

Guía de regímenes de quimioterapia anticancerosa y sus efectos adversos

Primera edición enero 2005



Editores

Gerardo Cajaraville

Instituto Oncológico de Guipúzcoa (San Sebastián)

Ana Clopés

Institut Català d'Oncologia (L'Hospitalet de Llobregat)

Manuel Constenla

Complejo Hospitalario Provincial de Pontevedra (Pontevedra)

Pedro Sánchez Rovira

Complejo Hospitalario Ciudad de Jaén (Jaén)

José Francisco Tomás

Fundación Jiménez Díaz (Madrid)

Agradecimientos

Los editores quieren expresar su agradecimiento a la Dra. Patricia Palacios por su colaboración en la revisión de la Sección 1.

Presentación

Es para nosotros un motivo de gran satisfacción presentarles esta primera edición española de la *Guía de regímenes de quimioterapia anticancerosa y sus efectos adversos*, que esperamos sea de interés y utilidad para los oncólogos, hematólogos y farmacéuticos hospitalarios de nuestro país.

El grueso de esta guía está dedicado a ofrecer una relación exhaustiva de las pautas de tratamiento oncohematológico, tanto las ya largamente probadas como las más novedosas, y aportar la información fundamental sobre su toxicidad. Se presentan, asimismo, resúmenes de los principales documentos de consenso sobre el tratamiento de dichas toxicidades: emesis, infección, neutropenia, trombocitopenia, anemia, cálculos úricos, etc.

Por último, se aportan informaciones complementarias para facilitar el uso de esta guía, como una tabla de correspondencias entre nombres genéricos y comerciales —en toda la obra hemos utilizado las denominaciones genéricas oficiales en España—, los criterios de toxicidad del NCI —empleados en la guía— y los de la Organización Mundial de la Salud para la clasificación del grado de toxicidad o un cuadro de interacciones farmacológicas, entre otros datos de interés.

Queremos expresar nuestra gratitud a Roy Beveridge, John F. Reitan, Chris Fausel, Helen Leather, Helen McFarland y Amy Valley, editores de la *Guide to selected cancer chemotherapy regimens and associated adverse events*, publicada por la casa madre de Amgen en California. De ellos es la idea original y ellos recopilaron buena parte de la información que aquí se recoge. Nosotros hemos querido actualizarla con las más recientes aportaciones presentadas en publicaciones y congresos internacionales, así como adaptarla al contexto de las prácticas clínicas generalmente aceptadas en nuestro entorno y a la normativa europea sobre medicamentos.

En cualquier caso, las informaciones recogidas en esta guía reflejan las conclusiones de los autores de los estudios citados o de las organizaciones que suscriben los documentos de consenso aquí resumidos. Para la confirmación de cualquier dato, remitimos a nuestros lectores a las fichas técnicas de los distintos fármacos aprobadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo.

Confiamos en que este proyecto tenga entre los profesionales a los que va dirigido una acogida acorde con la ilusión con que nosotros lo hemos acometido y que redunde en bien de cuantos padecen cáncer en nuestro país. Ello nos impulsará a seguir actualizándolo y ampliándolo en futuras ediciones.

Los editores

© 2005, Amgen España, S.A.
World Trade Center Barcelona
Moll de Barcelona s/n
Edificio Sud, 8ª planta
08039 Barcelona

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida ni transmitida en ninguna forma ni por medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier otro sistema de almacenamiento de la información sin el permiso expreso de los titulares del copyright.

Coordinación y producción editorial:

Prous Science, S.A.
Provença, 388
08025 Barcelona

Depósito legal: B-40677-04



Índice

Sección 1	Quimioterapia anticancerosa: neutropenia, anemia y otros efectos secundarios relacionados con el régimen/limitantes de la dosis . . .	1
	Notas sobre los datos de la Sección 1224
	Bibliografía (referencias de la Sección 1)225
Sección 2	Pautas de premedicación habituales242
Sección 3	Directrices en extravasación244
Sección 4	Resumen de las directrices para el uso de antieméticos: Directrices clínicas científico-estadísticas de la American Society of Clinical Oncology246
	Antieméticos: dosis y pauta de administración250
	Agentes antineoplásicos y recomendaciones de profilaxis para la emesis aguda y tardía252
	Riesgo de emesis inducida por la radioterapia: categorías y recomendaciones256
	Inicio y duración de los vómitos (del resumen de las Directrices terapéuticas para el uso de antieméticos de la American Society of Health-System Pharmacists)258
	Nota de los editores al resumen de las directrices para el uso de antieméticos259
Sección 5	Resumen de las directrices para el uso de antimicrobianos en pacientes neutropénicos con cáncer de la Infectious Diseases Society of America261
	Resumen de las directrices de profilaxis y tratamiento de las infecciones fúngicas en el paciente oncohematológico de la Sociedad Española de Quimioterapia y la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia264
Sección 6	Resumen de las directrices para el uso de factores estimuladores de colonias de la American Society of Clinical Oncology269
	Resumen de las directrices de la British Society for Hematology para el uso de factores estimuladores de colonias en enfermedades hematológicas275

Sección 1

Índice de tipos de cáncer

Sección 7	Resumen de las directrices para el uso de agentes eritropoyéticos en pacientes con cáncer de la American Society of Clinical Oncology y la American Society of Hematology	277
	Resumen de las directrices de la European Organisation for Research and Treatment of Cancer para el uso de factores eritropoyéticos en pacientes anémicos con cáncer	280
Sección 8	Resumen de las directrices clínicas para la transfusión de plaquetas en pacientes con cáncer de la American Society of Clinical Oncology	283
Sección 9	Sitios web de interés para profesionales que atienden a pacientes oncohematológicos	288
Sección 10	Correspondencias nombres genéricos-comerciales	294
	Correspondencias nombres comerciales-genéricos	296
Sección 11	Interacciones de fármacos citostáticos	298
Sección 12	Tabla resumen de reconstitución y estabilidad de medicamentos citostáticos	312
Sección 13	Criterios de toxicidad del NCI	324
	Recomendaciones de la OMS para la clasificación de las toxicidades agudas y subagudas	326
Sección 14	Recomendaciones de monitorización de metotrexato en su administración en dosis altas y dosis de folínico	334
Sección 15	Ecuaciones para la dosificación de carboplatino en función del área bajo la curva (AUC)	337
	Ficha técnica de Neupogen®	339
	Ficha técnica de Aranesp®	349
	Ficha técnica de Neulasta®	354

Adenocarcinoma de origen desconocido	2
Cabeza y cuello	4
Cerebral	8
Gastrointestinal	
Colorrectal	10
Esófago	20
Gástrico	24
Hígado	30
Páncreas	32
Recto	36
Tumores del estroma	38
Genitourinario	
Células renales	40
Próstata	46
Testículo	52
Regímenes de rescate	54
Seminoma	58
Vejiga	60
Ginecológico	
Cuello de útero	66
Endometrio	72
Ovario	76
Sarcoma uterino	86
Vulvar	88
Leucemia	
Linfática crónica	90
Linfoblástica aguda, adulto	98
Mielode aguda	110
Recaída	114
Mielode crónica	116
Promielocítica aguda	124
Tricoleucemia	132
Linfoma	
De Hodgkin	134
No hodgkiniano	138
Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos	160
Mama	162
Melanoma	190
Mieloma múltiple	198
Pulmón	
Microcítico	200
No microcítico	206
Sarcoma	
De Kaposi asociado a sida	214
Óseo y de Ewing	218
Tejidos blandos	220

Quimioterapia anticancerosa:
neutropenia, anemia y otros efectos secundarios
relacionados con el régimen/limitantes de la dosis

ADENOCARCINOMA DE ORIGEN DESCONOCIDO						
Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
FAM (Goldberg RM, et al. <i>J Clin Oncol</i> 1986;4:395-99)	5-Fluorouracilo 600 mg/m ² i.v. días 1, 8, 29, 36 Doxorubicina 30 mg/m ² i.v. días 1, 29 Mitomicina 10 mg/m ² i.v. día 1 Repetir el ciclo cada 8 semanas	Leucopenia Grado III-IV 7%		Sepsis neutropénica 5% Trombocitopenia 12% Mucositis (grado II-III) 7%	Día 1— nivel 4 Día 8— nivel 2 Día 29— nivel 4 Día 36— nivel 2	Mortalidad por infección 2% Mortalidad cardiaca 2%
N = 43						
Gemcitabina Carboplatino Paclitaxel (Greco FA, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2002;20:1651-56)	Gemcitabina 1000 mg/m ² i.v. días 1, 8 Dosis de carboplatino según la ecuación de Calvert para conseguir un AUC de 5, día 1 Paclitaxel 200 mg/m ² i.v. durante 1 hora día 1 Repetir el ciclo cada 21 días Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i>	Leucopenia Grado III 28% Grado IV 4%	Grado III-IV 10%	Neutropenia febril 10% Trombocitopenia 14% Fatiga 18% Artralgia 7% Neuropatía periférica 7% Náuseas/vómitos 6% Hipersensibilidad 2%	Día 1— nivel 5 Día 8— nivel 2	1 muerte relacionada con el tratamiento debida a sepsis
N = 120						
Paclitaxel Carboplatino Etopósido (Hainsworth JD, et al. <i>J Clin Oncol</i> 1997;15:2385-93)	Paclitaxel 200 mg/m ² i.v. durante 1 hora, día 1, seguido de Dosis de carboplatino según la ecuación de Calvert para conseguir un AUC de 6, día 1 Etopósido 50 mg/d PO alternado con 100 mg/d PO días 1-10 Repetir el ciclo cada 21 días Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i>	Leucopenia Grado III 56% Grado IV 20%		Náuseas/vómitos 9% Trombocitopenia 26% Neuropatía periférica (grado III) 7% Hipersensibilidad (grado IV) 2% Fatiga (grado III) 7% Artralgia/mialgia (grado III) 2%	Día 1— nivel 5 Días 2-10— nivel 2	Interrupción del tratamiento 4% Disminución de la dosis 40% Transfusión de eritrocitos 38% Hospitalización por fiebre durante la neutropenia 13%
N = 55						
Docetaxel Carboplatino (Greco FA, <i>Ann Oncol</i> 2000; 11: 211-15)	Docetaxel 65 mg/m ² i.v. día 1 Carboplatino AUC 6 día 1 Repetir el ciclo cada 21 días	Leucopenia 50%		Trombocitopenia 4% Neuropatía 6% Astenia 4% Náuseas/vómitos 8% Reacciones de hipersensibilidad 4%	Nivel 4	Misma supervivencia que esquema cisplatino-docetaxel y mejor perfil de toxicidad Hospitalización en el 12% de los pacientes por neutropenia
N = 47						

Adenocarcinoma de origen desconocido

CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Cisplatino 5-Fluorouracilo (Forastiere AA, et al. <i>J Clin Oncol</i> 1992;10:1245-51)	Cisplatino 100 mg/m ² i.v. día 1 5-Fluorouracilo 1000 mg/m ² /d i.v. infusión continua días 1-4 Repetir el ciclo cada 21 días	Neutropenia Grado IV 5%	Grado III 5%	Sepsis neutropénica 1% Trombocitopenia 6% Diarrea 2% Náuseas/vómitos 8%		
N = 87						
CF (Forastiere AA, et al. <i>J Clin Oncol</i> 1992;10:1245-51)	Carboplatino 300 mg/m ² i.v. día 1 5-Fluorouracilo 1000 mg/m ² /d i.v. infusión continua días 1-4 Repetir el ciclo cada 28 días	Neutropenia Grado IV 1%	Grado III-IV 14%	Sepsis neutropénica 1% Náuseas/vómitos 6% Trombocitopenia 13%		
N = 86						
Docetaxel-cisplatino (Glisson BS, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2002;20:1593-99)	Docetaxel 75 mg/m ² i.v. día 1 Cisplatino 75 mg/m ² i.v. día 1 Repetir el ciclo cada 21 días Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i>	Neutropenia Grado IV 71%	Grado III 14%	Neutropenia febril 6% Trombocitopenia (grado IV) 3% Diarrea 6%		
N = 36						
Cisplatino+radioterapia (Adelstein DJ, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2003; 21: 92-98)	Cisplatino 100 mg/m ² i.v. días 1, 22 y 43 Radioterapia total de 70 Gy dada en fracciones de 2 Gy diarias	Leucopenia Grado III-IV 40%	Grado III-IV 17%	Grado III-IV Mucositis/disfagia 43% Náuseas/vómitos 15%		
N =95						
Docetaxel Carboplatino 5-Fluorouracilo (Al-Sarraf, et al. <i>Proc Am Soc Clin Oncol</i> 2003; Abst 2067)	Docetaxel 75 mg/m ² i.v. día 1 Carboplatino AUC: 5 día 1 5-Fluorouracilo 2600 mg/m ² infusión continua durante 24 horas semanal Repetir el ciclo cada 21 días	Neutropenia Grado IV 40%				
N = 18						

CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Paclitaxel Cisplatino 5-Fluorouracilo (Hitt R, et al. <i>Ann Oncol</i> 2002; 13: 1665-73) N =70	Paclitaxel 175 mg/m ² i.v. durante 3 horas día 1 Cisplatino 100 mg/m ² i.v. día 2 5-Fluorouracilo 500 mg/m ² /d i.v. infusión continua días 2-6 (120 horas) Repetir el ciclo cada 21 días Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i>	Neutropenia Grado III-IV 29%	Grado III-IV 2%	Neutropenia febril 4% Mucositis 5% Trombocitopenia 4% Diarrea 7% Neuropatía 5%		

TUMOR CEREBRAL

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
BCNU (Walter MD, et al. <i>N Eng J Med</i> 1980; 303:1323-29)	80 mg/m ² i.v. días 1-3 cada 6-8 semanas	No se especifica el tipo		Alopecia Hepatotoxicidad Trombocitopenia	Días 1-3— nivel 1	
BCNU (carmustina) (Levin VA, et al. <i>J Neurosurg</i> 1985;63:218-23)	BCNU 200 mg/m ² i.v. día 1 Repetir el ciclo cada 6-8 semanas	Leucopenia Grado III 4% Grado IV 1%		Trombocitopenia 21% Náuseas/vómitos 5%	Día 1— nivel 4	
N = 72						
PCV (Levin VA, et al. <i>J Neurosurg</i> 1985;63:218-23)	Procarbazina 60 mg/m ² /d PO días 8-21 Lomustina 110 mg/m ² PO día 1 solamente Vincristina 1,4 mg/m ² i.v. los días 8 y 29 Repetir el ciclo cada 6-8 semanas	Leucopenia Grado III 15% Grado IV 8%	Grado III-IV 1%	Trombocitopenia 26% Náuseas/vómitos 11% Neuropatía 8%	Día 1— nivel 5 Días 8-21— nivel 3	
N = 76						
Temozolomida (Yung WKA, et al. <i>J Clin Oncol</i> 1999;17:2762-71)	Temozolomida 150 mg/m ² /d PO días 1-5* Repetir el ciclo cada 28 días *En pacientes que han recibido quimioterapia previamente. La dosis en los pacientes que no habían recibido quimioterapia previamente fue de 200 mg/m ² /d	Neutropenia 2% Leucopenia 2%		Fiebre 2% Trombocitopenia 6% Náuseas 10% Vómitos 6% Cefalea 6% Astenia 6% Fatiga 5%	Nivel 1	
N = 162						
RT y temozolomida (Stupp R, et al. <i>Proc Am Soc Clin Oncol</i> 2004; 23 [abst. 2])	TMZ 75 mg/m ² /d durante 42 días Tras RT+TMZ TMZ adyuvante: 150-200 mg/m ² /d durante 5 días cada 28 días durante 6 ciclos	Toxicidad hematológica Grado 3-4 7% durante la concomitancia			Días 1-5— nivel 1	
N = 287						
(Estudio de fase III, aleatorizado)		Durante la adyuvancia Grado 3-4 16%				

GASTROINTESTINAL: CÁNCER COLORRECTAL

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Capecitabina (Hoff PM, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2001;19:2282-92) N = 302	Capecitabina 1250 mg/m ² PO dos veces al día, días 1-14 Repetir el ciclo cada 3 semanas	Leucopenia Grado III 0,3% Neutropenia Grado III 1,3% Grado IV 1,3%	Grado III-IV 1,3%	Trombocitopenia 1% Diarrea 15,4% Síndrome mano-pie 18,1% Hiperbilirrubinemia 17,3% Estomatitis 3% Hiperglucemia 8,7%	Días 1-14— nivel 2	Hospitalización en el 11,4% de los pacientes, siendo las razones más frecuentes deshidratación y diarrea
5-Fluorouracilo (Rougier Ph, et al. <i>Eur J Cancer</i> 1997;33:1789-93) N = 64	5-Fluorouracilo 750 mg/m ² /d i.v. en infusión continua, días 1-7 Repetir el ciclo cada 21 días	Grado III-IV 0%		Diarrea (grado III) 2% Estomatitis 19% Síndrome mano-pie (grado III) 2%	Días 1-7— nivel 2	Toxicidad mínima
5-Fluorouracilo + Leucovorina— "Mayo Clinic" (O'Connell MJ, et al. <i>Cancer</i> 1989;63:1026-30) N = 70	Leucovorina 20 mg/m ² /d i.v. días 1-5 5-Fluorouracilo 425 mg/m ² /d i.v. seguido de leucovorina, días 1-5 Repetir el ciclo a las 4 semanas, 8 semanas, y posteriormente cada 5 semanas	Leucopenia Grado III-IV 21%		Náuseas* 10% Vómitos* 9% Diarrea* 14% Estomatitis* 26% Alopecia 34% *De grado indeterminado, pero calificada como grave	Días 1-5— nivel 2	Aproximadamente 2 de cada 3 pacientes sufrieron toxicidad de grado II-IV
5-FU-LV de Gramont (Gramont A, et al. <i>J Clin Oncol</i> 1997; 15: 808-15) N = 224	Leucovorina (LV) 200 mg/m ² i.v. en infusión de 2 h días 1+2 5-Fluorouracilo 400 mg/m ² i.v. bolo días 1+2 600 mg/m ² en infusión de 22 h días 1+2 Repetir cada 2 semanas	Granulocitopenia Grado III-IV 1,9%		Diarrea (grado III-IV) 2,9% Mucositis (grado III-IV) 1,9%	Días 1-2 — nivel 2	Toxicidad menor que el esquema mensual
5-FU-LV Roswell-Park (Wolkark et al. <i>J Clin Oncol</i> 1999; 17: 3553-59) N = 691	Leucovorina (LV) 500 mg/m ² en 2 horas 5-Fluorouracilo 500 mg/m ² en bolo (1 hora después de LV) semanal × 6 cada 8 semanas	Toxicidad hematológica Grado III-IV <2%		Diarrea (grado III-IV) 27% Mucositis (grado III-IV) 1% Vómitos (grado III-IV) 5%	Nivel	Toxicidad grado III-IV 35% Mortalidad relacionada con el tratamiento 1%

GASTROINTESTINAL: CÁNCER COLORRECTAL (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Irinotecán (CPT-11) (Pitot HC, et al. <i>J Clin Oncol</i> 1997;15:2910-2919) N = 121	Irinotecán 125 mg/m ² i.v. durante 90 minutos días 1, 8, 15, 22. Repetir el ciclo cada 42 días (cada 6 semanas) Nota: Se modificó la dosis con cualquier tipo de toxicidad > grado I	Leucopenia Grado III-IV 21,5% Neutropenia Grado III-IV 24,8%		Neutropenia febril 3,3% Diarrea 36,4% Náuseas 24% Vómitos 15,7% Anorexia 12,4% Dolor abdominal 8,3% Letargia 7,4% Disnea 5% Estreñimiento 1,7% Toxicidad renal 1,7% Edema 1,7%	Nivel 4 Día 1— nivel 5	1 paciente murió por complicaciones debido a trombocitopenia de grado IV y leucopenia En 2 pacientes con metástasis pulmonar se suspendió el CPT-11 por capacidad de difusión de CO <40% de la prevista
Irinotecán 5-Fluorouracilo Leucovorina (Douillard JY, et al. <i>Lancet</i> 2000;355:1041-47) N = 145	Irinotecán 180 mg/m ² i.v. día 1 5-Fluorouracilo 400 mg/m ² i.v., seguido de Leucovorina 600 mg/m ² i.v. infusión durante 22 horas, más Leucovorina 200 mg/m ² los días 1 y 2 Repetir el ciclo cada 2 semanas	Neutropenia 46,2% Leucopenia 17,4%	Grado III-IV 2,1%	Neutropenia febril sin infección 3,4% Infección neutropénica 2% Infección sin neutropenia grado III-IV Diarrea 13% Náuseas 2,1% Vómitos 2,8% Astenia 6,2% Anorexia 2,1% Dolor abdominal 0,7% Síndrome colinérgico 1,4% Mucositis 4,1%		Reducción de la dosis por toxicidad 21% La intensidad de la dosis fue del 93% para irinotecán y del 92% para 5-fluorouracilo Hospitalización por diarrea 11%

