de reiniciar el tratamiento después de una intervención quirúrgica mayor. Por ello, la decisión de reiniciar el tratamiento con Nexavar después de una intervención quirúrgica mayor debe basarse en la evaluación clínica de la cicatrización adecuada de la herida. **Ancianos:** La experiencia con el uso de Nexavar en pacientes ancianos es limitada. Han sido reportados casos de fallo renal. Debe considerarse la monitorización de la función renal. **Pacientes de alto riesgo,** según el grupo de pronóstico del MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center), no fueron incluidos en el estudio clínico fase III y el beneficio-riesgo en estos pacientes no ha sido evaluado. **Interacciones fármaco-fármaco:** Se recomienda precaución al administrar Nexavar conjuntamente con compuestos que se metabolizan / eliminan predominantemente a través de la vía UGT1A1 (p.ej. irinotecán) o UGT1A9 (ver sección 4.5). No se pueden excluir descensos en las concentraciones plasmáticas de sorafenib cuando se administra concomitantemente con antiácidos (ver sección 4.5). Las sustancias inductoras de la actividad enzimática serán administradas concomitantemente con sorafenib solamente tras una evaluación minuciosa del beneficio-riesgo, ya que las concentraciones plasmáticas de sorafenib pueden disminuir (ver sección 4.5). Se recomienda precaución al administrar sorafenib conjuntamente con docetaxel (ver sección 4.5). **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Fármacos antiácidos:** La solubilidad del sorafenib disminuye a pH elevado. El efecto sobre la biodisponibilidad de sorafenib de los fármacos antiácidos tales como los antiácidos, antagonistas H2 o los inhibidores de la bomba de protones, no ha sido estudiado. No se pueden excluir descensos en las concentraciones plasmáticas de sorafenib y, si es posible, el tratamiento crónico con antiácidos debe evitarse durante el tratamiento con sorafenib. **Inductores de enzimas metabólicas:** La administración de rifampicina durante 5 días, antes de administrar una dosis única de sorafenib, dio lugar a una reducción promedio del 37% en el AUC de sorafenib. Otros inductores de la actividad CYP3A4 y/o glucuronización (por ejemplo, Hypericum perforatum también conocido como Hierba de San Juan, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y dexametasona) pueden también incrementar el metabolismo de sorafenib y, por tanto, reducir las concentraciones de sorafenib. **Inhibidores de CYP3A4:** Ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, administrado una vez al día durante 7 días a voluntarios varones sanos no alteró el AUC media de una única dosis de 30 mg de sorafenib. Estos datos sugieren que es improbable que se produzcan interacciones farmacocinéticas clínicas de sorafenib con inhibidores de CYP3A4. **Sustratos de CYP2C9:** Sorafenib inhibió CYP2C9 *in vitro*. No es posible descartar que sorafenib pueda aumentar las concentraciones de sustratos de CYP2C9, administrados de forma concomitante. El tratamiento concomitante de Nexavar y warfarina, un sustrato de CYP2C9, no dio lugar a cambios en el TP-INR medio, en comparación con el placebo. Sin embargo, es necesario controlar regularmente el INR de pacientes que toman warfarina o fenprocumona (ver sección 4.4). **Sustratos de CYP2B6 y CYP2C8:** Sorafenib inhibió CYP2B6 y CYP2C8 *in vitro*, pero no se ha evaluado la relevancia clínica de esta inhibición. No puede descartarse que sorafenib incremente las concentraciones de sustratos de CYP2B6 (p.ej. bupropiona, ciclofosfamida, efavirenz, ifosfamida, metadona) y CYP2C8 (p.ej. paclitaxel, amodiaquina, repaglinida) administrados de forma concomitante. **Sustratos de UGT1A1 y UGT1A9:** *In vitro*, sorafenib inhibió la glucuronización vía UGT1A1 y