GASTROINTESTINAL: CÁNCER COLORRECTAL (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Irinotecán 5-Fluorouracilo Leucovorina (Saltz LB, et al. <i>N Engl J Med</i> 2000;343:905-14) N = 231	Irinotecán 125 mg/m ² i.v. durante 90 minutos días 1, 8, 15, 22, seguido de Leucovorina 20 mg/m ² i.v. días 1, 8, 15, 22, seguido de 5-Fluorouracilo 500 mg/m ² i.v. días 1, 8, 15, 22 Repetir el ciclo cada 6 semanas	Neutropenia Grado III 29,8% Grado IV 24%		Neutropenia febril 7,1% Infección neutropénica 1,8% Diarrea 22,7% Vómitos 9,7% Mucositis (grado III) 2,2%	Días 1, 8, 15, 22— nivel 5	Interrupción relacionada con acontecimientos adversos 7,6% Muertes relacionadas con el fármaco 0,9%
FOLFIRI (Tournigand C, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2004;22:229-37) N =110	Irinotecán 180 mg/m ² i.v. en 90 min día 1, al mismo tiempo, infusión “en Y” de leucovorina 200 mg/m ² i.v. en 2 horas día 1 5-fluorouracilo 400 mg/m ² i.v. en bolo seguido de 2400-3000 mg/m ² en infusión de 46 horas cada 14 días Incrementar la dosis a 3000 mg/m ² si no existe toxicidad >1 en los dos primeros ciclos	Nautropenia Grado III-IV 20%	Grado III-IV 2,8%	Febre neutropénica 6% Diarrea 12% Náuseas/vómitos 12% Mucositis 9%	Día 1—nivel 5 Día 2—nivel 2	Sin muertes por toxicidad
FOLFOX 4 (Rothenberg ML, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2003; 21:2059-69) N = 150	Oxaliplatino 85 mg/m ² i.v. en 2 horas día 1, al mismo tiempo, infusión “en Y” de leucovorina 200 mg/m ² i.v. en 2 horas días 1 y 2, seguido de 5-Fluorouracilo 400 mg/m ² i.v. en bolo seguido de 600 mg/m ² en infusión continua de 22 horas los días 1 y 2 Repetir cada 14 días	Neutropenia Grado III 27% Grado IV 17%	Grado I-II 79% Grado III-IV 2%	Estomatitis 3% Diarrea 11% Náuseas 11% Vómitos 9% Disestesia al frío aguda 3% Neuropatía periférica acumulativa 3% Trombocitopenia (grado III) 5% Fatiga 7% Fenómenos tromboembólicos 8%	Día 1—nivel 4 Día 2—nivel 2	Neutropenia febril 6% 26% de los pacientes requirieron modificación de dosis por diarrea o neutropenia

GASTROINTESTINAL: CÁNCER COLORRECTAL (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
FOLFOX 6 (Tournigand C, et al. J Clin Oncol 2004; 22:229-37) N = 110	Oxaliplatino 100 mg/m ² i.v. en 2 horas día 1, al mismo tiempo infusión "en Y" de leucovorina 200 mg/m ² i.v. en 2 horas día 1, seguido de 5-Fluorouracilo 400 mg/m ² i.v. en bolo, seguido de 2400-3000 mg/m ² en infusión de 46 horas cada 14 días Incrementar la dosis a 3000 mg/m ² si no existe toxicidad >1 en los dos primeros ciclos	Neutropenia Grado III-IV 40%		Fiebre neutropénica 1% Diarrea 10% Náuseas/vómitos (grado III) 5% Neurotoxicidad (grado III) 30% Trombocitopenia (grado III) 4%	Día 1 —nivel 4 Día 2 —nivel 2	Sin muertes relacionadas con el tratamiento
Oxaliplatino-irinotecán (Scheithauer W, et al. J Clin Oncol 1999; 17:902-6) N = 36	Oxaliplatino 85 mg/m ² i.v. en infusión de 2 horas días 1 y 15 Irinotecán 80 mg/m ² i.v. en 30 min días 1, 8 y 15 Repetir el ciclo cada 4 semanas	Neutropenia Grado III 14% Grado IV 6%	Grado III 3%	Trombocitopenia (grado III) 6% Infección (grado III) 3% Emesis (grado III) 17% Diarrea (grado III) 19% Neuropatía periférica (grado III) 8%	Días 1, 8, 15 —nivel 5	31% de los pacientes necesitaron reducción de la dosis
Raltitrexed (Cocconi G, et al. J Clin Oncol 1998; 16:2943-52) N = 247	Raltitrexed 3 mg/m ² i.v. en 15 minutos día 1 cada 21 días	Leucopenia 6%	5%	Mucositis (grado III-IV) 2% Diarrea 10% Incr. transaminasas 13% Náuseas y vómitos 9% Astenia 5%	Nivel 2	(Fase III, comparable a 5-FU Importante controlar función renal)
Oxaliplatino-Raltitrexed (Seitz JF, et al. Ann Oncol 2002; 13:1072-79) N = 61 (Estudio fase II)	Raltitrexed 3 mg/m ² i.v. en 15 min día 1, 45 min después Oxaliplatino 130 mg/m ² i.v. en 2 horas	Neutropenia Grado III-IV 30%	Grado III-IV 4%	Trombocitopenia (grado III-IV) 7% Diarrea (grado III-IV) 17% Hipertransaminasemia (grado III-IV) 33%	Nivel 3	

GASTROINTESTINAL: CÁNCER COLORRECTAL (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
UFT+LV (Douillard J, et al J Clin Oncol 2002; 20:3605-16) N = 409	UFT 300 mg/m ² /d Leucovorina 90 mg/d durante 28 días cada 35 días	Neutropenia Grado III-IV 1%	Grado III-IV 3%	Diarrea 21% Estomatitis/mucositis 1% Náuseas/vómitos 13% Indicados como graves, pero no se especifica grado NCI Infección 2%	Nivel 1	
Bevacizumab (Hurwitz H, et al. N Engl J Med 2004; 350: 2335-42) N =402	Bevacizumab 5 mg/kg cada 2 semanas+ regimenes con 5-FU (FOLFIRI, IFL) Nota: aprobado en 1ª línea por la FDA. No hay datos con combinaciones con oxaliplatino	Leucopenia 37%		Diarrea 32% HTA 11% TVP 9% TEP 3,5% Hemorragia 3% Proteinuria (grado II) 3% Perforación gastrointestinal 1,5% Efectos trombóticos arteriales 19,4%	Nivel 1	Muertes relacionadas con el tratamiento: 2%-6% Efectos adversos que llevan a suspender el tratamiento 8,4%
Cetuximab (Cunningham D, et al. N Engl J Med 2004; 351:337-45) N = 218	Cetuximab Dosis inicial: 400 mg/m ² i.v. Dosis de mantenimiento: 250 mg/m ² semanal + régimen con irinotecán ± 5-FU Nota: Aprobado como segunda línea o posteriores en EGFR positivo	[No relacionadas con cetiximab] Neutropenia Grado III-IV 9,4%	Anemia Grado III-IV 4,7%	Reacciones cutáneas (grado III-IV) 55% Reacción acneiforme 59% Astenia 13,7% Dolor abdominal 3,3%	Nivel 1	Se ha relacinado reacción acneiforme con respuesta al tratamiento

GASTROINTESTINAL: CÁNCER DE ESÓFAGO

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
CF (Bleiberg H, et al. <i>Eur J Cancer</i> 1997;33:1216-20) N = 44	Cisplatino 100 mg/m ² i.v. día 1, seguido de 5-Fluorouracilo 1000 mg/m ² /d i.v. infusión continua, días 1-5 Repetir el ciclo cada 21 días	Leucopenia Grado III-IV 14%		Neutropenia febril con septicemia y muerte 5% Náuseas/vómitos (grado III) 27% Trombocitopenia 14% Diarrea (grado III) 2% Mucositis (grado III) 4% Trombosis vascular (grado III) 9%	Día 1— nivel 5 Días 2-5— nivel 2	Mortalidad por infección 5% Interrupción del tratamiento por toxicidad 11% Muerte por acontecimientos vasculares 9%
ECF (Ross P, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2002;20:1996-2004) N = 289	Epirubicina 50 mg/m ² i.v. día 1 Cisplatino 60 mg/m ² i.v. día 1 Repetir el ciclo cada 21 días 5-Fluorouracilo 200 mg/m ² /d i.v. infusión continua lenta hasta 6 meses Nota: Se administró warfarina 1 mg PO diariamente a lo largo del tratamiento para prevenir la trombosis del catéter	Leucopenia Grado III-IV 13% Neutropenia Grado III-IV 32%	Grado III-IV 9%	Fiebre 1% Infección 6% Letargia 18% Alopecia (CTC grado II) 59% Diarrea 6% Náuseas 11% Mucositis 5% Eritema palmar-plantar 1%	Día 1— nivel 5	Retrasos en el tratamiento en el 50% de los pacientes tratados con ECF Una muerte por toxicidad (asociada a neutropenia) Hubo que reducir las dosis de cisplatino y epirubicina en el 30% y el 26% de los pacientes, respectivamente
Cisplatino Paclitaxel 5-FU (Ilson DH, et al. <i>J Clin Oncol</i> 1998; 16:1826-34) N = 62	Cisplatino 20 mg/m ² días 1-5 Paclitaxel 175 mg/m ² en infusión de 3 horas 5-Fluorouracilo 1000 mg/m ² en infusión de 24 horas los días 1-5 Repetir cada 28 días Requiere soporte de G-CSF	Neutropenia Grado 3-4 57,4%		Trombocitopenia 14,8% Astenia 35% Mucositis 24% Náuseas/vómitos 17% Diarrea 24% Neurológica (grado III) 18%	Días 1-2— nivel 5 Días 3-5— nivel 1	16,4% de los pacientes fueron retirados del estudio por toxicidad 47,5% de los pacientes precisaron hospitalización por toxicidad

GASTROINTESTINAL: CÁNCER DE ESÓFAGO (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Cisplatino Irinotecán (Ilson DH, et al. J Clin Oncol 1999; 17:3270-75) N = 35	Cispladino 30 mg/m ² Irinotecán 65 mg/m ² Semanal durante 4 semanas con dos semanas de descanso	Neutropenia Grado III 37% Neutropenia Grado IV 9%	Grado III 31%	Diarrea (grado III) 11% Astenia (grado III) 3% Náuseas/vómitos (grado III) 9% Cardíaca (grado IV) 3% Renal (grado III) 3%	Días 1, 8, 15 — nivel 5	17% de los pacientes requirieron hospitalización por toxicidad (la más frecuente, fiebre neutropénica) 1 paciente presentó descompensación diabética grave por corticoides (profilaxis antiemética)

GASTROINTESTINAL: CÁNCER GÁSTRICO

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
FAM (Coombes RC, et al. <i>J Clin Oncol</i> 1990;8:1362-69) N = 133	5-Fluorouracilo 600 mg/m ² i.v. días 1, 8, 29, 36 Doxorubicina 30 mg/m ² i.v. días 1, 29 Mitomicina 10 mg/m ² i.v. día 1 Repetir el ciclo cada 8 semanas	Leucopenia 3%	Grado III 3%	Infección (cualquiera)* 20% Náuseas/vómitos* 58% Trombocitopenia 5% Mucositis* 10% Diarrea* 28% Alopecia* 57% *Toxicidad de grado II-IV o desconocido	Día 1— nivel 4 Día 8— nivel 2 Día 29— nivel 4 Día 36— nivel 2	Interrupción del tratamiento 14% Administración de una intensidad de dosis inferior al 75% en > 50% de los pacientes
FAMTX (Wils JA, et al. <i>J Clin Oncol</i> 1991;9:827-31) N = 105	Metotrexato 1500 mg/m ² i.v. día 1 5-Fluorouracilo 1500 mg/m ² i.v. empezando 1 hora después del metotrexato, día 1 Leucovorina 15 mg/m ² PO q6h empezando 24 horas después de la dosis de metotrexato durante 48 horas Doxorubicina 30 mg/m ² i.v. día 15 Repetir el ciclo cada 28 días			Sepsis neutropénica 2% Náuseas/vómitos 8% Mucositis 10% Diarrea* 26% Alopecia 24% *Grado desconocido	Día 1— nivel 5 Día 15— nivel 3	Muerte por toxicidad (debida a sepsis) 1% Retraso en el tratamiento o disminución de la dosis 21%
Protocolo de adyuvancia (MacDonald, et al. <i>N Engl J Med</i> 2001; 345: 725-30) N = 281	5-fluorouracilo 425 mg/m ² i.v. días 1-5 Leucovorina 20 mg/m ² i.v. días 1-5 cada 28 días un ciclo antes de RT y dos ciclos a los 28 días de fin de QT-RT concomitante QT-RT concomitante 5-fluorouracilo 400 mg/m ² i.v. días 1-4 y 33-35 Leucovorina 20 mg/m ² i.v. días 1-4 y 33-35 Radioterapia 180 cGy/d 5 días a la semana durante 5 semanas (dosis total 4500 cGy)	Toxicidad hematológica Grado III-IV 54% (Principal, leucopenia. No se especifican tipos de toxicidad hematológica)		Gastrointestinal (grado III-IV) 33% Infección 6% Neurológica 4%	Días 1-5 — nivel 3	Muertes por toxicidad 1%

GASTROINTESTINAL: CÁNCER GÁSTRICO (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
ECF (Ross P, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2002;20:1996-2004) N = 289	Epirubicina 50 mg/m ² i.v. día 1 Cisplatino 60 mg/m ² i.v. día 1 Repetir el ciclo cada 21 días 5-Fluorouracilo 200 mg/m ² /d i.v. infusión continua lenta hasta 6 meses Nota: Se administró warfarina 1 mg PO diariamente a lo largo del tratamiento para prevenir la trombosis del catéter	Leucopenia Grado III-IV 13% Neutropenia Grado III-IV 32%	Grado III-IV 9%	Fiebre 1% Infección 6% Letargia 18% Alopecia (CTC grado II) 59% Diarrea 6% Náuseas 11% Mucositis 5% Eritema palmar-plantar 1%	Día 1— nivel 5	Retrasos en el tratamiento en el 50% de los pacientes tratados con ECF Una muerte por toxicidad (asociada a neutropenia) Hubo que reducir las dosis de cisplatino y epirubicina en el 30% y el 26% de los pacientes, respectivamente
DC (Ridwelski, K, et al. <i>Ann Oncol</i> 2001; 12: 47-51) N =43 Estudio fase II	Docetaxel 75 mg/m ² día 1 Cisplatino 75 mg/m ² día 1 Repetir el ciclo cada 21 días	Leucopenia 18,6% No neutropenia febril	2,3%	Trombocitopenia 2,3% Diarrea 9% Náuseas/vómitos 7% Neurotoxicidad periférica 7,7% Ototoxicidad 7,7%	Día 1 — nivel 5	
CF (Lacave AJ, et al. <i>Ann Oncol</i> 1991; 2:751-54) (Vanhoefér U, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2000; 18:2648-57) N=134	Cisplatino 100 mg/m ² día 2 5-fluorouracilo 1000 mg/m ² día 1-5 en infusión continua Repetir el ciclo cada 29 días	Leucopenia Grado II-IV 17% Neutropenia 35%		Trombocitopenia 9% Infección 5% Náuseas/vómitos 26% Mucositis 12% Diarrea 6% Renal 2% Neurotoxicidad periférica 1%	Día 2 —nivel 5 Días 1 y 3-5 —nivel 2	

GASTROINTESTINAL: CÁNCER GÁSTRICO (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
DCF (Ajani JA, et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22 [abst.999]) N = 111 (Estudio fase III, DCF vs. CF)	Docetaxel 75 mg/m ² día 1 Cisplatino 75 mg/m ² día 1 5-fluorouracilo 750 mg/m ² /d infusión continua días 1-5 Repetir el ciclo cada 21 días	Neutropenia Grado III-IV 84%		Neutropenia febril 30% Neurosensorial 8% Anorexia 13% Náuseas 19% Vómitos 15% Mucositis 23% Diarrea 20% Letargia 20%	Día 1 — nivel 5 Días 2-5 — nivel 2	

GASTROINTESTINAL: CÁNCER DE HÍGADO (HEPATOCARCINOMA)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
<p>Cisplatino 5-Fluorouracilo Interferón alfa-2b Doxorubicina (Leung TWT, et al. <i>Clin Cancer Res</i> 1999;5:1676–81) N = 50</p>	<p>Cisplatino 20 mg/m²/d i.v. durante 1 hora días 1–4 5-Fluorouracilo 400 mg/m²/d i.v. días 1–4 Interferón alfa-2b 5 MU/m²/d s.c. días 1–4 Doxorubicina 40 mg/m² i.v. día 1 Repetir el ciclo cada 21 días Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i></p>	<p><u>Toxicidad OMS ≥ 3:</u> Leucopenia 34%</p>	<p><u>Toxicidad OMS ≥ 3:</u> Hemoglobina 12%</p>	<p><u>Toxicidad OMS ≥ 3:</u> Trombocitopenia 22% Renal 2% Náuseas/vómitos 12% Fiebre por el fármaco 2% Diarrea 8% Alopecia 18% Mucositis 4%</p>	<p>Días 1–4— nivel 5</p>	
<p>Gemcitabina (Yang TS, et al. <i>Cancer</i> 2000;89:750–56) N = 28</p>	<p>Gemcitabina 1250 mg/m² i.v. durante 30 minutos días 1, 8, 15 Repetir el ciclo cada 28 días</p>	<p>Leucopenia Grado III 10,7%</p>	<p>Grado III 14,3%</p>	<p>Infección (grado III) 3,6% Trombocitopenia 10,7% Hepatotoxicidad (grado III) 14,3% Erupción cutánea (grado III) 3,6%</p>	<p>Días 1, 8, 15 —nivel 2</p>	<p>Hospitalización por neutropenia febril en el 3,6% de los pacientes Reducción u omisión de la dosis en el 50% de los pacientes No hubo interrupción del tratamiento o muertes por toxicidad relacionada con el fármaco La mayoría de los pacientes tuvo que omitir una dosis debido a toxicidad hematológica en el día 15</p>

Gastrointestinal: Cáncer de hígado (hepatocarcinoma)

GASTROINTESTINAL: CÁNCER DE PÁNCREAS

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Gemcitabina (Burris HA, et al. <i>J Clin Oncol</i> 1997;15:2403-13) N = 63	Gemcitabina 1000 mg/m ² i.v. durante 30 minutos 1 vez por semana durante 7 semanas, seguida de un periodo de 1 semana de descanso Los ciclos subsiguientes 1 vez por semana durante 3 semanas consecutivas cada 4 semanas	Neutropenia Grado III 19% Grado IV 7% Leucopenia Grado III 9,7% Grado IV 0%	Grado III 6,5% Grado IV 3,2%	Trombocitopenia (grado III) 10% Aumento de bilirrubina 3% Náuseas/vómitos 13% Diarrea (grado III) 2% Estreñimiento (grado III) 3% Dolor (grado III) 2% Nivel de consciencia (grado III) 2% Fosfatasa alcalina (grado III) 16,4% AST 11% ALT 10%	Días 1— nivel 2	El 27% de los pacientes requirió transfusión de eritrocitos
Gemcitabina-Irinotecán (Rocha Lima CMS, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2002;20:1182-91) N = 45	Gemcitabina 1000 mg/m ² durante 30 minutos los días 1, 8, seguida de Irinotecán 100 mg/m ² i.v. durante 90 minutos los días 1, 8 Repetir el ciclo cada 21 días	Neutropenia Grado III 16% Grado IV 2%		Trombocitopenia 9% Vómitos 4% Diarrea (grado III) 7%	Días 1, 8— nivel 5	
Cisplatino-Gemcitabina (Heinemann V, et al <i>Proc Am Soc Clin Oncol</i> 2003; 22 [abst. 1003]) N = 96	GEM 1000 mg/m ² días 1 y 15 CIS 50 mg/m ² días 1 y 15 Repetir el ciclo cada 28 días	Leucopenia Grado III-IV 8,5%	Grado III-IV 2,2%	Trombocitopenia 5,5% Mucositis 3,3% Náuseas/vómitos 21% Diarrea (grado III) 3,3%	Nivel 5	

Fase III aleatorizado.
Impacto en SG frente a GEM

GASTROINTESTINAL: CÁNCER DE PÁNCREAS (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
<p>LV-5-FU (Choti MA, et al. N Engl J Med 2004; 350: 1249-51)</p> <p>N = 229</p> <p>Tratamiento adyuvante Protocolo ESPAC-1 Beneficio en supervivencia frente a no tratamiento y frente a QT-RT</p>	<p>Leucovorina 20 mg/m² i.v. días 1-5 5-FU 425 mg/m² en bolo días 1-5 Repetir el ciclo cada 28 días durante 6 ciclos</p>	<p>Toxicidad hematológica Grado III-IV (no específica tipo) 5%</p>		<p>Estomatitis 6% Diarrea 4% Otras 5%</p>	<p>Nivel 2</p>	
<p>GEMOX (Louvet C, et al. J Clin Oncol 2002; 20:1512-18)</p> <p>N = 64</p> <p>Estudio fase III (Proc Am Soc Oncol 2004; 23: 15 [abstr. 4008])</p>	<p>Gemcitabina 1000 mg/m² en infusión a ritmo de 10 mg/m²/min (en 100 minutos) día 1</p> <p>Oxaliplatino 100 mg/m² en infusión de 2 horas día 2</p> <p>Repetir el ciclo cada 2 semanas</p>	<p>Neutropenia 11%</p>	<p>Grado III-IV 0%</p>	<p>Trombocitopenia 11% Náuseas y vómitos 14% Diarrea 6% Neurotoxicidad 11%</p>	<p>Días 1 y 2— nivel III</p>	<p>No se produjeron muertes por toxicidad</p>

GASTROINTESTINAL: CÁNCER DE RECTO

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
5-Fluorouracilo Leucovorina Radiación (Wolmark N, et al. <i>J Natl Cancer Inst</i> 2000;92:388–396) N = 242	Leucovorina 500 mg/m ² i.v. durante 2 horas, 1 hora antes de 5-fluorouracilo, cada semana x 6 semanas, luego 2 semanas de descanso 5-Fluorouracilo 500 mg/m ² bolo i.v. cada semana x 6 semanas, luego 2 semanas de descanso 5-Fluorouracilo 400 mg/m ² bolo i.v. diariamente los días 1–3 y los últimos 3 días de radioterapia Duración de cada ciclo: 10 semanas 5-Fluorouracilo/leucovorina durante un total de 6 ciclos Inicio de la radioterapia entre 3 y 5 semanas después de completar el ciclo 1	Leucopenia < 4x10 ³ /mm ³ 65% Leucopenia < 2x10 ³ /mm ³ 3%		Infección (cualquiera) 14% (sistémica y/o sepsis) 3% Fiebre (cualquiera) 9% (> 40°C o hipotensión) 1% Trombocitopenia < 100K 4% Náuseas/vómitos (cualquiera) 59% (grave o con hospitalización) 4% Diarrea (≥ 3 deposiciones/día) 61% (≥ 7 deposiciones/día) 31% Estomatitis (cualquiera) 21% Dermatitis (cualquiera) 25% (grave) 3%	Días 1–3— nivel 2	Muerte—1 paciente

GASTROINTESTINAL: TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Imatinib (Demetri GD, et al. N Engl J Med 2002; 347:472-80) N = 147	Imatinib 400 mg/d o 600 mg/d PO Nota: Los pacientes tratados con 400 mg/d cuyo tumor siguió creciendo pero que, por lo demás, presentaban buenas condiciones clínicas pasaron a recibir 600 mg/d. Los pacientes cuyo tumor siguió creciendo pese a recibir 600 mg/d fueron retirados del estudio	Neutropenia Grado III-IV (400 mg) 7% Grado III-IV (600 mg) 3% Leucopenia Grado III-IV (400 mg) 3%	Grado I-II (400 mg) 5% Grado I-II (600 mg) 9% Grado III-IV (400 mg) 1% Grado III-IV (600 mg) 3%	Hemorragia 5% Edema/retención de líquidos 1% Náuseas 1% Diarrea 2% Dermatitis/exantema 3% Enzimas hepáticas anormales 3%	Nivel 3	Hemorragia gastrointestinal o intraabdominal en 5% de pacientes con tumores macizos de gran tamaño Efectos adversos grado III-IV en el 21% de los pacientes

GENITOURINARIO: CÁNCER DE CÉLULAS RENALES

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Interferón alfa-2a (Motzer RJ, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2000;18:2972-80) N = 145	Interferón alfa-2a 3 MU s.c. diariamente, con incrementos progresivos de 3 MU cada 7 días, según tolerancia hasta una dosis diaria máxima de 9 MU s.c. Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i>	Neutropenia Grado III 3% Leucopenia Grado III 7%	Grado III-IV 11%	Trombocitopenia (grado III) 1% Gastrointestinal (grado III) 13% Alteración del estado de ánimo (grado III) 3% Toxicidad neurológica 3% Toxicidad cardíaca 5%	Nivel 1	
Interferón alfa-2a (Negrier S, et al. <i>N Engl J Med</i> 1998;338:1272-78) N = 147	Interferón alfa-2a 18 MU s.c. 3x/sem x 10 semanas (inducción) seguidas de 13 semanas adicionales (mantenimiento) Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i>	Leucopenia 0,7%	Grado III-IV 6%	Fiebre 5% Náuseas/vómitos 5% Síntomas pulmonares 3% Elevación de AST/ALT 3% Pérdida de peso 6%	Nivel 1	
Interferón alfa + aldesleukina (Negrier S, et al. <i>N Engl J Med</i> 1998;338:1272-78) N = 140	Aldesleukina 18 MU/m ² /d en infusión i.v. continua x 5 días Interferón alfa-2a 6 MU s.c. 3x/sem El tratamiento consta de 2 ciclos de inducción y 4 de mantenimiento, con un periodo de descanso de 3 semanas entre los ciclos; Un ciclo de inducción consta de dos tandas de 5 días, separadas por un periodo de descanso de 6 días; se administra aldesleukina durante los dos ciclos de inducción y durante cada ciclo de mantenimiento Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i>	Leucopenia 2%	Grado III-IV 16%	Infección 9% Fiebre 56% Hipotensión resistente a vasopresores 67% Náuseas/vómitos 31% Diarrea 25% Síntomas pulmonares 15% Síntomas renales 16% Síntomas neurológicos 14% Elevación de AST/ALT 11% Signos cutáneos 14% Signos cardíacos 6% Trombocitopenia 7% Elevación de creatinina 5% Hiperbilirrubinemia 2%	Días 1-5 (días con aldesleukina) —nivel 3	

GENITOURINARIO: CÁNCER DE CÉLULAS RENALES (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
<p>Aldesleukina— dosis altas (Fyfe G, et al. <i>J Clin Oncol</i> 1995;13:688–96)</p> <p>N = 255</p>	<p>Aldesleukina 600.000 o 720.000 IU/kg i.v. durante 15 minutos cada 8 horas x 14 dosis Repetir después de un periodo de descanso de 9 días</p> <p>Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i></p> <p>Pauta administrada en la UCI</p>		Grado III–IV 18%	<p>Sepsis 6%</p> <p>Fiebre y/o escalofríos 24%</p> <p>Oliguria/anuria 46%</p> <p>Cambios en el estado mental 28%</p> <p>Náuseas/vómitos 25%</p> <p>Diarrea 22%</p> <p>Hiperbilirrubinemia 21%</p> <p>Trombocitopenia 21%</p> <p>Disnea 17%</p> <p>Hipotensión 74%</p> <p>Elevación de BUN/ creatinina 14%</p> <p>Elevación de AST/ALT 10%</p> <p>Toxicidad cardiaca 9%</p> <p>Elevación de fosfatasa alcalina 8%</p> <p>Acidosis 6%</p> <p>Astenia 4%</p> <p>Prurito 4%</p> <p>Estomatitis 4%</p> <p>Sangrado gastrointestinal 4%</p>	Nivel 3	<p>El 4% murió por toxicidad relacionada con el tratamiento</p> <p>Hubo sepsis con amenaza para la vida en el 2% de los pacientes</p> <p>La toxicidad desapareció rápidamente tras suspender el tratamiento</p>
<p>Aldesleukina— dosis bajas en infusión (Negrier S, et al. <i>N Engl J Med</i> 1998;338:1272–78)</p> <p>N = 138</p>	<p>Aldesleukina 18 MU/m²/d en infusión i.v. continua x 5 días</p> <p>El tratamiento consiste en 2 ciclos de inducción y 4 ciclos de mantenimiento, con un periodo de 3 semanas entre los ciclos</p> <p>Un ciclo de inducción consiste en dos tandas de 5 días, separadas por un periodo de descanso de 6 días</p> <p>Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i></p>	Leucopenia 0,7%	Grado III–IV 17%	<p>Infección 8%</p> <p>Fiebre 43%</p> <p>Hipotensión resistente a vasopresores 68%</p> <p>Náuseas/vómitos 34%</p> <p>Diarrea 28%</p> <p>Síntomas pulmonares 16%</p> <p>Síntomas renales 15%</p> <p>Síntomas neurológicos 12%</p> <p>Elevación de AST/ALT 11%</p> <p>Signos cutáneos 10%</p> <p>Signos cardiacos 12%</p> <p>Trombocitopenia 4%</p> <p>Elevación de creatinina 4%</p> <p>Pérdida de peso 2%</p>	Nivel 3	

GENITOURINARIO: CÁNCER DE CÉLULAS RENALES (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
<p>Aldesleukina— Dosis bajas s.c. (Tourani JM, et al. <i>Ann Oncol</i> 1996;7:525-28)</p> <p>N = 39</p>	<p><u>Fase de inducción</u> Semanas 1 y 6: Aldesleukina 9 MU 1 s.c. 2x/día x 5 días consecutivos Semanas 2, 3, 4, 7, 8 y 9: Aldesleukina 9 MU 1 s.c. 2x/día los días 1 y 2, luego 9 MU s.c. diariamente los días 3-5 Semana 5: Periodo de descanso</p> <p>La fase de mantenimiento se inicia después de un periodo de descanso de 2 semanas</p> <p><u>Fase de mantenimiento</u> Semana 1: Aldesleukina 9 MU 1 s.c. 2x/día x 5 días consecutivos Semanas 2-4: Aldesleukina 9 MU 1 s.c. 2x/día los días 1 y 2, luego 9 MU 1 s.c. diariamente los días 3-5 Los ciclos se repiten cada 7 semanas hasta un máximo de 7 ciclos</p> <p>Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i></p>			<p><u>Toxicidad OMS:</u> Infección (grado III) 2,6% Fiebre 13% Astenia (grado III) 10% Anorexia (grado III) 8% Síntomas neuropsiquiátricos (grado III) 8% Colestasis (grado III) 5% Náuseas/vómitos (grado III) 2,6% Reacción en el lugar de la inyección (grado III) 2,6% Rigidez (grado III) 2,6%</p>	Nivel 1	Ningún paciente desarrolló toxicidad hemodinámica o renal de grado III-IV
<p>Bevacizumab (Yang JC, et al. <i>N Engl J Med</i> 2003; 349:427-34)</p> <p>N=39</p>	<p>Bevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas</p>			<p>Epistaxis 13,5% HTA 2,7% Fiebre sin infección 2,7% Astenia 16,2% Hematuria 2,7% Hiponatremia 11% Proteinuria 40% Proteinuria (grado III) 5,4% Elevación de las transaminasas 5,4%</p>	Nivel 0	<p>Contraindicado en caso de metástasis cerebrales Sin muertes relacionadas con el tratamiento ni efectos de grado IV No insuficiencia renal</p>

GENITOURINARIO: CÁNCER DE PRÓSTATA

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Docetaxel-estramustina (Sinibaldi VJ, et al. <i>Cancer</i> 2002;94:1457-65) N = 40	Estramustina 280 mg PO cada 6 horas, 5 dosis; la primera dosis 12 horas antes de: Docetaxel 70 mg/m ² i.v. durante 1 hora, el día 1 Repetir el ciclo cada 21 días Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i>	Neutropenia Grado III 30% Grado IV 45%	Grado III 2,5%	Neutropenia febril (grado IV) 5% Fatiga (grado III) 70% Diarrea (grado III) 7,5% Hiperglucemia (grado III) 10% Reacción cutánea local (grado III) 7,5% Alteraciones en las uñas (grado III) 7,5% Insuficiencia cardiaca congestiva (grado IV) 2,5%	Nivel 2	
Docetaxel Estramustina Dosis bajas de hidrocortisona (Savarese DM, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2001;19:2509-16) N = 46	Estramustina 10 mg/kg/d PO (en 3 dosis) días 1-5 con el estómago vacío Docetaxel 70 mg/m ² i.v. durante 1 hora el día 2 Hidrocortisona 30 mg PO cada mañana y 10 mg cada tarde de forma continua Repetir ciclos de estramustina/docetaxel cada 21 días Notas: Se administró la premedicación estándar No se administró profilaxis antitrombótica de manera generalizada	Leucopenia Grado III 57% Grado IV 4% Neutropenia Grado III 26% Grado IV 30 %	Grado III 13%	Infección (lugar desconocido) 24% Trombocitopenia 20% Hiperglucemia 18% Hipocalcemia (grado III) 2% Flebitis/trombosis 6% Edema 22% Malestar/fatiga/astenia 24% Estomatitis/esofagitis (grado III) 6% Náuseas (grado III) 4% Vómitos (grado IV) 2% Diarrea 6% Anorexia 4% Hepática 22% Disnea 22% Disritmias (grado III) 2% Isquemia (grado III) 7% BUN/SCr (grado III) 9% Insuficiencia renal (grado IV) 2% Neurológica (grado III) 8%	Días 1-5— nivel 2	No hubo episodios de neutropenia febril Se requirió reducción de la dosis de docetaxel en 6 pacientes: 2 = Elevación de transaminasas 1 = Trombocitopenia 1 = Diarrea 1 = Disfagia/ mucositis 1 = Letargia/ parestesias Corta duración de neutropenia (< 1 semana) Interrupción de docetaxel en 2 pacientes: 1 = hipersensibilidad aguda 1 = hipertensión aguda durante la infusión El 24% de los pacientes se retiró del estudio por toxicidades de bajo grado (fatiga/astenia)

GENITOURINARIO: CÁNCER DE PRÓSTATA (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Docetaxel-Prednisona (Eisenberger MA, et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23:2 [abst. 4]) N = 335 (Estudio fase III TAX327, beneficio en supervivencia)	Docetaxel 75 mg/m ² i.v. día 1 Prednisona 10 mg/d PO Repetir el ciclo cada 21 días	Neutropenia 30%	5%	Astenia 4,5% Infección neutropénica 5,7% Dolor óseo 7,8% Diarrea 2% Estreñimiento 2% Neurosensorial 7% Náuseas 2,7%	Día 1 — nivel 2	Sin muertes por toxicidad
Docetaxel-Estramustina (Petrylak DP, et al Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23: 2 [abst. 3]) N=334 (Fase III SWOG 9916, beneficio en supervivencia frente mitoxantronprednisona)	Docetaxel 60 mg/m ² i.v. día 2 Estramustina 280 mg oral cada 8 horas días 1 al 5 Repetir el ciclo cada 21 días Nota: Por protocolo se añade dicumarina 2 mg/d PO y AAS 325 mg/d PO	Hematológica no especificada 20%		Gastrointestinal 18% Infección 14% Cardiovascular 13% Neurológica 7% Metabólica 6%	Días 1-5 — nivel 2	Muertes por toxicidad 2%
Estramustina Vinblastina (Hudes G, et al. J Clin Oncol 1999;17:3160-66) N = 95	Estramustina 200 mg/m ² PO 3x/d los días 1-42 Vinblastina 4 mg/m ² i.v. semanalmente durante 6 semanas, inicio el día 1 Repetir el ciclo cada 8 semanas	Grado III 7% Grado IV 1%		Infección neutropénica 7% Trombocitopenia* 1% Náuseas* 28% Edema en piernas* 12% Fatiga* 16% Neurológica* 12% Estreñimiento* 3% Cardiaca* 5%	Días 1-42— nivel 2	Reducción de la dosis en el 30% de los pacientes

*Toxicidad grado II-IV

GENITOURINARIO: CÁNCER DE PRÓSTATA (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Mitoxantrona Prednisona (Tannock IF, et al. <i>J Clin Oncol</i> 1996;14:1756-64)	Mitoxantrona 12 mg/m ² i.v. día 1 Prednisona 5 mg PO 2x/d de forma continuada Repetir el ciclo cada 21 días	Neutropenia Grado III 32% Grado IV 13%		Sepsis neutropénica 1% Trombocitopenia 5% Náuseas/vómitos < 1%		Reducción de la dosis en el 25% de los pacientes e incremento en el 45% de los pacientes 5 pacientes desarrollaron anomalías cardíacas, 2 sintomáticos con insuficiencia cardíaca congestiva
N = 80						
Vinorelbina Estramustina (Sweeney CJ, et al. <i>Ann Oncol</i> 2002; 13:435-40)	Vinorelbina 20 mg/m ² i.v. semanal (15 mg/m ² si RT pélvica) Estramustina 280 mg cada 8 horas el día anterior y los dos siguientes a la vinorelbina	Neutropenia Grado ≥II 13%		Trombosis venosa 17% Edema (grado >II) 48% No fiebres neutropénicas		
N = 23						

GENITOURINARIO: CÁNCER DE TESTÍCULO

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
BEP (Nichols CR, et al. <i>J Clin Oncol</i> 1998;16:1287-93) N = 141	Bleomicina 30 unidades i.v. días 2, 9, 16 Etopósido 100 mg/m ² /d i.v. días 1-5 Cisplatino 20 mg/m ² /d i.v. días 1-5 Repetir el ciclo cada 21 días x 4 ciclos* Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i> *3 ciclos para pronóstico BUENO *4 ciclos para pronóstico INTERMEDIO	Hematológica Grado III 39% Grado IV 34%		Infeción neutropénica* 5% Náuseas/vómitos* 7% Neurológica* 7% Respiratoria* 5% Hepática* 3% Insuficiencia respiratoria* 1% *Grado III-V toxicidad	Días 1-5— nivel 5 Días 9, 16— nivel 1	Mortalidad global relacionada con el tratamiento 4% Mortalidad por sepsis 2% Interrupción del tratamiento con bleomicina por toxicidad pulmonar 3,5% En 1991 se añadió G-CSF al protocolo; G-CSF 5 µg/kg días 7, 9-14, y 16-17
EP (Motzer RJ, et al. <i>J Clin Oncol</i> 1995;13:2700-04) N = 50	Etopósido 100 mg/m ² /d i.v. días 1-5 Cisplatino 20 mg/m ² /d i.v. días 1-5 Repetir el ciclo cada 21 días	Neutropenia (grado desconocido) el día 21 24%		Sepsis neutropénica 10% Náuseas/vómitos* 44% Tromboembolia 2% *Grado I-II toxicidad	Día 1-5— nivel 5	Retraso de una semana en la dosis antes del segundo ciclo 24% 10% de los pacientes hospitalizados con neutropenia febril

GENITOURINARIO: CÁNCER DE TESTÍCULO (REGÍMENES DE RESCATE)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
<p>Paclitaxel Gemcitabina (Hinton S, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2002;20:1859-63) N = 28</p>	<p>Paclitaxel 110 mg/m² i.v. durante 1 hora días 1, 8, 15 seguido de Gemcitabina 1000 mg/m² i.v. durante 30 minutos los días 1, 8, 15 Repetir el ciclo cada 28 días Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i> Nota: El estudio incluyó un paciente con cáncer de células germinales ováricas.</p>	<p>Leucopenia Grado III 59% Grado IV 7% Neutropenia Grado III 30% Grado IV 26%</p>	<p>Grado III 11%</p>	<p>Neutropenia febril (grado III) 4% Fiebre (grado III) 4% Oído interno/audición (grado III) 4% Fatiga (grado III) 7% Náuseas (grado III) 4% Vómitos (grado III) 4% Diarrea (grado III) 4% Prurito (grado III) 4% Trombocitopenia (grado III) 33% Disnea (grado III) 7% Arritmia ventricular (grado III) 4% Erupción/descamación (grado III) 4% Neuropatía— sensorial (grado III) 4%</p>	<p>Días 1, 8, 15 —nivel 3</p>	<p>Se permitió filgrastim en pacientes con RAN < 500 durante más de 5 días, neutropenia febril, o infecciones documentadas durante la neutropenia Ningún paciente interrumpió el tratamiento por toxicidad</p>
<p>Vinblastina Ifosfamida Cisplatino (VeIP) (Miller KD, et al. <i>J Clin Oncol</i> 1997;15:1427-31) N = 24</p>	<p>Vinblastina 0,11 mg/kg i.v. días 1, 2 Ifosfamida 1200 mg/m²/d i.v. días 1-5 (con uroprotección con mesna) Cisplatino 20 mg/m²/d i.v. días 1-5 Repetir el ciclo cada 21 días</p>				<p>Días 1-5— nivel 5</p>	<p>Datos de toxicidad notificados en 17 pacientes: 89% neutropenia febril que requirió antibióticos 59% requirió transfusión de eritrocitos 35% requirió transfusión de plaquetas 1 muerte por toxicidad del SNC relacionada con el tratamiento</p>
<p>VIP (PEI) (Nichols CR, et al. <i>J Clin Oncol</i> 1998;16:1287-93) N = 145</p>	<p>Etopósido o 75 mg/m²/d i.v. días 1-5 Ifosfamida 1200 mg/m²/d i.v. días 1-5 Cisplatino 20 mg/m²/d i.v. días 1-5 Mesna 120 mg/m² i.v. 15 minutos antes de ifosfamida, luego 1200 mg/m²/d i.v. días 1-5 en infusión continua Repetir el ciclo cada 21 días</p>	<p>Hematológica Grado III 28% Grado IV 60% Grado V 1%</p>		<p>Infección neutropénica* 6% Náuseas/vómitos* 9% Neurológica* 8% Respiratoria* 4% Hepática* 3% Renal* 5% Hemorragia cerebral* < 1%</p>	<p>Días 1-5— nivel 5</p>	<p>Mortalidad total relacionada con el tratamiento 3% En 1991 se añadió G-CSF al protocolo; dosis de G-CSF 2,5 µg/kg días 7-16</p>