UGT1A9. La relevancia clínica de este hallazgo es desconocido (ver abajo y sección 4.4). **Sustratos de isoenzimas selectivas CYP:** La administración concomitante de sorafenib y midazolam, dextrometorfano u omeprazol, que son sustratos de los citocromos CYP3A4, CYP2D6 y CYP2C19, respectivamente, no alteró la exposición a estos agentes. Esto indica que sorafenib no es un inhibidor ni un inductor de estos isoenzimas del citocromo P450. Por ello, es improbable que se den interacciones farmacocinéticas clínicas entre sorafenib y los sustratos de estos enzimas. **Estudios *in vitro* de la inducción del enzima CYP:** Las actividades de CYP1A2 y CYP3A4 no se vieron alteradas después del tratamiento de hepatocitos humanos cultivados con sorafenib, indicando que es improbable que sorafenib sea un inductor de CYP1A2 y CYP3A4. **Sustratos P-gp:** *In vitro*, sorafenib ha demostrado inhibir el transporte de la p-glicoproteína (P-gp). Un incremento de las concentraciones plasmáticas de los sustratos P-gp como la digoxina no puede descartarse en un tratamiento concomitante con sorafenib. **Combinación con otros agentes anti-neoplásicos:** En estudios clínicos, se ha administrado Nexavar conjuntamente con una serie de agentes anti-neoplásicos con sus pautas de dosis habituales, incluyendo gemcitabina, oxaliplatino, doxorubicina e irinotecán. Sorafenib careció de efectos en la farmacocinética de gemcitabina u oxaliplatino. El tratamiento concomitante con Nexavar dio lugar a un incremento del 21% en el AUC de doxorubicina. Cuando se administró con irinotecán, cuyo metabolismo activo SN-38 se sigue metabolizando por la vía UGT1A1, se produjo un incremento del 67-120% del AUC de SN-38 y un incremento del 26-42% del AUC de irinotecán. No se conoce la importancia clínica de estos hallazgos (ver sección 4.4). Al administrar docetaxel (75 ó 100 mg/m² administrado una vez cada 21 días), conjuntamente con sorafenib (200 mg dos veces al día o 400 mg dos veces al día, administrado desde el día 2 al 19 en un ciclo de 21 días con una interrupción de 3 días próximos a la administración de docetaxel) hubo un aumento del 36-80% del AUC de docetaxel y un aumento del 16-32% del C_{max} de docetaxel. Se recomienda precaución al administrar sorafenib conjuntamente con docetaxel (ver sección 4.4.). **4.6 Embarazo y lactancia:** No se dispone de datos sobre el uso de sorafenib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva, inclusive malformaciones (ver sección 5.3). En ratas, se demostró que sorafenib y sus metabolitos atraviesan la placenta y es previsible que sorafenib provoque efectos nocivos en el feto. Nexavar no debe utilizarse durante el embarazo, a no ser que se demuestre claramente que es necesario después de una cuidadosa evaluación de las necesidades de la madre y los riesgos para el feto. Mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento. Los resultados de estudios animales indican que sorafenib puede alterar la fertilidad masculina y femenina (ver sección 5.3). No se sabe si sorafenib se excreta en la leche humana. En animales se elimina sorafenib y/o sus metabolitos a través de la leche. Como sorafenib puede tener efectos nocivos en el crecimiento y desarrollo del niño (ver sección 5.3), las mujeres no deben amamantar durante el tratamiento con sorafenib. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir o de utilizar maquinaria. No hay indicios de que Nexavar tenga influencia en la capacidad de conducir o manipular maquinaria. **4.8 Reacciones adversas:** La evaluación de seguridad de Nexavar se basa en 1286 pacientes con cáncer que recibieron Nexavar en estudios clínicos en monoterapia. Las reacciones adversas más habituales fueron diarreas, exantema, alopecia y reacción cutánea mano-pie.