*Toxicidad grado III-V

GENITOURINARIO: CÁNCER DE TESTÍCULO (REGÍMENES DE RESCATE)

(continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
<p>Carboplatino Etopósido (Bhatia S, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2000;18:3346-51) N = 65</p>	<p>Carboplatino 700 mg/m² i.v. durante 30 minutos días -6, -5, -4 Etopósido 750 mg/m² i.v. (sin diluir 20 mg/ml) durante 2 horas días -6, -5, -4 Apoyo con citoblastos 0 G-CSF 5 µg/kg/d empezando el día 0 hasta la recuperación hematológica (RAN ≥ 2000/mm³ x 2 días)</p>	<p>Mediana de días hasta RAN > 500 10 (hemo-citoblastos periféricos) 17 (médula ósea)</p>		<p>Neutropenia febril 51% Diarrea 29% Creatinina sérica > 2 mg/dl 9% Mediana del recuento de plaquetas > 20.000/mm³ 12 días (hemocitoblastos periféricos) 14 días (médula ósea) Mucositis 29%</p>	<p>Días -6, -5, -4 —nivel 5</p>	<p>Un paciente necesitó hemodiálisis No hubo mortalidad relacionada con el tratamiento</p>
<p>TIP (Motzer RJ, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2000; 18:2413-18) N=30</p>	<p>Paclitaxel 250 mg/m² i.v. en infusión de 24 h Cisplatino 20 mg/m² i.v. en 30 min días 2-6 Ifosfamida 1200 mg/m² i.v. en infusión de 4 h días 2-6 Uroprotección con mesna 400 mg/m² 30 minutos antes de ifosfamida y a las 4 y 8 horas los días 2-6 G-CSF los días 7 a 18 Repetir el ciclo cada 4 semanas</p>			<p>Toxicidad renal (grado IV) 6,6% Neurotoxicidad (grado III) 6,6% Náuseas (grado III) 3,3% Artralgias/mialgias (grado III) 6,6% Sepsis 53%</p>	<p>Días 1-6 — nivel 5</p>	<p>Requiere hospitalización, 53% pacientes presenta fiebre/sepsis en el nadir No hubo muertes por toxicidad Principal: toxicidad hematológica</p>

Genitourinario: Cáncer de testículo (regímenes de rescate)

GENITOURINARIO: CÁNCER DE TESTÍCULO (SEMINOMA)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Carboplatino (adyuvante estadio I) (Reiter WJ, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2001; 19:101-104)	Carboplatino 400 mg/m ² i.v. en infusión de 1 hora Repetir el ciclo cada 3-4 semanas x 2 ciclos	No neutropenia grado III-IV Neutropenia Grado II 2%			Nivel III	No toxicidades grado III-IV

N = 107

GENITOURINARIO: CÁNCER DE VEJIGA

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
CP (Dreicer R, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2000;18:1058–61) N = 52 (Fase II)	Paclitaxel 175 mg/m ² i.v. durante 3 horas día 1, seguido de Cisplatino 75 mg/m ² i.v. durante 1–2 horas día 1 después de paclitaxel Repetir el ciclo cada 21 días Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i>	Granulocitopenia Grado III–IV 52%	Grado III 9,6%	Neutropenia febril 1,9% Infección (no neutropénica) 9,6% Náuseas/vómitos 29% Neurosensorial 15,4% Neuromotora 11,5% Metabólica 17,3% Cardíaca 7,7% Pulmonar 3,8% Neuropsicológica/neuroclínica 7,7% Hepatotoxicidad 3,8%	Día 1— nivel 5	1 muerte por causa desconocida (tal vez relacionada con el tratamiento) 2 pacientes retirados del tratamiento debido a elevación de las cifras de creatinina sérica
Docetaxel Cisplatino (García del Muro X, et al. <i>Br J Cancer</i> 2002;86:326–30) N = 38	Docetaxel 75 mg/m ² i.v. durante 1 hora día 1 Cisplatino 75 mg/m ² i.v. durante 30–60 minutos día 1 Repetir el ciclo cada 21 días Se permitió lenograstim 263 µg/d durante 10 días en caso de granulocitopenia de grado IV con neutropenia febril en el ciclo anterior Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i>	Granulocitopenia Grado III 32% Grado IV 39%	Grado III 8%	Infección 19% Vómitos (grado III) 13% Diarrea 11% Fatiga (grado III) 34% Alopecia (grado III) 5% Neuropatía periférica (grado III) 5%	Día 1— nivel 5	1 muerte por sangrado gastrointestinal en un paciente no trombocitopénico
GC (von der Maase H, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2000;18:3068–77) N = 203	Gemcitabina 1000 mg/m ² i.v. días 1, 8, 15 Cisplatino 70 mg/m ² i.v. día 2 Repetir el ciclo cada 28 días	Neutropenia Grado III 41,2% Grado IV 29,9%	Grado III–IV 27%	Neutropenia febril 2% Sepsis neutropénica 1% Trombocitopenia 57% Náuseas/vómitos (grado III) 22% Alopecia (grado III) 10,5% Diarrea (grado III) 3% Hematuria (grado III) 4,5% Pulmonar 3%	Gemcitabina Días 1, 8, 15— nivel 2 Cisplatino Día 2— nivel 5	Mortalidad relacionada con la toxicidad del fármaco 1%

GENITOURINARIO: CÁNCER DE VEJIGA (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Gemcitabina (Stadler WM, et al. <i>J Clin Oncol</i> 1997;15:3394-98) N = 39 (Est. fases III)	Gemcitabina 1200 mg/m ² i.v. días 1, 8, 15 Repetir el ciclo cada 28 días	Neutropenia Grado III-IV 20%	Grado III 3%	Neutropenia febril 3% Trombocitopenia (grado III) 5% Náuseas/vómitos (grado III) 5% Fiebre (grado III) 3% Edema (grado III) 5% Trombosis venosa profunda (grado III) 3% Respiratoria 5% SNC (grado III) 3% Elevación de la fosfatasa alcalina (grado III) 3%	Día 1— nivel 2	Mortalidad por toxicidad 2,5% Se tuvo que disminuir u omitir el 15% de las dosis de gemcitabina debido a leucopenia o trombocitopenia
MVAC clásico (Sternberg CN, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2001;19:2638-46) N = 129	Metotrexato 30 mg/m ² /d i.v. días 1, 15, 22 Vinblastina 3 mg/m ² /d i.v. días 2, 15, 22 Doxorubicina 30 mg/m ² i.v. día 2 Cisplatino 70 mg/m ² i.v. día 2 Repetir el ciclo cada 28 días	Leucopenia Grado III 46% Grado IV 16%		Neutropenia febril 26% Trombocitopenia 17% Mucositis 17% Creatinina sérica (grado III) 3% Náuseas/vómitos 29% Neurotoxicidad (grado III) 2% Alopecia (grado III) 48%	Días 1, 15, 22— nivel 1 Día 2— nivel 5	Mortalidad 4%
Paclitaxel-Carboplatino-Gemcitabina (Hussain M, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2001;19:2527-33) N = 49	Paclitaxel 200 mg/m ² i.v. durante 3 horas, día 1, seguido de Carboplatino i.v., día 1, a dosis ajustada según la ecuación de Calvert hasta alcanzar un AUC de 5, seguido de Gemcitabina 800 mg/m ² i.v., días 1, 8 Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i>	Neutropenia Grado III 35,4% Grado IV 39,5%	Grado III 21% Grado IV 4,2%	Neutropenia febril 8,3% Infección (grado III) 23% Trombocitopenia 43,8% Linfopenia (grado III) 37,5% Neuropatía (grado III) 8,3% Diarrea (grado III) 4,2% Disnea (grado III) 4,2% Elevación de creatinina (grado III) 4,2%	Día 1— nivel 5 Día 8— nivel 2	2 pacientes requirieron G-CSF

GENITOURINARIO: CÁNCER DE VEJIGA (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Paclitaxel–Gemcitabina (Meluch AA, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2001;19:3018–24) N = 54	Paclitaxel 200 mg/m ² i.v. durante 1 hora el día 1 Gemcitabina 1000 mg/m ² i.v. durante 30 minutos los días 1, 8, y 15 Repetir el ciclo cada 21 días Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i>	Leucopenia Grado III 37% Grado IV 9%	Grado III 28%	Trombocitopenia (grado III) 13% Fatiga/astenia 11% Neuropatía periférica 11% Náuseas/vómitos 7% Artralgia/mialgia 6% Erupción cutánea 6% Reacción de hipersensibilidad 4% Neumonitis 2%	Día 1— nivel 3 Días 8, 15— nivel 2	Se observó neutropenia febril en el 19% de los pacientes, 11 requirieron hospitalización Ningún paciente sufrió hemorragias, pero el 4% requirió transfusión de plaquetas El 28% requirió transfusiones de eritrocitos y el 17% recibió eritropoyetina durante el estudio Muerte relacionada con el tratamiento en un paciente (2%)
PC (Vaughn DJ, et al. <i>J Clin Oncol</i> 1998;16:255–60) N = 33 (fase 1, n = 16; fase 2, n = 17)	Paclitaxel 225 mg/m ² durante 3 horas el día 1, seguido de Carboplatino i.v., día 1, a dosis ajustada según la ecuación de Calvert hasta alcanzar un AUC de 6 Repetir el ciclo cada 21 días Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i> Nota: este estudio tuvo un componente de fase 1 en que la dosis de paclitaxel se fue incrementando desde 150 mg/m ² a 225 mg/m ² .		Grado III 15% Grado IV 24%	Neutropenia febril 21% Sepsis neutropénica 3% Trombocitopenia 4% Náuseas/vómitos 9% Neuropatía (grado III) 21% Mucositis (grado IV) 3% Diarrea (grado IV) 3% Fatiga (grado III) 3%	Día 1— nivel 5	No hubo muertes relacionadas con el tratamiento La neuropatía mejora pero raramente se resuelve después de interrumpir el tratamiento Hospitalización con náuseas/vómitos 3% G-CSF administrado desde el día 2 hasta el RAN > 10.000/μl si había granulocitopenia o fiebre granulocitopénica limitantes de la dosis o si el paciente había recibido radioterapia pélvica previa o quimioterapia adyuvante

GINECOLÓGICO: CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Cisplatino (Bonomi P, et al. <i>J Clin Oncol</i> 1985;3:1079-85) N = 180	Cisplatino 100 mg/m ² i.v. día 1 Repetir ciclo cada 21 días	Leucopenia Grado III 6% Grado IV < 1%		Trombocitopenia 1% Nefrotoxicidad (SCr > 2,0 o BUN > 40) 14% Náuseas/vómitos* 74%-83% Pérdida de audición (clínica)* 12% Neurotoxicidad* 7% *Grado desconocido	Día 1— nivel 5	
Cisplatino 5-Fluorouracilo Radioterapia pélvica (Peters WA, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2000;18:1606-13) N = 127	Radioterapia 1,7 Gy/d los días 1-5 de cada semana, hasta un total de 29 fracciones (49,3 Gy) Cisplatino 70 mg/m ² i.v. durante dos horas el día 1 5-Fluorouracilo 1000 mg/m ² /d i.v. infusión continua los días 1-4 El 2º ciclo se inició el día 22, el 3º y 4º ciclos de quimioterapia se programaron después de completar la RT, para comenzar los días 43 y 64	Leucopenia Grado III 33% Grado IV 2,5% Granulocitopenia Grado III 19,6% Grado IV 9%	Grado III-IV 3,3%	Infección (grado III) 0,8% Diarrea 9,8% Náuseas (grado III) 14% Obstrucción del intestino delgado (grado IV) 1,6% Estomatitis 2,4% Vómitos 12,3%	Día 1— nivel 5 Días 2-4— nivel 2 Días de radioterapia: riesgo intermedio	
Cisplatino 5-Fluorouracilo Hidroxiurea (Rose PG, et al. <i>N Engl J Med</i> 1999;340:1144-53) N = 173	Cisplatino 50 mg/m ² i.v. los días 1, 29 5-Fluorouracilo 1000 mg/m ² /d i.v. infusión continua los días 1-4 y 29-32 Hidroxiurea 2000 mg/m ² PO 2x/sem dos horas antes de la radioterapia en las semanas 1-6 Radioterapia (ver artículo)	Leucopenia Grado III 41% Grado IV 5%		Trombocitopenia 4% Gastrointestinal 18% Genitourinaria 2% Cutánea 5% Neurológica 1% Cardiovascular (grado III) 2% Fatiga (grado III) 1% Dolor (grado III) 1% Pérdida de peso (grado III) 2%	Días 1 y 29 —nivel 5 Días 2-4, 30-32— nivel 2 Días sólo con hidroxiurea —nivel 1	La mediana de días de retraso en el tratamiento fue de 10 No hubo muertes por toxicidad

GINECOLÓGICO: CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Cisplatino Ifosfamida (Bloss JD, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2002;20:1832-37) N = 146	Cisplatino 50 mg/m ² i.v. el día 1 Ifosfamida 5000 mg/m ² i.v. infusión continua durante 24 horas el día 1 Mesna 6000 mg/m ² i.v. infusión continua durante 36 horas, comenzando el día 1 con ifosfamida Repetir el ciclo cada 21 días	Leucopenia Grado III 42% Grado IV 42% Neutropenia Grado III 25% Grado IV 56%	Grado III 21% Grado IV 1,4%	Sepsis (grado IV) < 1% Trombocitopenia 16% Náuseas/vómitos 15% Gastrointestinal 2% Neurotoxicidad central 10% Renal (grado III) 2% Pérdida de peso (grado III) 3%	Día 1— nivel 5	Ninguna muerte relacionada con el tratamiento
Cisplatino-Vinorelbina (Pignata S, et al. <i>J Clin Oncol</i> 1999;17:756-60) N = 50	Cisplatino 80 mg/m ² i.v. el día 1 Vinorelbina 25 mg/m ² i.v. los días 1, 8* Repetir el ciclo cada 21 días *Administrar vinorelbina inmediatamente después de cisplatino el día 1	Neutropenia Grado III* 52% Grado IV* 4% Leucopenia Grado III 24% Grado IV 0% *Por ciclo	Grado III 8% Grado IV 2%	Náuseas/vómitos (grado III) 6% Neuropatía periférica (grado III) 2% Alopecia (grado III) 4%	Día 1— nivel 5 Día 8— nivel 1	No hubo reducción de dosis, retraso o interrupción debido a toxicidad 50% (n = 25) de los pacientes (elegidos al azar) recibieron G-CSF; el resto de los pacientes sólo lo recibieron si presentaban neuropatía de grado IV (n = 1)
Cisplatino (semanal) y radioterapia (Keys HM, et al. <i>N Engl J Med</i> 1999;340:1154-61) N = 183	Cisplatino 40 mg/m ² i.v. cada semana durante XRT (sin exceder de 70 mg/semana) x 6 dosis máximo Radioterapia 1,8-2,0 Gy diarias, 5 días a la semana hasta un total de 45 Gy, seguida de braquiterapia local e hysterectomía	Leucopenia Grado III 18% Grado IV 3%		Gastrointestinal 14%	Nivel 4	El 35% de las pacientes tuvieron toxicidad de grado III-IV

GINECOLÓGICO: CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Mitomicina-C Cisplatino (Wagenaar HC, et al. <i>Eur J Cancer</i> 2001;37:1624–28)	Mitomicina-C 6 mg/m ² i.v. día 1, seguida de Cisplatino 50 mg/m ² i.v. durante 1 hora día 1 Repetir el ciclo cada 28 días	<u>Toxicidad OMS:</u> Leucopenia Grado III 6%	<u>Toxicidad OMS:</u> Hemoglobina Grado III 3%	<u>Toxicidad OMS:</u> Náuseas/vómitos 26% Diarrea (grado III) 6% Alergia (grado IV) 3% Alopecia (grado III) 3%	Día 1— nivel 5	
N = 33						
Paclitaxel–Cisplatino (Rose PG, et al. <i>J Clin Oncol</i> 1999;17:2676–80)	Paclitaxel 135 mg/m ² i.v. durante 24 horas el día 1, seguido de Cisplatino 75 mg/m ² i.v. el día 2 Repetir el ciclo cada 21 días Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación</i> <i>habituales</i>	Neutropenia Grado III 16% Grado IV 61% Leucopenia Grado III 32% Grado IV 32%	Grado III 23% Grado IV 2%	Neutropenia febril 28% Fiebre 5% Trombocitopenia 18% Neurológica 7% Cardiaca (grado IV) 7% Pulmonar 7% Deshidratación 2% Anomalías en electrolitos 7% Neumonía 2% Infección (grado IV) 2% Renal (grado III) 2% Náuseas/vómitos 32% Diarrea 7% Estomatitis 5%	Día 1— nivel 2 Día 2— nivel 5	Mortalidad por infección 5% Reducción de la dosis de paclitaxel por neutropenia en el 27% de los pacientes Reducción de la dosis de cisplatino por toxicidad en el 20% de los pacientes
N = 44						

GINECOLÓGICO: CÁNCER DE ENDOMETRIO

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Cisplatino Gemcitabina Radioterapia (Govea C, et al. ASCO 2003; Abs 1858/p462)	Cisplatino 40 mg/m ² seguido de: Gemcitabina 125 mg/m ² semanal durante 6 semanas coincidiendo con la RT (hasta 50 Gy) e histerectomía radical 4 semanas más tarde	Leucopenia Grado III 64% Neutropenia Grado III 20% Grado IV 4%				
N = 82						
Cisplatino Gemcitabina (Mahfouf H, et al. ASCO 2003; Abs 1900/p473)	Cisplatino 70 mg/m ² día 1 seguido de: Gemcitabina 1250 mg/m ² días 1-8 Repetir ciclo cada 21 días durante 6 ciclos	Neutropenia Grado III 1%	Grado III 3%	Trombocitopenia (grado III) 5% Astenia (grado III) 20%		
N = 57						
Doxorubicina (Aapro MS, et al. Ann Oncol 2003; 14:441-48)	Doxorubicina 60 mg/m ² día 1 Repetir el ciclo cada 28 días	<u>Criterios OMS</u> Leucopenia Grado III 17% Grado IV 13%		Infección 1% Trombocitopenia (grado III) 5% Alopecia 65% Náuseas/vómitos 12% Cardíaca 1% Nivel disminuido de consciencia 1%	Día 1-nivel 3	Suspensión del tratamiento después de 7 ciclos de quimioterapia (dosis acumulada de 420 mg/m ²) a pesar de la respuesta
N=82						
Doxorubicina Cisplatino (Aapro MS, et al. Ann Oncol 2003; 14: 441-48)	Doxorubicina 60 mg/m ² i.v. día 1 Cisplatino 50 mg/m ² i.v. día 1 Repetir el ciclo cada 28 días	<u>Criterios OMS</u> Leucopenia Grado III 45% Grado IV 11%		Infección 2% Trombocitopenia 13% Alopecia 72% Náuseas/vómitos 36% Oral 6% Cardíaco 1%	Día 1-nivel 5	Un paciente murió de neumonía 2 semanas después de empezar el primer ciclo. Doxorubicina fue suspendida después de 7 ciclos de quimioterapia (dosis acumulada de 420 mg/m ²) a pesar de la respuesta
N=83						

GINECOLÓGICO: CÁNCER DE ENDOMETRIO (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Paclitaxel (Lincoln S, et al. Gynecol Oncol 2003; 88: 277-81) N=48	Paclitaxel 200 mg/m ² durante 3 horas el día 1* Repetir el ciclo cada 21 días Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, Pautas de premedicación habituales *Pacientes con radiación pélvica previa recibirán 175 mg/m ² durante 3 horas día 1	<u>Criterios GOG</u> Leucopenia Grado III 31% Grado IV 8% Neutropenia Grado III 27% Grado IV 31%	Grado I 29% Grado II 21% Grado III 2%	Mucositis (grado III) 2% Trombocitopenia 4% Gastrointestinal (otros) 4% Renal (grado III) 2% Neurotoxicidad 10% Mialgia/artralgia (grado III) 2%	Día-nivel 2	19 pacientes requirieron reducción de dosis y 3 pacientes requirieron retraso del tratamiento debido a toxicidad Hubo una muerte relacionada con el tratamiento (trombocitopenia y fiebre neutropénica)
Carboplatino (Van Wijk FH, Eur J Cancer 2003;39:78-85) N=64	Carboplatino 400 mg/m ² día 1 cada 4 semanas en 1ª línea de tratamiento Carboplatino 300 mg/m ² día 1 cada 4 semanas en 2ª línea de tratamiento	Leucopenia Grado III 9,4%		Náuseas/vómitos (grado III) 21%		
Doxorubicina Cisplatino Paclitaxel GOG-177 (Fleming GF, et al. ASCO Annual Meeting 2002; abs. 807) N=133	Doxorubicina 45 mg/m ² día 1 Cisplatino 50 mg/m ² día 1 Paclitaxel 160 mg/m ² día 2 durante 3 horas Usp G-CSF Repetir el ciclo cada 21 días	Neutropenia Grado IV 36%		Neuropatía (grado III) 12%		5 pacientes desarrollaron insuficiencia cardiaca congestiva

GINECOLÓGICO: CÁNCER DE OVARIO

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Carboplatino (ICON 3, Lancet: 2002;360:505-5) N=943	Carboplatino, dosis calculada según ecuación de Calvert AUC: 5 o 6 i.v. día 1* Repetir el ciclo cada 21 días *AUC 5 se usa si se ha determinado GFR por radio isótopo o por orina de 24 horas. *AUC 6 se usa si la determinación de GFR se realiza con la fórmula de Cockcroft-Gault	Hematológica Grado III-IV 32%		Fiebre que ha requerido antibióticos 3% Hematológico (sobre todo trombocitopenia) 32% Náuseas/vómitos 9% Otras (ototoxicidad, toxicidad renal, toxicidad cardiaca y estomatitis) 4%	Día 1— nivel 4	
Carboplatino–Paclitaxel (Neijt JP, et al. <i>Semin Oncol</i> 1997;24:S15:36–39) N = 71	Paclitaxel 175 mg/m ² i.v. durante 3 horas, día 1, seguido de Carboplatino i.v., día 1, a dosis calculada según la ecuación de Calvert hasta alcanzar un AUC de 5 Repetir el ciclo cada 21 días Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i>	Neutropenia Grado III 31% Grado IV 45%		Náuseas/vómitos (grado III) 16% Neurotoxicidad (grado III) 1% Trombocitopenia 4%	Día 1— nivel 5	Interrupción del tratamiento debido a toxicidad en el 12% de los pacientes
Cisplatino (Muggia FM, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2000;18:106–115) N = 200	Cisplatino 100 mg/m ² i.v. día 1 Repetir el ciclo cada 21 días	Neutropenia Grado III 36% Grado IV 12%	Grado I 20% Grado II 43% Grado III 11% Grado IV < 1%	Fiebre < 1% Trombocitopenia 4% Gastrointestinal 33% Renal 4% Neurológica 11% Cardiovascular 2%	Día 1— nivel 2 Día 2— nivel 5	Mortalidad por toxicidad 1%
Cisplatino + Paclitaxel (Markman M, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2001;19:1001–07) N = 227	Paclitaxel 135 mg/m ² i.v. infusión continua durante 24 horas el día 1, seguido de Cisplatino 75 mg/m ² i.v. día 2 Repetir el ciclo cada 21 días Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i>	Neutropenia Grado III 49% Grado IV 13%		Infección 2% Fiebre 2% Trombocitopenia 3% Otra toxicidad hematológica 88% Gastrointestinal 17% Cardiovascular 3% Neurológica 9% Metabólica 2% Aclaramiento de creatinina 2% Reacción alérgica 2% Fatiga (grado III) 1%		

GINECOLÓGICO: CÁNCER DE OVARIO (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Docetaxel Carboplatino (Vasey PA, et al. <i>Br J Cancer</i> 2001;84:170-78)	Docetaxel 75 mg/m ² i.v. durante 1 hora día 1, seguido de Carboplatino i.v., día 1, AUC de 5 (vía CrEDTA) o AUC de 6 (si CrCl calculado según la fórmula de Cockcroft y Gault) Repetir el ciclo cada 21 días	Neutropenia Grado III 9% Grado IV 77% Leucopenia Grado III 59% Grado IV 5%	Grado III-IV 14%	Neutropenia febril (grado IV) 3% Neutropenia > 7 días (grado IV) 14% Trombocitopenia 14% Náuseas (grado III) 5% Vómitos (grado III) 5% Fatiga (grado III) 5%	Día 1— nivel 5	Reducción de la dosis debida a neutropenia febril 6%
N = 139 (22 pacientes con la dosis recomendada)	Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i>					
Gemcitabina Cisplatino (Nagourney RA, et al. <i>Gynecol Oncol</i> 2003; 88:35-39)	Cisplatino 30 mg/m ² /d i.v. día 1, 8 seguido de: Gemcitabina 750 mg/m ² /d, i.v. días 1, 8 o Gemcitabina 600 mg/m ² /d i.v., días 1, 8 si se dieron 2 o más regímenes previos de Q Repetir el ciclo cada 21 días	Leucopenia Grado III 37% Grado IV 7% Neutropenia Grado III 52% Grado IV 30%	Grado III 19%	Trombocitopenia 97% Náuseas/vómitos (grado III) 15% Neuropatía periférica (grado III) 4% Alopecia (grado IV) 11% Fatiga (grado III) 4%	Días 1 y 8— nivel 5	La gemcitabina del día 15 fue omitida debido a mielosupresión después de los primeros 4 pacientes
N=27	Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i> .					

GINECOLÓGICO: CÁNCER DE OVARIO (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Doxorubicina liposomal (Gordon AN, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2001;19:3312-22) N = 239	Doxorubicina liposomal peglada 50 mg/m ² i.v. durante 1 hora el día 1 Repetir el ciclo cada 28 días	Neutropenia 12% Leucopenia 10%	Grado I-II 3% Grado III-IV 5%	Trombocitopenia 1% Alopecia 1% Eritrodisestesia palmar-plantar (EPP) 23% Estomatitis 8%	Día 1— nivel 3	En el 57% de las pacientes la dosis de doxorubicina liposomal peglada tuvo que ser retrasada, interrumpida o reducida (principalmente por EPP) En el 4% de las pacientes se presentó EPP que llevó a la interrupción del tratamiento En el 4,6% de las pacientes se añadieron a la terapia factores de crecimiento Se añadió eritropoyetina a la terapia en el 6% de las pacientes El 18% de las pacientes se retiró del estudio debido a acontecimientos adversos
Paclitaxel (Trimble EL, et al. <i>J Clin Oncol</i> 1993;11:2405-10) N = 917	Paclitaxel 135 mg/m ² i.v. durante 3 o 24 horas, día 1 Repetir el ciclo cada 21 días Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i>	Leucopenia Grado III-IV 78%		Fiebre neutropénica 33% Infección 12% Cardiaca 2% Trombocitopenia 8% Vómitos 7% Mucositis 1% Neurológica 2%	Día 1— nivel 2	Reducción de la dosis 12% Retraso del ciclo en más de 1 semana 29% Muerte 2%

GINECOLÓGICO: CÁNCER DE OVARIO (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Topotecán (Bookman MA, et al. <i>J Clin Oncol</i> 1998;16:3345-52) N = 139	Topotecán 1,55 mg/m ² /d i.v. durante 30 min, días 1-5 Repetir el ciclo cada 21 días	Grado III 15% Grado IV 82%	Grado III 41% Grado IV 7%	Fiebre neutropénica 18% (se administró G-CSF después de estos efectos adversos) Sepsis 9% Náuseas 7% Vómitos 4% Fatiga 5% Trombocitopenia 52% Hemorragia grave < 1%	Días 1-5— nivel 2	Reducción de la dosis en el 8% de las tandas Más de una semana de retraso en el 7% de los ciclos Transfusión 22% de las tandas Abandono debido a toxicidad 4% de las pacientes
Topotecán (Markman M, et al. <i>Gynecol Oncol</i> 2000; 79:116-19) N=29	Topotecán 1,5 mg/m ² /d i.v. días 1-3 Repetir el ciclo cada 21 días	Neutropenia Grado IV 24%		Fiebre neutropénica 10% Trombocitopenia (grado III) 10%	Días 1-3 nivel 2	4 pacientes precisaron transfusión de concentrado de eritrocitos 3 pacientes precisaron administración de G-CSF 28% de pacientes precisaron reducción de dosis debido a toxicidad
Paclitaxel Carboplatino Gemcitabina Grupo AGO (Schmalfeldt B, et al. <i>Proc ASCO</i> 2003; 22:449 [Abs 1806]) N = 55	Paclitaxel 175 mg/m ² i.v. durante 3 horas día 1 Carboplatino AUC: 5 i.v. día 1 Gemcitabina 800 mg/m ² i.v. días 1 y 8 Repetir el ciclo cada 21 días por 6 ciclos	Leucopenia Grado III 31,4% Grado IV 3,4% Neutropenia febril Grado III 0,4%	Grado III 3,8%	Trombocitopenia Grado III 11,8% Grado IV 1,5% Estreñimiento (grado III) 6% Diarrea (grado III) 6% SNC/depresión (grado III) 8% (grado IV) 2% Disnea (grado III) 8%		No se permite el uso de G-CSF

GINECOLÓGICO: CÁNCER DE OVARIO (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Caelix* Gemcitabina (DAgostino G, et al. <i>Br J Cancer</i> 2003; 89(7):1180-4) N=67 *Caelix: Doxorubicina liposomal pegilada	Caelix 30 mg/m ² i.v. día 1 durante 1 hora seguido de: Gemcitabina 1000 mg/m ² durante 30 minutos días 1 y 8. Repetir el ciclo cada 21 días	Grado III-IV 35,6%		Trombosis (grado III) 4% Infección (grado III) 3,6% Eritodisestesia palmo-plantar (PPE) Grado I-II 34% Grado III 10%		
Gemcitabina Paclitaxel (García AA, et al. <i>Gynecol Oncol</i> 2004; 99:493-8) N=35	Gemcitabina 1000 mg/m ² i.v. días 1, 8 y 15, seguido de Paclitaxel 80 mg/m ² i.v. días 1, 8 y 15 Repetir el ciclo cada 28 días	Neutropenia Grado III-IV 48,5%	Grado III 8,5%	Trombocitopenia (grado III) 20% Náuseas/vómitos 14% Astenia 34%		
Paclitaxel Platino (ICON 4/AGO-OVAR-2.2. <i>Lancet</i> 2003; 361: 2099-106) N=392	Paclitaxel 175-185 mg/m ² i.v. durante 3 horas día 1, más Carboplatino AUC: 6 i.v. o Cisplatino 50-75 mg/m ² i.v. día 1 Repetir el ciclo cada 21 días	(Sin especificar) Grado II-IV 29%		Neurológica (grado II-IV) 20% Infección 17% Renal 8% Mucositis (grado II-III) 7% Náuseas/vómitos (grado II-IV) 35% Alopecia (grado II-IV) 86%		Modificación o interrupción del tratamiento debido a toxicidad renal

GINECOLÓGICO: SARCOMA UTERINO

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Gemcitabina Docetaxel (Hensley ML, et al <i>J Clin Oncol</i> 2002; 20:2824-31) N=34	Gemcitabina 900 mg/m ² /d i.v. en 90 minutos días 1 y 8 (675 mg/m ² /día si existe RT previa, seguido de Docetaxel 100 mg/m ² i.v. en 1 hora, día 8 (75 mg/m ² si hay RT previa) Premedicación con dexametasona 8 mg PO dos veces al día durante 3 días comenzando el día previo a docetaxel G-CSF a 150 µg/m ² /d días 9-15 Repetir el ciclo cada 21 días con un máximo de 6 ciclos	Neutropenia Grado III 15% Grado IV 6%	Grado III 12% Grado IV 3%	Fiebre neutropénica (grado IV) 6% Trombocitopenia 29% Disnea 21% Diarrea 12% Fatiga (grado III) 21% Neuropatía sensorial (grado III) 6% Reacción alérgica (grado III) 3% Trombosis venosa (grado IV) 3%	Día 1— nivel 2 Día 8— nivel 3	2 pacientes salieron del estudio por toxicidad (1 por toxicidad neurológica y 1 pulmonar)
Ifosfamida (Sutton G, et al. <i>Gynecol Oncol</i> 2000;79:147-153) N = 102	Ifosfamida 1500 mg/m ² /d i.v. días 1-5 Uroprotección con mesna a dosis equivalentes a las de ifosfamida en infusión continua i.v. Repetir el ciclo cada 21 días	Neutropenia Grado III 28% Grado IV 31% Granulocitopenia Grado III 8% Grado IV 28%	Grado II 9% Grado III 7% Grado IV 1%	Trombocitopenia 5% Náuseas/vómitos (grado III) 4% Otra toxicidad gastrointestinal (grado IV) 1% Elevación de creatinina (grado III) 2% Neurológica—central (grado III) 19% Neurológica—periférica (grado IV) 1% Hematuria (grado III) 1%	Días 1-5— nivel 3	Muertes por toxicidad 5%

GINECOLÓGICO: VULVAR

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Bleomicina CCNU Metotrexato (Wagenaar HC, et al. <i>Gynecol Oncol</i> 2001;81:348-54) N = 25	Bleomicina 5 mg/d i.m. días 1-5 durante la primera semana y días 1, 4 durante las 5 semanas siguientes CCNU 40 mg/d PO días 5-7 Metotrexato 15 mg/d PO días 1, 4 durante la primera semana y día 1 durante las 5 semanas siguientes Repetir el ciclo de seis semanas cada 49 días Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i>	<u>Toxicidad OMS:</u> WBC Grado III 4% Grado IV 4%	<u>Toxicidad OMS:</u> Hemoglobina 24%	<u>Toxicidad OMS:</u> Neutropenia febril (grado III) 4% Infección (grado III) 4% Mucositis 12% Pulmonar (grado IV) 4% Alopecia (grado III) 8% Neurotoxicidad, nivel de consciencia (grado III) 4% Trombocitopenia 12%	Días 1-4— nivel 1 Días 5-7— nivel 4	2 muertes por toxicidad (1 infección, 1 pulmonar)

Ginecológico: Vulvar

LEUCEMIA: LINFÁTICA CRÓNICA

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Alemtuzumab (Keating MJ, <i>Blood</i> 2002; 99:3554-61) N = 93	Alemtuzumab: 30 mg i.v. durante 2 horas 3 veces a la semana (iniciar la dosis a 3 mg/d i.v.; si se tolera [toxicidad relacionada con la infusión < grado 2] aumentar a 10 mg). Si se tolera la dosis de 10 mg, se puede instaurar la dosis de mantenimiento de 30 mg. Mantener con 30 mg 3x/semana hasta 12 semanas Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i> Nota: Se recomienda la profilaxis frente a la infección por <i>Pneumocystis carinii</i> y herpesvirus, debiendo continuarse durante 2 meses después de completar el tratamiento con alemtuzumab, o hasta que CD4+ sea ≥ 200 células/ml	Neutropenia Grado III-IV 18%	Grado III-IV 38%	Sepsis 30% Fiebre 19% Trombocitopenia 50% Fatiga 5% Escalofríos 16% Hipotensión 5% Bronquitis/neumonitis 13% Neumonía 10% Urticaria 5% Disnea 9% Reactivación infección por CMV (10%)	Nivel 1	Se requiere un aumento gradual hasta la dosis de mantenimiento recomendada al iniciar el tratamiento y después de interrumpir el mismo durante 7 días o más La toxicidad hematológica es frecuente (seguir las guías de modificación de dosis que facilita el fabricante)
2-CdA + P (Robak T, et al. <i>Blood</i> 2000;96:2723-29) N = 126	Cladribina 0,12 mg/kg/d i.v. durante 2 horas días 1-5 Prednisona 30 mg/m ² /d PO días 1-5 Repetir el ciclo cada 28 días durante 3 tandas	Neutropenia Grado III-IV 9%	Grado III-IV 2%	Fiebre de causa desconocida/infección* 56% Trombocitopenia 9% Anemia hemolítica autoinmune* 6% Hepática* 6% Náuseas/vómitos* 2% Diarrea* 2% SNC 2% Eosinofilia* 9% Neuropatía* 2% Reacción cutánea* 6% *Grado desconocido	Días 1-5— nivel 1	Muertes relacionadas con anemia hemolítica autoinmune en el 3% de los pacientes Reactivación del herpes zóster en el 21% de los pacientes; infecciones por herpes simple en el 11% de los pacientes Infección de las vías respiratorias altas o neumonía en el 30% de los pacientes
C & P (Raphael B, et al. <i>J Clin Oncol</i> 1991;9:770-76) N = 60	Clorambucilo 30 mg/m ² PO día 1 Prednisona 80 mg/d PO días 1-5 Repetir el ciclo cada 14 días	Hematológica* 25% *Grave/potencialmente mortal		Infección* 7% Fiebre** 2% Vómitos** 3% *Grave/potencialmente mortal **Grave	Día 1— nivel 1	Mortalidad por infección 2%

LEUCEMIA: LINFÁTICA CRÓNICA (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Clorambucilo (Dighiero G, et al. <i>N Engl J Med</i> 1998;338:1506-14) N = 301	Clorambucilo 0,1 mg/kg/d PO diario				Diario— nivel 1	66 neoplasias secundarias en los grupos de clorambucilo durante 72 meses 48 neoplasias secundarias en los grupos de observación durante 67 meses
Clorambucilo Prednisona (Dighiero G, et al. <i>N Engl J Med</i> 1998;338:1506-14) N = 460	Clorambucilo 0,3 mg/kg/d PO días 1-5 Prednisona 40 mg/m ² PO días 1-5 Repetir el ciclo cada 28 días				Días 1-5— nivel 1	Mortalidad por infección 7,3% Mortalidad por hemorragia 5,5%
Cladribina (Robak T, et al. <i>Leuk Lymphoma</i> 1996;22:509-14) N = 110	Cladribina 0,12 mg/kg/d i.v. infusión continua días 1-5 Repetir el ciclo cada 28 días	Grado III-IV 9,1%			Días 1-5— nivel 1	

*Grado desconocido

LEUCEMIA: LINFÁTICA CRÓNICA (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
<p>Ciclofosfamida Fludarabina (O'Brien SM, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2001;19:1414-20)</p> <p>N = 128 (estudio de determinación de dosis; 91 pacientes con dosis de 300 mg/m²)</p>	<p>Ciclofosfamida 300 mg/m²/d i.v. durante 1 hora días 1-3 Fludarabina 30 mg/m²/d i.v. durante 30 minutos días 1-3 Repetir el ciclo cada 4-6 semanas</p> <p>Nota: Se recomienda la profilaxis con trimetoprima/sulfametoxazol en pacientes que durante el tratamiento reciben corticosteroides por cualquier motivo.</p>	<p>Neutropenia* Grado III 75% Grado IV 48%</p> <p>*Se ha notificado toxicidad con la dosis de 300 mg/m² (n = 91)</p>		<p>Fiebre/infección* 40% Trombocitopenia* 19% Fatiga/Dolores* 2% Náuseas/vómitos* 6% Erupción* 2%</p> <p>*Toxicidades notificadas con la dosis de 300 mg/m² (n = 91)</p>	<p>Días 1-3— nivel 3</p>	<p>Neumonía o sepsis documentadas en el 25% de los pacientes durante el tratamiento Fiebre de origen desconocido, a menudo asociada a neutropenia y que requirió hospitalización en el 25% de los pacientes Se notificaron 6 infecciones atípicas: 1 neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i> 1 bronquitis criptocócica, 1 meningitis criptocócica, 1 sepsis por <i>Vibrio</i> 1 Strongiloides, 1 citomegalovirus Herpes zóster en el 5% de los pacientes El 8% de los pacientes desarrolló reactivación del herpes simple El 29% de los pacientes con la dosis de 300 mg/m² requirió una reducción de la dosis de ciclofosfamida Se administró profilaxis con ondansetrón en todos los pacientes; no obstante, en un 40% hubo que administrar otros compuestos orales por náuseas leves (las náuseas y vómitos se iniciaron generalmente el día 3, y continuaron hasta el día 4 o 5) El 25% de los pacientes no completó las 6 tandas de quimioterapia planificadas debido a mielosupresión acumulativa</p>