Tabla 1: Reacciones adversas reportadas en al menos el 5% de los pacientes de cualquier grupo de tratamiento - estudio 1213 (ver estudio 1 en sección 5.1).

Clasificación de órganos del sistema	Término preferido	Nexavar N=451			Placebo N=451		
		Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	anorexia	9%	<1%	0%	5%	<1%	0%
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	6%	0%	0%	3%	0%	0%
Trastornos vasculares	hipertensión rubor	12% 6%	2% 0%	<1% 0%	1% 2%	<1% 0%	0% 0%
Trastornos gastrointestinales	diarrea náuseas vómitos estreñimiento	38% 16% 10% 6%	2% <1% <1% 0%	0% 0% 0% 3%	9% 12% 6% 3%	<1% <1% <1% 0%	0% 0% 0% 0%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	exantema alopecia Síndrome mano-pie prurito eritema piel seca exfoliación cutánea	28% 25% 19% 17% 15% 11%	<1% <1% 4% <1% 0% 0%	0% 0% 0% 0% 0% 0%	9% 3% 3% 4% 4% 2%	<1% 0% 0% 0% 0% 0%	0% 0% 0% 0% 0% 0%
Trastornos musculoesqueléticos y del dolor conjunto y del hueso	artralgia dolor en extremidades	6% 6%	<1% <1%	0% 0%	3% 2%	0% 0%	0% 0%
Trastornos generales y en el lugar de la administración	fatiga astenia	15% 9%	2% <1%	0% 0%	11% 4%	<1% <1%	0% 0%

En la tabla 2, se enumeran las reacciones adversas referidas en múltiples ensayos clínicos y según la clasificación de órganos del sistema (en MedDRA) y la frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuente (>1/10), frecuente (>1/100, < 1/10), poco frecuente (> 1/1.000, < 1/100). En cada grupo de frecuencia, se presentan los efectos adversos en orden decreciente de la gravedad.

Tabla 2: Todas las reacciones adversas farmacológicas referidas en pacientes en múltiples ensayos clínicos

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes > 1/10	Frecuentes > 1/100, < 1/10	Poco frecuentes > 1/1.000, < 1/100
Infecciones e infestaciones			foliulitis, infección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	linfopenia	leucopenia, neutropenia anemia, trombocitopenia	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo reacciones cutáneas y urticaria)
Trastornos endocrinos			hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	hipofosfatemia	anorexia	hiponatremia, deshidratación
Trastornos psiquiátricos		depresión	
Trastornos del sistema nervioso		neuropatía sensorial, periférica	Leucoencefalopatía posterior reversible*
Trastornos de oído y del laberinto		acúfenos	
Trastornos cardíacos			isquemia e infarto de miocardio*, insuficiencia cardíaca congestiva*
Trastornos vasculares	hemorragia (incl. hemorragia gastrointestinal*, vías respiratorias* y cerebral*), hipertensión		crisis hipertensivas*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		ronquera	rinorrea
Trastornos gastrointestinales	diarrea, náuseas, vómitos	estreñimiento, estomatitis (incluyendo boca seca y glosodinia), dispepsia, disfagia	enfermedad de reflujo, gastroesofágico, pancreatitis, gastritis, perforaciones gastrointestinales*
Trastornos hepatobiliares			Aumento de la bilirrubina e ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	exantema, alopecia, síndrome palmo-plantar*, eritema, prurito	piel seca, dermatitis exfoliativa, acné, descamación de la piel	eczema, eritema multiforme menor
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjunto		artralgia, mialgia	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			disfunción eréctil ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	fatiga, dolor (incluyendo dolores bucales, abdominales, óseos, dolor tumoral y cefalea)	astenia, fiebre, enfermedad tipo gripe	
Exploraciones complementarias	Aumento amilasa, aumento lipasa	Pérdida de peso, aumento transitorio de transaminasas	Aumento transitorio de la fosfatasa alcalina en sangre, anomalías en INR, anomalías en el nivel de protrombina