LEUCEMIA: LINFÁTICA CRÓNICA (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Fludarabina (Keating MJ, et al. <i>Blood</i> 1989;74:19-25) N = 68	Fludarabina 25-30 mg/m ² /d i.v. días 1-5* Repetir ciclo cada 28 días *Estudio fase I/II, 2 intensidades de dosis	Neutropenia Grado IV 56% (de los ciclos)		Fiebre de causa desconocida/infección menor 13% Neumonía ± septicemia 9% Trombocitopenia* 25% Náuseas* 3% Estomatitis* 2% Diarrea* 2% Neuropatía* 4%	Días 1-5— nivel 1	Mortalidad por infección 3%
Rituximab (Huhn D, et al. <i>Blood</i> 2001;98:1326-31) N = 30	Rituximab 375 mg/m ² i.v. cada semana durante 4 semanas Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i>		Grado III 3,4%	*Grado desconocido Infección 17,1% Hipotensión (grado III) 3,4% Hipertensión (grado III) 6,8% Síntomas seudogripales (grado III) 13,8% Función hepática anormal (grado III) 6,8% Dolor óseo (grado III) 3,4% Pulmonar (grado III) 6,8% Piel (grado III) 3,4% (grado IV) (zóster) 3,4%	Nivel 1	Debido a una complicación mortal relacionada con el tratamiento, se fraccionó en la semana 1 la dosis de 375 mg/m ² Los pacientes recibieron 50 mg el día 1, 150 mg el día 2, y el resto de la dosis el día 3 1 paciente murió por aspergilosis pulmonar tardía
Fludarabina+Rituximab (Byrd JC, et al. 2003; 101: 6-14) N = 104	Fludarabina 25 mg /m ² días 1-5 Cada 28 días. 6 ciclos Rituximab 375 mg/m ² i.v. cada semana x 4 semanas RAMA A: se administra al final del tratamiento RAMA B: 375 mg/mm ² los días 1 y 4 del primer ciclo y en el día 1 de los ciclos 2 a 6.	Grado IV RAMA A 28% RAMA B 43%		Trombocitopenia (grado IV) 6%		

LEUCEMIA: LINFOBLÁSTICA AGUDA, ADULTO

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
CALGB 9251 (Lee EJ, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2001;19:4014-22) N = 54	<u>Ciclo 1</u> Ciclofosfamida 200 mg/m ² /d i.v. días 1-5 Prednisona 60 mg/m ² /d PO días 1-7	Neutropenia Grado III 1% Grado IV 93%		Infección (grado III) 57% (grado IV) 14% (grado V) 8% Trombocitopenia (grado IV) 85% Diarrea 13% Estomatitis 66% Esofagitis 36%	Días 1-5— nivel 3	79% de los pacientes < 50 años de edad recibieron 6 o 7 ciclos de tratamiento, frente a sólo el 32% de los pacientes > 50 años. El tratamiento se asoció con tasas más altas de muerte (9% frente a 21%), progresión de enfermedad (3% frente a 32%) y toxicidad (9% frente a 16%) en pacientes mayores
	<u>Ciclo 2, 4, 6</u> Ifosfamida 800 mg/m ² /d i.v. durante 1 hora días 1-5 Mesna 200 mg/m ² /d i.v. a las 0, 4, y 8 horas después de ifosfamida Metotrexato 150 mg/m ² i.v. durante 30 minutos día 1, seguido de metotrexato 1350 mg/m ² i.v. durante 23,5 horas (dosis total 1500 mg/m ²) día 1 Leucovorina 50 mg/m ² i.v., empezando 36 horas después de iniciar metotrexato, luego 15 mg/m ² q6h hasta que metotrexato < 10 ⁻⁸ M Vincristina 2 mg i.v. día 1 Citarabina 150 mg/m ² /d i.v. infusión continua los días 4, 5 Etopósido 80 mg/m ² /d i.v. días 4, 5 Dexametasona 10 mg/m ² /d PO días 1-5			Anorexia 44% Bilirrubina 26% Transaminasa 22% Renal 9% Malestar 42% Motora 28% Cortical 14% Otra toxicidad neurológica 10%	Día 1— nivel 5 Días 2, 3— nivel 3 Días 4, 5— nivel 4	7% de los pacientes murió por toxicidad del tratamiento entre el día 3 y el día 105 6 pacientes murieron por complicaciones relacionadas con la infección Se observó toxicidad neurológica grave en el 14% de pacientes. En 5 pacientes la toxicidad fue mielitis transversa, que fue progresiva y debilitante. En 2 pacientes la toxicidad fue neuropatía periférica grave. En 3 pacientes la toxicidad fue fundamentalmente de tipo central
	<u>Tratamiento intratecal</u> Metotrexato 15 mg el día 1 y el día 5 Citarabina 40 mg el día 1 y el día 5 Hidrocortisona 50 mg el día 1 y el día 5 Los ciclos 1-7 se administran a intervalos de 21 días					
	(continúa)					

LEUCEMIA: LINFOBLÁSTICA AGUDA, ADULTO (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
CALGB 9251 (Lee EJ, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2001;19:4014-22) N = 54	<p><u>Ciclos 3, 5, y 7</u> Ciclofosfamida 200 mg/m²/d i.v. días 1-5 Metotrexato 150 mg/m² i.v. durante 30 minutos día 1, seguido de metotrexato 1350 mg/m² i.v. durante 23,5 horas (dosis total 1500 mg/m²) día 1 Leucovorina 50 mg/m² i.v., empezando 36 horas después de iniciar metotrexato, luego 15 mg/m² q6h antes que metotrexato < 10⁻⁸M Vincristina 2 mg i.v. día 1 Doxorubicina 25 mg/m²/d i.v. días 4, 5 Dexametasona 10 mg/m²/d PO días 1-5</p> <p><u>Tratamiento intratecal</u> Metotrexato 15 mg día 1 Citarabina 40 mg día 1 Hidro cortisona 50 mg el día 1 y el día 5</p> <p><u>Irradiación craneal</u> <u>(ver sección de consecuencias)</u> 24 Gy administrados en 12 fracciones</p> <p>Los ciclos 1-7 se administraron a intervalos de 21 días</p>				Día 1— nivel 5 Días 2, 3— nivel 3 Días 4, 5— nivel 4	<p>Nota: En el régimen inicial, el tratamiento intratecal se administró el día 1 y el día 5 de los ciclos 2-7. Debido a la elevada incidencia de neurotoxicidad con este régimen, se hizo una modificación posterior administrando sólo una inyección IT, después de los ciclos 2 a 7 (total de 6 dosis). La irradiación craneal se reserva para los pacientes con enfermedad medular o del SNC. En este caso, la irradiación se inicia después de completar la quimioterapia.</p>

LEUCEMIA: LINFOBLÁSTICA AGUDA, ADULTO (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
<p>HD MTX–Ara-C (Kantarjian HM, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2000;18:547–61)</p> <p>N = 204</p>	<p>Metotrexato 200 mg/m² i.v. durante 2 horas día 1, seguido de Metotrexato 800 mg/m² i.v. durante 24 horas día 1 Leucovorina cálcica 15 mg PO cada 6 horas x 8 dosis comenzando 24 horas después de completar la infusión de MTX —la dosis se ajusta en función de la dosis de MTX Citarabina 3000 mg/m² i.v. durante 2 horas cada 12 horas los días 2 y 3 (4 dosis total) Metilprednisolona 50 mg i.v. dos veces al día días 1–3 G-CSF 5 µg/kg s.c. dos veces al día comenzando el día 4 hasta la recuperación del recuento absoluto de neutrófilos El ciclo se repite cuando RAN > 3x10⁹/l y plaquetas > 60x10⁹/l (aproximadamente 3–4 semanas)</p> <p>Notas: Hyper–CVAD se alterna con HD MTX–Ara-C durante un total de 8 ciclos. Junto con la citarabina, se administran sistemáticamente corticosteroides en colirio. Consultar el texto para la profilaxis del SNC y terapia de mantenimiento. Consultar el texto para la modificación de la dosis de MTX y Ara-C en pacientes con disfunción renal.</p>			<p>Sepsis 11% Neumonía 5% Infecciones fúngicas < 1% Fiebre de origen desconocido 23% Erupción 5% Mucositis 5% Neurotoxicidad 5% Erupción y descamación de palmas/pies 3% Diarrea 1% Fiebre asociada a citarabina 6% Nefrotoxicidad (reversible) 1,5% Neurotoxicidad por citarabina 2%</p>	<p>Día 1— nivel 4 Días 2, 3— nivel 5</p>	<p>Hospitalización por acontecimientos adversos en el 42% de las tandas Reducción del 25% de la dosis de MTX en el 18% de pacientes, del 50% en el 15% y del 75% en el 3% La mediana del tiempo hasta la recuperación y administración de la tanda siguiente fue de 22 días</p>

LEUCEMIA: LINFOBLÁSTICA AGUDA, ADULTO (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Hyper-CVAD (Kantarjian HM, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2000;18:547-61) N = 204	Ciclofosfamida 300 mg/m ² i.v. durante 3 horas cada 12 horas días 1-3 (total 6 dosis) Mesna 600 mg/m ² /d infusión i.v. continua días 1-3—continuar hasta 6 horas después de la última dosis de ciclofosfamida Vincristina 2 mg i.v. días 4, 11 Doxorubicina 50 mg/m ² i.v. día 4 Dexametasona 40 mg PO cada día días 1-4 y días 11-14 G-CSF 5 µg/kg s.c. 2 veces al día comenzando 24 horas después de completar la quimioterapia y continuando hasta la recuperación del RAN Ciclos alternos de Hyper-CVAD con HD MTX-Ara-C cada 3-4 semanas (cuando el recuento leucocitario > 3x10 ⁹ /l y el recuento de plaquetas > 60x10 ⁹ /l) Notas: Se utilizó sistemáticamente profilaxis con antivirales, antibacterianos y antifúngicos Consultar el texto de la referencia para profilaxis de SNC y tratamiento de mantenimiento	Tiempo hasta que los granulocitos > 1x10 ⁹ /l: 18 días después del primer ciclo		<u>Inducción</u> Mucositis moderada-grave 6% Diarrea moderada-grave 3% Coagulación intravascular diseminada que requirió tratamiento 2% <u>Consolidación</u> Neurotoxicidad 8% Dolor óseo inducido por G-CSF 5%	Día 1-3— nivel 3 Día 4— nivel 3 Día 11— nivel 1	<u>Inducción</u> Hospitalización 63% Infecciones documentadas: Neumonía 22% Sepsis 15% Infección fúngica 4% Otras infecciones menores 14% Fiebre de origen desconocido 45% Mediana del tiempo hasta la recuperación de los granulocitos 18 días <u>Consolidación</u> Hospitalización 18% Infecciones documentadas: Neumonía 2% Sepsis 3% Otras infecciones menores 5% Fiebre de origen desconocido 8% Mediana del tiempo hasta la recuperación de granulocitos 20 días

LEUCEMIA: LINFOBLÁSTICA AGUDA, ADULTO (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Régimen de Larson (Larson RA, et al. <i>Blood</i> 1998;92:1556-64) N = 198 (102 con G-CSF y 96 sin G-CSF)	<u>Tanda I: Inducción (4 semanas)</u> Ciclofosfamida 1200 mg/m ² i.v. día 1* Daunorubicina 45 mg/m ² /d i.v. días 1-3* Vincristina 2 mg i.v. días 1, 8, 15 y 22 Prednisona 60 mg/m ² /d PO días 1-21* L-Asparaginasa (<i>E. coli</i>) 6000 IU/m ² s.c./i.m. días 5, 8, 11, 15, 18, 22 G-CSF 5 µg/kg/d s.c., comenzando el día 4 y continuando hasta RAN ≥ 1000/ml en 2 días consecutivos > 24 horas de separación *En pacientes de 60 años y mayores, reducir a las dosis siguientes: Ciclofosfamida 800 mg/m ² i.v. día 1 Daunorubicina 30 mg/m ² i.v. días 1, 2, 3 Prednisona 60 mg/m ² /d PO días 1-7 <u>Tanda IIA: Intensificación precoz</u> (4 semanas; repetir una vez para la tanda IIB) Metotrexato intratecal 15 mg día 1 Ciclofosfamida 1000 mg/m ² i.v. día 1 6-Mercaptopurina 60 mg/m ² /d PO días 1-14 Citarabina 75 mg/m ² /d s.c. días 1-4; 8-11 Vincristina 2 mg i.v. días 15, 22 L-Asparaginasa (<i>E. coli</i>) 6000 IU/m ² s.c./i.m. días 15, 18, 22, 25 G-CSF 5 µg/kg/d s.c., comenzando el día 2 y continuando al menos 14 días y hasta RAN ≥ 5000/ml	Leucopenia (sin G-CSF) Grado III-V 97% Leucopenia (sin G-CSF) Grado III-V 98%	Grado III-V con G-CSF 93% sin G-CSF 86%	Infección (grado III-V) con G-CSF 78% sin G-CSF 87% Trombocitopenia (grado III-V) con G-CSF 97% sin G-CSF 95% Náuseas (grado III-V) 25,5% Hiperbilirrubinemia (grado III-V) 47,5% Transaminasas (> 5x ULN) 35% Malestar/fatiga (grado III-V) 20,5%	Día 1— nivel 5 Días 2-3— nivel 3 Días 5, 8, 11, 15, 18, 22 —nivel 2	Recuperación hematológica (G-CSF vs placebo): RAN > 1000 16 frente a 22 días Duración neutropenia 13 frente a 20 días Plaquetas > 50.000 16 frente a 19 días Fiebre > 38,5°C 3 frente a 3 días Hospitalización 22 frente a 28 días Recuperación hematológica (G-CSF frente a placebo [mediana]): RAN > 1000/ml 20 frente a 29 días Duración de la neutropenia 5 frente a 13 días Fiebre > 38,5°C 0 frente a 0 días Hospitalización 7 frente a 3 días

(continúa)

LEUCEMIA: LINFOBLÁSTICA AGUDA, ADULTO (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Régimen de Larson (Larson RA, et al. <i>Blood</i> 1998;92:1556-64) N = 198 (102 con G-CSF y 96 sin G-CSF)	<u>Tanda III: Profilaxis SNC y mantenimiento en el ínterin (12 semanas)</u> Irradiación craneal 2400 cGy días 1-12 Metotrexato intratecal 15 mg días 1, 8, 15, 22, 29 6-Mercaptopurina 60 mg/m ² /d PO días 1-70 Metotrexato 20 mg/m ² PO días 36, 43, 50, 57, 64				Días 1-70— nivel 1	Intervalo del estudio hasta el inicio de la tanda III: 106 frente a 108 días
	<u>Tanda IV: Intensificación tardía (8 semanas)</u> Doxorubicina 30 mg/m ² i.v. días 1, 8, 15 Vincristina 2 mg i.v. días 1, 8, 15 Dexametasona 10 mg/m ² /d PO días 1-14 Ciclofosfamida 1000 mg/m ² i.v. día 29 6-Tioguanina 60 mg/m ² /d PO días 29-42 Citarabina 75 mg/m ² /d s.c. días 29-32, 36-39				Días 1, 8, 15 —nivel 3 Día 29— nivel 5 Días 30-32 y 36-39 —nivel 2 Días 34-35 y 40-42 —nivel 1	
	<u>Tanda V: Mantenimiento prolongado (hasta 24 meses a partir del diagnóstico)</u> Vincristina 2 mg i.v. día 1 de cada periodo de 4-semanas Prednisona 60 mg/m ² /d PO días 1-5 de cada periodo de 4-semanas 6-Mercaptopurina 60 mg/m ² /d PO días 1-28 Metotrexato 20 mg/m ² PO días 1, 8, 15, 22				Días 1-28— nivel 1	
(Wassman B, et al. <i>Blood</i> 2004; 103: 1495-8) N=68	Imatinib 600 mg/día *LAL-Ph ⁺ en recaída	Grado III-IV 50%		Trombocitopenia (grado III-IV) 19%	Nivel 1	Higromas cerebrales 3%

LEUCEMIA: MIELOIDE AGUDA

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
5+2* (Rai KR, et al. <i>Blood</i> 1981;58:1203-12) N = 75	Citarabina 100 mg/m ² /d i.v. infusión continua días 1-5 Daunorubicina 45 mg/m ² /d i.v. días 1, 2 *Para reinducción			Infección 51% Hemorragia 20% Hepática 7% Renal 5% Cardiaca 4%	Días 1, 2— nivel 4 Días 3-5— nivel 2	Muertes por causa de la terapia 32% La sepsis fue la causa más frecuente de muerte
CECA (Kornblau SM, et al. <i>Leuk Lymphoma</i> 1998;28:371-75) N = 25	Ciclofosfamida 1000 mg/m ² /d i.v. durante 2 horas días 1-3 Etopósido 200 mg/m ² /d i.v. durante 3 horas días 1-3 Carboplatino 150 mg/m ² /d i.v. durante 3 días infusión continua días 1-3 Citarabina 1000 mg/m ² /d i.v. durante 2 horas días 1-3 Nota: Los compuestos se administran de forma secuencial, primero ciclofosfamida, después etopósido, carboplatino y finalmente citarabina.			Neutropenia febril 76% Hiperbilirrubinemia (grado IV) 4% Cistitis hemorrágica (grado IV) 4% Diarrea (grado III) 4% Mucositis (grado III) 4% Toxicidad cardiaca (grado III) 4%	Días 1-3— nivel 5	
Citarabina (Mayer RJ, et al. <i>N Engl J Med</i> 1994;331:896-903) N = 203	Citarabina 100 mg/m ² /d i.v. infusión continua días 1-5* Repetir el ciclo cada 28 días o 1 semana después de la recuperación medular *Pacientes > 60 años de edad	Grado III-IV > 16%		Pacientes que requirieron hospitalización debido a neutropenia febril 16% Pacientes que requirieron transfusiones debido a trombocitopenia 28%	Días 1-5— nivel 2	El 1% de los pacientes murió durante la remisión El 76% de los pacientes toleraron las dosis completas del tratamiento durante 4 tandas
EMA-86 (Archimbaud E, et al. <i>J Clin Oncol</i> 1995;13:11-18) N = 133	Mitoxantrona 12 mg/m ² /d i.v. días 1-3 Citarabina 500 mg/m ² /d i.v. infusión continua días 1-3, 8-10 Etopósido 200 mg/m ² /d i.v. infusión continua días 8-10	100%		Infección neutropénica* 54% Trombocitopenia* 100% Mucositis* 23% Hiperbilirrubinemia* 8% Hemorragia* 6% Erupción* 5% Diarrea* 3% Trastornos metabólicos* 2% Síndrome cerebral* 1% Vómitos* 9%	Días 1-3— nivel 4 Días 8-10— nivel 3	Muertes por infección 9% Mediana de la duración de neutropenia (grado IV) 31 días De los pacientes que recibieron una segunda tanda, 5 pacientes (19%) murieron debido a toxicidad (4 por infección, 1 por hemorragia cerebral)

*Toxicidad grado > 2 OMS

LEUCEMIA: MIELOIDE AGUDA (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
FLAG (Montillo M, et al. <i>Am J Hematol</i> 1998;58:105-109) N = 38	Fludarabina 30 mg/m ² /d i.v. durante 30 minutos los días 1-5 Citarabina 2000 mg/m ² /d i.v. durante 4 horas después de finalizar fludarabina días 1-5 G-CSF 5 µg/kg/d i.v. día 0 (24 horas antes de iniciar la quimioterapia) hasta la recuperación del recuento absoluto de neutrófilos	Neutropenia Grado IV 100%		Infecciones documentadas (> grado III) 44% Infecciones bacterianas 34% Infecciones fúngicas 10% Fiebre de origen desconocido 44% Mucositis (> grado III) 10% Diarrea (> grado III) 8% Hepática (> grado III) 8% Neurológica (> grado III) 2%	Días 1-5— nivel 4	La mediana del tiempo hasta RAN > 500/ml fue de 21 días y hasta RAN > 1000/ml fue de 23 días La mediana de tiempo hasta que las cifras de plaquetas > 20.000 fue de 26 días y hasta > 100.000 fue de 28 días La mediana de tiempo de administración de G-CSF fue de 21 días (rango 17-61) La mediana del tiempo de hospitalización fue de 31 días (rango 17-61)
HiDAC (Mayer RJ, et al. <i>N Engl J Med</i> 1994;331:896-903) N = 187	Citarabina 3000 mg/m ² i.v. durante 3 horas cada 12 horas días 1, 3, 5 (total 6 dosis) Administrar junto con suero salino, metilcelulosa, o colirios de esteroides AO, cada 6 horas, desde que se inicie citarabina y hasta 48-72 horas después de la última dosis de citarabina Repetir el ciclo cada 28 días o 1 semana después de la recuperación medular	Grado III-IV 71%		Pacientes que requirieron hospitalización debido a neutropenia febril/infección 71% Trombocitopenia (grado IV) 86% Toxicidades del SNC 12% (32% con edad > 60 años)	Días 1, 3, 5 —nivel 4	El 5% de pacientes murió mientras estaba en remisión Pacientes hospitalizados por neutropenia febril 71% El 56% de los pacientes toleraron 4 tandas de tratamiento a dosis completa El 86% de pacientes requirió transfusión plaquetaria

LEUCEMIA: MIELOIDE AGUDA, RECAÍDA

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Gemtuzumab ozogamicina (Sievers EL, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2001;19:3244-54) N = 142	Gemtuzumab 9 mg/m ² i.v. hasta 3 dosis con al menos 14 días, pero no más de 28 días entre las dosis Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i>	Neutropenia Grado III-IV 97%		Infección 28% Sepsis 16% Neumonía 7% Fiebre 15% Escalofríos 13% Trombocitopenia 99% Hipertensión 9% Hipotensión 8% Astenia 7% Mucositis 4% Hiperbilirrubinemia (grado III) 23% (grado IV) 1% Transaminasas 17% Náuseas/vómitos 11% Disnea 9%	Días 1, 14— nivel 3	Hemorragia grado III-IV 15%, incluyendo epistaxis (3%) y hemorragia intracraneal (4%) 19 pacientes (13%) murieron durante el período de tratamiento: progresión de la enfermedad (8), fracaso multiorgánico (4), hemorragia SNC (5), sepsis (2) La incidencia de síntomas relacionados con la infusión fue significativamente inferior después de la segunda dosis que tras la primera (grado III-IV 34% frente a 12%) Se ha notificado hepatotoxicidad, incluyendo enfermedad venosa oclusiva grave asociada al uso de gemtuzumab La mediana de tiempo hasta la aparición de hiperbilirrubinemia grado III-IV fue de 8 días y la duración mediana fue de 20 días 1 paciente murió por insuficiencia hepática en un caso de síndrome de lisis tumoral y fallo multiorgánico 1 paciente murió después de un episodio de ascitis persistente y hepatosplenomegalia

Leucemia: Mieloide aguda, Recaída

LEUCEMIA: MIELOIDE CRÓNICA

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Hidroxiurea (Hehlmann R, et al. <i>Blood</i> 1994;84:4064-77)	Hidroxiurea 40 mg/kg/d PO			Citopenias* Náuseas leves* Hematológica* Fiebre farmacógena *	Diario— nivel 1	Interrupción del tratamiento por toxicidad en < 1% de los pacientes
N = 194				* Toxicidad común, frecuencia sin notificar		
Interferón (Guilhot F, et al. <i>N Engl J Med</i> 1997;337:223-29)	Interferón 5 MU/m ² s.c. diario Nota: Disminuir dosis en un 50% si el recuento de granulocitos < 1500/mm ³ y/o plaquetas < 100.000/mm ³ .	Toxicidad hematológica (otra) 2,5%		Náuseas/vómitos/diarrea 3,8% Mucositis 1% Otra toxicidad gastrointestinal 1% Pérdida de peso /astenia 5,5% Erupción cutánea 2% Fiebre, síndromeseudogripal 2% Neuropatía periférica 1% Síntomas neurológicos centrales 1% Depresión 5,8% Otra toxicidad psicológica 5,3% Hepatitis citolítica 1% Otra toxicidad 8,8% Trombocitopenia 2,2%	Nivel 1	Interrupción de la terapia debido a toxicidad en 97 pacientes 42 muertes (la mayoría relacionadas con trasplante de médula ósea alogénico o autólogo o progresión de la enfermedad)
N = 361						

LEUCEMIA: MIELOIDE CRÓNICA (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
<p>Interferón Citarabina (Guilhot F, et al. <i>N Engl J Med</i> 1997;337:223-29)</p> <p>N = 360</p>	<p>Interferón 5 MU/m² s.c. diario Citarabina 20 mg/m²/día s.c. días 1-10 cada mes</p> <p>Notas: Disminuir la dosis en un 50% si el recuento de granulocitos < 1500 /mm³ y plaquetas < 100.000 /mm³ Se mantuvo la citarabina con recuento de leucocitos <3000/mm³ y plaquetas <100.000/mm³; se suspendió con recuento de granulocitos < 1000/mm³ y plaquetas < 50.000/mm³. Si no se alcanza el control hematológico, aumentar citarabina a 40 mg/m²/día s.c. días 1-15</p>	<p>Toxicidad hematológica (otra) 8,6%</p>		<p>Náuseas/vómitos/diarrea 12,5% Mucositis 5,8% Otra toxicidad gastrointestinal 1% Pérdida de peso/astenia 13,3% Erupción cutánea 5,2% Fiebre, síndrome seudogripal 3% Neuropatía periférica 1% Síntomas neurológicos centrales 1% Depresión 4,2% Otra toxicidad psicológica 3,6% Hepatitis citolítica 2,5% Otra toxicidad 8,6% Trombocitopenia 5,5%</p>	Nivel 1	<p>Interrupción del tratamiento debido a toxicidad en 94 pacientes 29 muertes (la mayoría relacionadas con trasplante de medula ósea alogénico o autólogo o progresión de la enfermedad)</p>
<p>STI-571/Imatinib mesilato (Kantarjian H, et al. <i>N Engl J Med</i> 2002;346:645-52)</p> <p>N = 532</p>	<p><u>Fase crónica</u> tardía Imatinib mesilato 400 mg PO diario</p> <p>Nota: Se aumentó la dosis a 400 mg por vía oral dos veces al día en aquellos pacientes en los que no se alcanzó una respuesta hematológica completa después de 3 meses de tratamiento, en los que tuvieron una recaída durante los 3 meses siguientes a una respuesta hematológica completa y en aquellos en los que no se alcanzó una respuesta citogenética importante después de 12 meses de tratamiento</p>	<p>Neutropenia Grado III 27% Grado IV 8,1% Leucopenia Grado III 22% Grado IV 1,7%</p>	<p>Grado III 6% Grado IV 1,1%</p>	<p>Neutropenia febril 0,75% * Trombocitopenia 20% Calambres musculares 0,9% Erupción y otras circunstancias relacionadas 3% Náuseas 1,5% Vómitos 0,6% Diarrea 0,9% Edema superficial 1,1% Aumento de peso 4,3% Artralgia 0,8% Fatiga 0,4%</p> <p>* Grado desconocido, clasificada como acontecimiento adverso grave relacionado con el fármaco</p>	Nivel 2	<p>La mediana hasta el primer episodio de neutropenia grado III o grado IV fue de 62 días En 11 pacientes (2,1%) se observaron acontecimientos adversos relacionados con el fármaco que llevaron a la interrupción del tratamiento</p>

LEUCEMIA: MIELOIDE CRÓNICA (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
STI-571/Imatinib mesilato vs. Interferón/Ara-C (O'Brien SJ, et al. N Engl J Med 2003; 348: 994-1004) N = 553	Imatinib 400 mg/d PO Interferón/Ara-C Nota: La tasa de respuestas hematológicas y citogénicas fue significativamente superior en el grupo de imatinib. Imatinib 400 mg/d es el tratamiento de elección en pacientes con LMC en fase crónica sin donante familiar para trasplante o con edad de riesgo para éste (>35 años)	Neutropenia Grado III-IV 14%	Grado III-IV 3%	Trombocitopenia 8%		
STI-571/Imatinib mesilato (Kantarjian H, et al. Blood 2004; 103:2873-8) N = 114	Imatinib 800mg/d Nota: En comparación con su serie histórica, el número de respuestas citogénicas completas y la calidad de las respuestas moleculares fue superior que con la dosis de 400 mg/d	Neutropenia Grado III-IV 36%	Grado III-IV 10%	Trombocitopenia 25%		
STI-571/Imatinib mesilato (Talpaz M, et al. Blood 2002; 99: 1928-37) N=235	<u>Fase acelerada</u> (N=181) Imatinib 400 mg/d o 600 mg/d PO Nota: Las respuestas citogénicas y su duración, el tiempo hasta la progresión y la supervivencia global fueron superiores para el grupo de 600 mg/d, que se considera la dosis de elección en la fase acelerada	Neutropenia Grado III-IV (600 mg) 60%	Grado III-IV (600 mg) 47%	Trombocitopenia Grado III-IV (600 mg) 43%		

LEUCEMIA: MIELOIDE CRÓNICA (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
STI-571/Imatinib mesilato (Sawyers CL, et al. <i>Blood</i> 2002;99:3530-39) N = 260	<u>Crisis blástica</u> Imatinib 400 mg o 600 mg/d PO (administrado una vez al día junto con una de las comidas) Nota: La dosis inicial se aumentó a 600 mg/d PO tras los primeros 37 pacientes; se permitió aumentar la dosis hasta un máximo de 400 mg PO dos veces al día en pacientes con recaída, y en los que no alcanzaron una respuesta hematológica después de al menos 1 mes de tratamiento	Neutropenia Grado III (400 mg) 14% Grado III (600 mg) 16% Grado IV (400 mg) 54% Grado IV (600 mg) 47%	Grado III (400 mg) 43% Grado III (600 mg) 40% Grado IV (400 mg) 16% Grado IV (600 mg) 10%	Trombocitopenia 62% Hiperbilirrubinemia (grado III) 4% Transaminasas: AST (grado III) 2% ALT (grado III) 2% Náuseas 2% Vómitos 1% Diarrea 0,8% Hemorragia 2,3% Dolor musculoesquelético < 1% Calambres musculares < 1% Dermatitis/erupción 4% Acontecimientos por retención de líquidos 6% Edema superficial 3,5% Otros acontecimientos con retención de líquidos 3,1%	Nivel 3	Desarrollo de citopenias dependientes del estadio de la enfermedad, con una frecuencia de neutropenia grado III-IV entre 2 y 3 veces más alta en la crisis blástica y fase acelerada que en la fase crónica Se respondió a los efectos secundarios hematológicos con la interrupción o la reducción de la dosis (ver ficha técnica para recomendaciones) Se observaron acontecimientos adversos que llevaron a una reducción temporal o permanente de la dosis inicial de imatinib en una o más ocasiones en el 46% de los pacientes con la dosis inicial de 400 mg/d y en el 47% de los pacientes con la dosis de 600 mg/d Se observaron acontecimientos adversos relacionados con el fármaco que llevaron a la interrupción del tratamiento en el 5% de los pacientes (todos con la dosis de 600 mg)

LEUCEMIA: PROMIELOCÍTICA AGUDA

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Trióxido de arsénico (Soignet SL, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2001;19:3852-60)	<u>Terapia de inducción</u> Trióxido de arsénico 0,15 mg/kg i.v. durante 2 horas al día; máximo de dosis acumuladas 60	Neutropenia 8% Leucocitosis 50%		Coagulopatía clínica 48% subclínica 35%	Nivel 3	El 40% de los pacientes tenía al menos 1 ECG con prolongación del QT
N = 40	<u>Terapia de consolidación</u> Trióxido de arsénico 0,15 mg/kg i.v. durante 2 horas todos los días, sólo los días laborables, o una combinación de ambos; máximo de dosis acumuladas 25			Síndrome APL 25% Dolor abdominal (grado IV) 8% Disnea (grado IV) 10% Cefalea (grado IV) 3% Insomnio (grado IV) 3% Hipocaliemia (grado IV) 13% Hiperglucemia (grado IV) 13% Neuropatía (grado III) 3%		Insuficiencia renal aguda en 3 pacientes; 1 paciente requirió diálisis Controlar la aparición de signos y síntomas del síndrome de diferenciación APL (síndrome ATRA) Se debería realizar un ECG basal Controlar el intervalo QTc e instaurar medidas correctivas si el intervalo QTc > 500 mseg Controlar la aparición de signos y síntomas de toxicidad por arsénico; entre los antídotos recomendados se encuentran dimercaprol y penicilamina

Leucemia: Promielocítica aguda

LEUCEMIA: PROMIELOCÍTICA AGUDA (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Citarabina Daunorubicina (Tallman MS, et al. <i>N Engl J Med</i> 1997;337:1021-28) N = 174	<u>Inducción</u> Citarabina 100 mg/m ² /d i.v. infusión continua días 1-7 Daunorubicina 45 mg/m ² /d i.v. días 1-3 <u>Consolidación</u> Primer ciclo—idéntico a la inducción Segundo ciclo (posremisión)— Citarabina 2000 mg/m ² i.v. durante 1 hora cada 12 horas días 1-4 Daunorubicina 45 mg/m ² i.v. días 1, 2 <u>Tratamiento de mantenimiento—aleatorizado</u> ATRA 45 mg/m ² /d PO en dosis divididas cada 12 horas durante 1 año o según criterio clínico			<u>Terapia de inducción</u> Grave=G Amenaza para la vida=AV Mortal=M Infección G = 38%, AV = 8%, M = 6% Hepática G = 13%, AV = 9% Hemorragia G= 6%, AV = 4%, M = 7% Pulmonar G= 2%, AV= 2%, M = 1% Estomatitis G =5%, AV = 1% Cardíaca G = 9% Náuseas G = 9% Diarrea G = 10%, AV = 1% Dermatológica G = 5%, AV = 1% Neurológica G = 7%, AV = 1% <u>Terapia de mantenimiento</u> (n = 94) Infección 7,4% Toxicidad amenazante para la vida 36% Neurotoxicidad 11,7% Hepatotoxicidad 5,3%	Días 1-3— nivel 4 Días 4-7— nivel 2	12,4% de muertes por toxicidad durante la inducción 14,9% de retiradas por efectos tóxicos durante el mantenimiento con ATRA

Leucemia: Promielocítica aguda

LEUCEMIA: PROMIELOCÍTICA AGUDA (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Tretinoína (ATRA) (Tallman MS, et al. <i>N Engl J Med</i> 1997;337:1021-28) N = 172	<u>Inducción</u> ATRA 45 mg/m ² /d PO en dosis divididas cada 12 horas días 1-90 (máximo o hasta la remisión completa) <u>Consolidación</u> Primer ciclo—idéntico a la inducción Segundo ciclo (posremisión)— Citarabina 2000 mg/m ² i.v. durante 1 hora cada 12 horas días 1-4 Daunorubicina 45 mg/m ² i.v. días 1, 2 <u>Terapia de mantenimiento—aleatorizada</u> ATRA 45 mg/m ² /d PO en dosis divididas cada 12 horas durante 1 año o según criterio clínico			<u>Terapia de inducción</u> Grave = G Amenaza para la vida = AV Mortal = M Infección G = 20%, AV = 3%, M = 1% Hepática G = 13%, AV = 6% M = 1% Hemorragia G = 2%, AV = 6%, M = 6% Pulmonar G = 7%, AV = 11%, M = 2% Estomatitis G = 5%, AV = 2% M = 1% Cardiaca G = 7%, AV = 3%, M = 1% Náuseas G = 6% Diarrea G = 3%, AV = 1% Dermatológica G = 2%, AV = 1% Neurológica G = 9%, AV = 1% Trombosis M = 1% <u>Terapia de mantenimiento</u> (n = 94) Infección 7,4% Toxicidad amenazante para la vida 36% Neurotoxicidad 11,7% Hepatotoxicidad 5,3%	<u>Inducción</u> Nivel 3 <u>Consolidación</u> Días 1, 2— nivel 5 Días 3, 4— nivel 4	12,4% de muertes por toxicidad durante la inducción 14,9% de retiradas por efectos tóxicos durante el mantenimiento con ATRA

Leucemia: Promielocítica aguda

LEUCEMIA: PROMIELOCÍTICA AGUDA (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Tretinoína (ATRA) Idarubicina Mitoxantrona Metotrexato Mercaptopurina (Sanz MA, et al. <i>Blood</i> 2004;103:1237-43) N = 426	<p><u>Inducción</u> Tretinoína 45 mg/m²/d PO cada 12 horas durante un máximo de 90 días o hasta la remisión completa</p> <p><u>Consolidación #1*</u> Idarubicina 12 mg/m² i.v. días 2, 4, 6, 8</p> <p><u>Consolidación #2</u> Idarubicina 5 mg/m²/d i.v. días 1-4</p> <p><u>Consolidación #3*</u> Mitoxantrona 10 mg/m²/d i.v. días 1-5</p> <p><u>Consolidación #3*</u> Idarubicina 12 mg/m² i.v. día 1</p> <p><u>Tratamiento de mantenimiento</u> Tretinoína 45 mg/m²/d días 1-15 (repetir cada 3 meses) Metotrexato 15 mg/m² i.m. cada semana Mercaptopurina 90 mg/m² PO al día Tratamiento de mantenimiento durante 2 años</p> <p>*Para pacientes de riesgo intermedio y alto la dosis de idarubicina es 7 mg/m²/d × 4 días en la consolidación 1 y los días de tratamiento en la consolidación 3 son dos en lugar de uno.</p>	<p>Granulocitopenia Mediana hasta la recuperación 24 días</p> <p>Granulocitopenia</p> <p><u>Consolidación #1</u>: 28%</p> <p><u>Consolidación #2</u>: 94%</p> <p><u>Consolidación #3</u>: 17%</p>		<p>Hepática 5%</p> <p>Pulmonar 16%</p> <p>Renal 1%</p> <p>Cardiaca 6%</p> <p>Neurológica 2%</p> <p>Dermatológica 2%</p> <p>Diarrea 3%</p> <p>Oral 14%</p> <p>Síndrome ATRA 6% (definido) 20% (indeterminado)</p>	<p><u>Inducción</u> Días 2, 4, 6, 8— nivel 3</p> <p><u>Consolidación #1</u> Días 1-4— nivel 3</p> <p><u>Consolidación #2</u> Días 1-5— nivel 3</p> <p><u>Consolidación #3</u> Día 1— nivel 3</p>	<p>Toxicidad en la inducción (sin grado): Fiebre 93% Bacteriemia 22% Hemorragia 67% Trombocitopenia (19 días hasta la recuperación > 50.000/mm³)</p> <p>12 muertes en la inducción</p>

Leucemia: Promielocítica aguda

LEUCEMIA: TRICOLEUCEMIA

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Cladribina (Saven A, et al. <i>Blood</i> 1998;92:1918-26) N = 358	Cladribina 0,1 mg/g/d i.v. infusión continua días 1-7 Administrar un ciclo	Neutropenia Grado III* 16% Grado IV* 71% En los primeros 135 pacientes consecutivos tratados	Grado III 20% Grado IV 2%	Neutropenia febril*42% Infecciones documentadas*13% Trombocitopenia 20% Grado desconocido	Días 1-5— nivel 1	Mortalidad por infección 1% Reactivación viral 2,5% de los pacientes (5 herpes simple, 3 herpes óster, 1 retinitis por CMV)
Interferón alfa 2b (Golomb HM, et al. <i>J Clin Oncol</i> 1986;4:900-05) N = 64	Interferón alfa 2b 2 MU/m ² s.c. 3x/semana (aumento a 10 MU/m ² en pacientes sin respuesta)			Síntomas seudogripales (grado III) 19% Trastornos cutáneos (grado III) 2% Reacción en el lugar de la inyección (grado III) 3% Sistema nervioso central y periférico (grado III) 2%	Nivel 1	