*Las reacciones adversas pueden hacer peligrar la vida o tener un resultado fatal. **síndrome de eritrodismesia palmo-plantar en MedDRA. **Alteraciones en las pruebas de laboratorio:** Con mucha frecuencia, se han descrito aumentos de los niveles de lipasa y amilasa. En el estudio 1, se produjeron aumentos de lipasa, CTCAE de grado 3 ó 4 en el 1% de los pacientes del grupo con Nexavar, en comparación con el 7% de los pacientes del grupo placebo. Se refirieron aumentos de la amilasa CTCAE de grado 3 ó 4 en el 1% de los pacientes del grupo con Nexavar, en comparación con el 3% de los pacientes en el grupo placebo. En 2 de los 451 pacientes tratados con Nexavar, se describió una pancreatitis clínica (CTCAE de grado 4), así como en 1 de los 451 pacientes (CTCAE de grado 2) en el grupo placebo del estudio 1. La hipofosfatemia fue un hallazgo de laboratorio muy frecuente, que se pudo observar en el 45% de los pacientes tratados con Nexavar, en comparación con el 12% de los pacientes con placebo. En el 13% de los pacientes tratados con Nexavar y en el 3% de los pacientes del grupo placebo se produjo una hipofosfatemia CTCAE de grado 3 (1 - 2mg/dl). No se dieron casos de hipofosfatemia CTCAE de grado 4 (< 1mg/dl) en ninguno de los pacientes ni con Nexavar ni con placebo. Se desconoce la etiología de la hipofosfatemia asociada al Nexavar. Se refirieron los siguientes hallazgos con CTCAE de grado 3 ó 4: a) linfopenia en el 13% de los pacientes tratados con Nexavar y en el 7% de los pacientes con placebo, b) neutropenia en el 5% de los pacientes tratados con Nexavar y en el 2% de los pacientes con placebo, c) anemia en el 2% de los pacientes tratados con Nexavar y en el 4% de los pacientes con placebo, d) trombocitopenia en el 1% de los pacientes tratados con Nexavar y en el 0% de los pacientes con placebo. **4.9 Sobredosis:** No existe ningún tratamiento específico para la sobredosis con Nexavar. La dosis máxima de sorafenib estudiada clínicamente es de 800 mg, dos veces al día. Las reacciones adversas observadas a esta dosis fueron principalmente diarrea y acontecimientos dermatológicos. En el caso de sospecha de sobredosis, debe interrumpirse la administración de Nexavar e instaurarse un tratamiento de soporte, si es necesario. **5. DATOS FARMACÉUTICOS. 5.1 Lista de excipientes. Núcleo del comprimido:** croscarmelosa de sodio, celulosa microcristalina, hipromelosa, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio. **Recubrimiento:** hipromelosa, Macrogol (3350), dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172). **5.2 Incompatibilidades:** No procede. **5.3 Período de validez:** 30 meses. **5.4 Precauciones especiales de conservación:** No conservar por encima de 25° C. **5.5 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Ninguna precaución especial. **6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Bayer HealthCare AG, D-51368 Leverkusen, Alemania. **7. PRESENTACIÓN Y PRECIOS:** Envase con 112 comprimidos de 200 mg de sorafenib tosilato por comprimido (EU/1/06/342/001), PVP: 3.594,90 €; PVP IVA: 3.738,70 €. Para mayor información de prescripción, consulte la Ficha Técnica completa. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN POR EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD:** Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. Aportación reducida. Con visita de inspección. **11. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Enero 2007. ¹Apartado que figura en la Ficha Técnica completa.

INHIBIDOR MULTIQUINASA EN CÁNCER RENAL AVANZADO TRAS FRACASO A CITOQUINAS O SI ÉSTAS SE CONSIDERAN INAPROPIADAS

NUEVO

Nexavar[®]

en Carcinoma Renal Avanzado

Eficacia



Calidad de vida

*PFS: Progression Free Survival (Supervivencia Libre de Progresión)

Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. N Engl J Med 2007;356(2):125-134.

Química Farmacéutica Bayer, S.A.
Pau Clarís, 196 - 08037 Barcelona (Spain)
Tel. +34 934 956 500
www.bayersalud.com

 **Nexavar**[®]
(sorafenib) comprimidos

NUEVA INDICACIÓN



EFICACIA DE PRIMERA LÍNEA TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

- SUTENT[®] ha demostrado ser eficaz en primera línea de tratamiento, en un ensayo en fase III, aleatorizado, multicéntrico de 750 pacientes con Cáncer Renal avanzado o metastásico¹
- 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%; $p < 0,001$)



Por un mundo más sano™



LA CLAVE EN CÁNCER RENAL