Leucemia: Tricoleucemia

LINFOMA: ENFERMEDAD DE HODGKIN

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
ABVD (Canellos GP, et al. <i>N Engl J Med</i> 1992;327:1478-84) N = 115	Doxorubicina 25 mg/m ² i.v. días 1, 15 Bleomicina 10 unidades/m ² i.v. días 1, 15 Vinblastina 6 mg/m ² i.v. días 1, 15 Dacarbazina 350-375 mg/m ² i.v. días 1, 15 Repetir el ciclo cada 28 días	Neutropenia Grado III-IV 21%	Grado III-IV 5%	Infección 2% Trombocitopenia (grado IV) 5% Alopecia (grado III) 24% Toxicidad pulmonar 6% Neuropatía periférica 1% Náuseas/vómitos 33%	Días 1, 15— nivel 5	Muerte por toxicidad pulmonar 3% Más del 80% de los pacientes recibieron la dosis completa de doxorubicina en cada uno de los 6 primeros ciclos
ChIVPP (Selby P, et al. <i>Br J Cancer</i> 1990;62:279-85) N = 284	Clorambucilo 6 mg/m ² /d PO días 1-14, máximo 10 mg/día Vinblastina 6 mg/m ² i.v. días 1, 8, máximo 10 mg/día Procarbazina 100 mg/m ² /d PO días 1-14, máximo 150 mg/día Prednisolona 40 mg/d PO días 1-14 Repetir el ciclo cada 28 días	Leucopenia Grado III 7% Grado IV 2%		Infección 3% Trombocitopenia 5% Náuseas/vómitos 2% Alopecia < 1%	Días 1-14— nivel 4	Mortalidad por infección < 1% Retraso de 1 semana en la administración de la dosis en el 31% de los pacientes Retraso de 2 semanas en la administración de la dosis en el 33% de los pacientes
MOPP (Canellos GP, et al. <i>N Engl J Med</i> 1992;327:1478-84) N = 123	Mecloretamina 6 mg/m ² i.v. días 1, 8 Vincristina 1,4 mg/m ² i.v. días 1, 8 (máximo 2 mg) Procarbazina 100 mg/m ² /d PO días 1-14 Prednisona 40 mg/m ² /d PO días 1-14 Repetir el ciclo cada 28 días	Neutropenia Grado III 47% Grado IV 21% Grado V 1%	Grado III 31% Grado IV 12%	Infección (grade IV) 12% Trombocitopenia 51% Náuseas/vómitos (grado III) 28% Neuropatía periférica (grado III) 8% Alopecia (grado III) 5% Toxicidad pulmonar 4%	Días 1, 8— nivel 5 Días 2-7— nivel 4 Días 9-14— nivel 4	A lo largo del tiempo hubo una reducción gradual en el porcentaje de pacientes que recibieron la dosis prescrita, desde > 80% en el ciclo 1 al 24% en el ciclo 6

LINFOMA: ENFERMEDAD DE HODGKIN (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Stanford V (Horning SJ, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2002;20:630-7) N = 142	Mecloretamina 6 mg/m ² i.v. día 1 Doxorubicina 25 mg/m ² i.v. días 1, 15 Vinblastina* 6 mg/m ² i.v. días 1, 15 Vincristina* 1,4 mg/m ² (máximo 2 mg) i.v. días 8, 22 Bleomicina 5 unidades/m ² i.v. días 8, 22 Etopósido 60 mg/m ² i.v. días 15, 16 Prednisona 40 mg/m ² PO a días alternos con disminución progresiva de 10 mg en cada dosis comenzando al final de la semana 10 Repetir el ciclo cada 28 días Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i>	Neutropenia Grado IV 82%	Grado III 27% Grado IV 3,5%	Neutropenia febril 14% Trombocitopenia (grado III) < 1% Fatiga (grado III) 7% Estreñimiento (grado III) 11% Neuromuscular (grado III) 3,5% Neurosensorial (grado III) 6% Dolor (grado III) 7%	Día 1— nivel 5 Día 8— nivel 1 Día 15— nivel 4 Día 16— nivel 2 Día 22— nivel 1	El 25% de los pacientes fue hospitalizado durante los 2 meses que se tarda en completar este régimen Estreñimiento grave 7% Trombosis venosa profunda 1,4% 1 paciente desarrolló una neoplasia secundaria Fertilidad conservada en un porcentaje notable de pacientes En 1991 se incorporó filgrastim después de la reducción o retraso en la dosis inicial; se administró G-CSF durante 5 días en las semanas impares después del tratamiento mielosupresor. Un total de 94 pacientes (66%) recibieron G-CSF Se permitió, a discreción del investigador, el tratamiento con eritropoyetina para el tratamiento de la anemia

*En pacientes ≥ 50 años de edad, la dosis de vinblastina se disminuyó a 4 mg/m², y la de vincristina a 1 mg/m² durante el ciclo 3.
Nota: Se utilizaron de forma concomitante trimetoprima /sulfametoxazol, aciclovir, antagonistas H² y productos para ablandar la masa fecal

LINFOMA: NO HODGKINIANO

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Bexaroteno (Duvic M, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2001;19:2456-71) N = 56	Bexaroteno 300 mg/m ² /d PO	Leucopenia Moderada 7,1% Moderadamente grave 3,6% Grave 2,6%	Moderadamente grave 1,8%	Moderadamente grave = MG Grave = G Infección (G) 1,8% Astenia (MG) 1,8% Cefalea (MG) 3,6% Dolor (MG) 3,6% Edema 5,4% Diarrea (MG) 1,8% Hipotiroidismo 3,6% Elevación del colesterol (MG) 1,8% Hiperlipidemia 33,9% Exfoliación (G) 1,8% Prurito 14,2% Erupción (G) 3,6% Alteración cutánea 10,7%	Náuseas— nivel 1	Toxicidad limitante de la dosis en el 66% de los pacientes (50% con 300 mg/m ² /día y 89% con > 300 mg/m ² /día) Vigilancia de la hiperlipidemia
CHOP (Bjorkholm M, et al. <i>Blood</i> 1999;94:599a) N = 104	Ciclofosfamida 750 mg/m ² i.v. día 1 Doxorubicina 50 mg/m ² i.v. día 1 Vincristina 1,4 mg/m ² i.v. día 1 (máximo 2 mg) Prednisona 100 mg/d PO días 1-5 Repetir el ciclo cada 21 días	Grado IV 91% (Nota: datos combinados w/CNOP)			Día 1— nivel 4	Hospitalización por neutropenia febril 47% Intensidad de dosis administrada: doxorubicina 92% y ciclofosfamida 94%
CHOP más Rituximab (Coiffier B, et al. <i>N Engl J Med</i> 2002;346:235-42) N = 202	Rituximab 375 mg/m ² i.v. día 1 Ciclofosfamida 750 mg/m ² i.v. día 1 Doxorubicina 50 mg/m ² i.v. día 1 Vincristina 1,4 mg/m ² (máximo 2 mg) i.v. día 1 Prednisona 40 mg/m ² /d PO días 1-5 Repetir el ciclo cada 21 días	Después del ciclo 1 mediana del nadir del RAN 400/mm ³	Grado III-IV 14%	Fiebre 2% Infección 12% Herpes zóster 4% Toxicidad relacionada con la infusión 9% Mucositis 3% Toxicidad hepática 3% Toxicidad cardíaca 8% Toxicidad neurológica 5% Toxicidad renal 1% Toxicidad pulmonar 8% Náuseas/vómitos 4% Estreñimiento 2% Alopecia 39% Otra toxicidad 20%	Día 1— nivel 4	21 muertes no atribuibles a la enfermedad primaria El 37% requirió G-CSF en el ciclo 4, el 43% en el ciclo 8

Linfoma: No hodgkiniano

LINFOMA: NO HODGKINIANO (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
CNOP (Pavlovsky S, et al. <i>Ann Oncol</i> 1992;3:205-09) N = 45	Ciclofosfamida 750 mg/m ² i.v. día 1 Mitoxantrona 10 mg/m ² i.v. día 1 Vincristina 1,4 mg/m ² i.v. día 1 Prednisona 50 mg/m ² /d PO días 1-5 Repetir el ciclo cada 21 días	Media del nadir RAN 600/mm ³ Media del nadir del recuento de leucocitos 1,8 x 10 ⁹ (0,3 a 5,0)		Estomatitis 2% Náuseas/vómitos 16% Alopecia 24% Cardíaca 2% Neurológica 7% Diarrea 2% Cutánea 2%	Día 1— nivel 4	Mortalidad por infección 11% Hospitalización por neutropenia febril 48%
CODOX-M-IVAC CODOX-M (Magrath I, et al. <i>J Clin Oncol</i> 1996;14:925-34) N = 41	Ciclofosfamida 800 mg/m ² i.v. día 1, luego 200 mg/m ² /d i.v. días 2-5 Vincristina 1,5 mg/m ² i.v. días 1, 8 en el ciclo 1 y los días 1, 8, y 15 en el ciclo 3 Doxorubicina 40 mg/m ² i.v. día 1 Citarabina intratecal 70 mg días 1, 3 Metotrexato 1200 mg/m ² i.v. durante 1 hora, seguido de 240 mg/m ² /hora durante las siguientes 23 horas empezando el día 10 Leucovorina cálcica 192 mg/m ² i.v. para iniciar 12 horas después de completar la infusión de metotrexato x 1 dosis, luego 12 mg/m ² i.v. cada 6 horas hasta que las cifras de metotrexato sean < 5 x 10 ⁻⁸ mol/l GM-CSF 7,5 µg/kg/d subcutáneo a partir del día 13 hasta RAN > 1000 Metotrexato 12 mg intratecal el día 15	Neutropenia Grado IV 97,6% de los ciclos (< 18 años) Grado IV 97,8% (≥ 18 años) Leucopenia Grado IV 97,6% de los ciclos (< 18 años) Grado IV 95,6% de los ciclos (≥ 18 años)		Trombocitopenia (grado III) 17,1% (< 18 años) y 9,3% (≥ 18 años) Trombocitopenia (grado IV) 53,7% (< 18 años) y 39,5% (≥ 18 años) Estomatitis (grado III) 26,8% (< 18 años) y 28,9% (≥ 18 años) Estomatitis (grado IV) 41,5% (< 18 años) y 20% (≥ 18 años) Hepatotoxicidad (grado III) 24,4% (todas las edades) Hepatotoxicidad (grado IV) 2,4% (todas las edades)	Día 1— nivel 5 Días 2-5— nivel 2 Día 8— nivel 1 Día 10— nivel 4	Infecciones documentadas en el 46,6% de los ciclos Sepsis en el 22,1% de los ciclos La duración media de la neutropenia fue de 12 días (rango 0-22) Infecciones fúngicas sistémicas en 2 pacientes: 1 aspergilosis pulmonar 1 <i>Candida tropicalis</i> 11 pacientes desarrollaron una neuropatía profunda y dolorosa incapacitante (posiblemente debido a la administración concomitante de factores de crecimiento y vincristina)
<p>Notas:</p> <p>Los pacientes con enfermedad del SNC en la presentación recibieron un tratamiento intratecal adicional durante el primer ciclo CODOX-M con citarabina el día 5 y metotrexato el día 17</p> <p>El régimen consiste en ciclos alternos de CODOX-M e IVAC durante un total de 4 ciclos</p>						

LINFOMA: NO HODGKINIANO (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
IVAC (Magrath I, et al. <i>J Clin Oncol</i> 1996;14:925-34) N = 41	Etopósido 60 mg/m ² /d i.v. durante 1 hora días 1-5 Ifosfamida 1500 mg/m ² /d i.v. durante 1 hora días 1-5 Mesna 360 mg/m ² i.v. durante 1 hora (1 dosis mezclada con ifosfamida), seguida de mesna 360 mg/m ² i.v. durante 15 minutos cada 3 horas días 1-5 Citarabina 2000 mg/m ² i.v. durante 3 horas cada 12 horas los días 1, 2 (un total de 4 dosis) Metotrexato intratecal 12 mg x 1 el día 5 GM-CSF 7,5 µg/kg/d s.c. a partir del día 7 Notas: La pauta consiste en ciclos alternos de CODOX-M e IVAC durante un total de 4 ciclos. Los pacientes con enfermedad del SNC en la presentación recibieron tratamiento IT adicional durante el primer ciclo de IVAC como sigue: Citarabina intratecal los días 7 y 9	Neutropenia Grado IV 100% (todas las edades) Leucopenia Grado IV 100% (todas las edades)		Trombocitopenia (grado III): 14,3% de los ciclos (< 18 años) 3,7% (≥18 years) Trombocitopenia (grado IV) 82,9% de los ciclos (< 18 años) 96,3% (≥18 años) Hepatotoxicidad (grado III) 5,9% de los ciclos (< 18 años) Estomatitis (grado III) 5,7% de los ciclos (< 18 años) 3,4% de los ciclos (≥18 años) Estomatitis (grado IV) 2,9% de los ciclos (< 18 años)	Días 1-2— nivel 5 Días 3-5— nivel 4	Infecciones documentadas en el 54,5% de los ciclos (todos los pacientes) Promedio de la duración de la neutropenia: 11 días (rango 5-33)

Linfoma: No hodgkiniano

LINFOMA: NO HODGKINIANO (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
DHAP (Velasquez WS, et al. <i>Blood</i> 1988;71:117-22) N = 90	Dexametasona 40 mg/d PO o i.v. días 1-4 Cisplatino 100 mg/m ² /d i.v. infusión continua día 1 Citarabina 2000 mg/m ² i.v. cada 12 horas por 2 dosis, día 2 Repetir el ciclo cada 21 a 28 días	Neutropenia Grado IV 53%		Infección neutropénica 31% Trombocitopenia* 39% Renal** 20% Gastrointestinal† 20% Neurológica†† 6% Respiratoria†† 6% Síndrome de lisis tumoral†† 5% *Toxicidad grado IV **SCr > doble de la cifra inicial †Grave ††Grado desconocida	Día 1— nivel 5 Día 2— nivel 4	Mortalidad por infección 11% Hospitalización por neutropenia febril 48% Mortalidad secundaria a síndrome de lisis tumoral 3%
ESHAP (Velasquez WS, et al. <i>J Clin Oncol</i> 1994;12:1169-76) N = 122	Etopósido 40 mg/m ² /d i.v. días 1-4 Metilprednisolona 250-500 mg/d i.v. días 1-5 Cisplatino 25 mg/m ² /d i.v. infusión continua días 1-4 (total 100 mg/m ²) Citarabina 2000 mg/m ² i.v. día 5 Administrar inmediatamente después de completar etopósido y cisplatino Repetir el ciclo cada 21-28 días			Neutropenia febril 30% Náuseas/vómitos (grado III) 6% Renal (SCr > doble de cifra inicial) 22%	Días 1-4— nivel 5 Día 5— nivel 4	Mortalidad por infección 4% Hospitalización (ingreso administración de antibióticos) 30% Toxicidad renal permanente 4%
Etopósido Carboplatino Ifosfamida (Moskowitz CH, et al. <i>J Clin Oncol</i> 1999;17:3776-85) N = 163	Etopósido 100 mg/m ² /d i.v. días 1-3 Carboplatino AUC de 5 (dosis máxima de 800 mg) i.v. día 2 Ifosfamida 5 g/m ² i.v. infusión continua durante 24 horas día 2 (sustitución 100% con mesna) G-CSF 5 µg/kg/d s.c. días 5-12	Neutropenia 20,8%	Grado III-IV 26,5%	Trombocitopenia 29,4% Neurotoxicidad (grado III) 3% Elevación de fosfatasa alcalina (2x) 11% Elevación de la alanina transferasa (2x) 9,8%	Día 1— nivel 2 Día 2— nivel 5 Día 3— nivel 2	Hospitalización en el 12,9% de pacientes con neutropenia grado IV

Linfoma: No hodgkiniano

LINFOMA: NO HODGKINIANO (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Fludarabina Ciclofosfamida (Flinn IW, et al. <i>Blood</i> 2000;96:71-75) N = 60	Fludarabina 20 mg/m ² /d i.v. días 1-5 Ciclofosfamida 600 mg/m ² i.v. día 1 G-CSF 5 µg/kg s.c. comenzando el día 8 continuando 10-14 días hasta RAN ≥ 10.000 Trimetoprima/sulfametoxazol PO dos veces al día cada lunes, miércoles, viernes Alopurinol 300 mg/d días 1-7, sólo ciclo 1 Repetir el ciclo cada 28 días	Neutropenia Grado III 20% Grado IV 8%	Grado III-IV 7%	Trombocitopenia (grado III) 1,6% Pulmonar (grado III) 3,3%	Día 1— nivel 3 Días 2-5— nivel 1	Reactivación viral en un 6,7 de los pacientes
Fludarabina Ciclofosfamida (Hochster HS, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2000;18:987-94) N = 27 (16 en la cohorte de dosis recomendada)	Ciclofosfamida 1000 mg/m ² i.v. día 1 Fludarabina 20 mg/m ² /d i.v. durante 30 minutos días 1-5 Repetir el ciclo cada 28 días Nota: Se administró sistemáticamente PCP y profilaxis viral.	Neutropenia (todos los ciclos) Grado III 25% de ciclos Grado IV 18% de ciclos Neutropenia (ciclo 1, sin factor de crecimiento) Grado III 26% Grado IV 28%		Toxicidad por infección 11% Toxicidad pulmonar 18%	Día 1— nivel 4 Días 2-5— nivel 1	Radiculopatía por herpes zóster en 3 pacientes Interrupción del tratamiento debido a toxicidad en 6 pacientes: 3 citopenia prolongada 3 toxicidad pulmonar
Fludarabina Mitoxantrona (Dimpoulos MA, et al. <i>Leuk Lymphoma</i> 2002;43:111-14) N = 27	Fludarabina 25 mg/m ² /d i.v. durante 30 minutos días 1-3 Mitoxantrona 10 mg/m ² i.v. día 1 Repetir el ciclo cada 28 días	Neutropenia Grado III 22% Grado IV 18%		Neutropenia febril 11% Alopecia 11%	Día 1— nivel 3 Días 2, 3— nivel 1	G-CSF utilizado en el 18% de los pacientes
FLU-ID (Zinzani PL, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2000;18:773-79) N = 98	Fludarabina 25 mg/m ² /d i.v. días 1-3 Idarubicina 12 mg/m ² i.v. día 1 Repetir el ciclo cada 28 días	Toxicidad hematológica Grado III-IV 3,7%		Náuseas 72,5%	Día 1— nivel 3 Días 2, 3— nivel 1	No fue necesario reducir la dosis No hubo mielosupresión acumulativa No fue necesario administrar transfusiones

Linfoma: No hodgkiniano

LINFOMA: NO HODGKINIANO (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
FND (McLaughlin P, et al. <i>J Clin Oncol</i> 1996;14:1262-68) N = 51	Fludarabina 25 mg/m ² /d i.v. días 1-3 Mitoxantrona 10 mg/m ² i.v. día 1 Dexametasona 20 mg/d PO días 1-5 Repetir el ciclo cada 28 días Nota: Se realizó una emienda al protocolo para incluir la profilaxis PCR.	Neutropenia Grado IV 20%		Neutropenia febril 3,8% Trombocitopenia Plaquetas < 50.000 8% Plaquetas < 100.000 31%	Día 1— nivel 3 Días 2-3— nivel 1	Recuperación hematológica RAN > 1000 y plaquetas > 100.000 retrasada a > 35 días en 9,3% de las tandas Mediana del nadir del RAN 1100 el día 15 (mediana) Mediana del nadir de plaquetas 133.000 el día 14 (mediana) Hubo que reducir la dosis debido a mielosupresión en 6 pacientes En 9 pacientes hubo interrupción precoz del tratamiento por mielosupresión (5 pacientes ancianos, 2 pacientes con trasplante medular previo, 1 paciente con radioterapia abdominal)
Ibritumomab tiuxetano Rituximab (Witzig TE, et al. <i>J Clin Onc</i> 2002;20:2453-63) N = 73	Rituximab 250 mg/m ² i.v. el día 1 seguido dentro de las 4 horas siguientes In-111 ibritumomab tiuxetano (5 mCi) In-111; 1,6 mg ibritumomab tiuxetano Rituximab 250 mg/m ² i.v. el día 8 seguido dentro de las 4 horas siguientes de Y-90 ibritumomab tiuxetano 0,4 mCi/kg (sin exceder de 32 mCi)	Neutropenia Grado III 25% Grado IV 32%	Grado III 1% Grado IV 1%	Trombocitopenia 60% Astenia 4% Dolor 1%	Día 1— nivel 1 Día 8— nivel 1	5 pacientes (7%) hospitalizados por infección o neutropenia febril

Linfoma: No hodgkiniano

LINFOMA: NO HODGKINIANO (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
COPP-ABVD (n=260)	<u>COPP-ABVD</u> Bleomicina 10 mg/m ² días 29 y 43	Leucopenia Grado IV	Grado IV	Trombocitopenia (grado IV)		
BEACOPP estándar (n=469)	Doxorubicina 25 mg/m ² días 29 y 43 Ciclofosfamida 650 mg/m ² días 1 y 8	19% (COPP-ABVD)	1% (COPP-ABVD y BEACOPP estándar)	2% (COPP-ABVD) 3% (BEACOPP estándar)		
BEACOPP escalado (n=466) (Diehl V, et al. N Engl J Med 2003; 348: 2386-95)	Vincristina 1,4 mg/m ² días 1 y 8 Procarbazona 100 mg/m ² días 1-14 Prednisona 40 mg/m ² días 1-14 Vinblastina 6 mg/m ² días 29 y 43 Dacarbazina 375 mg/m ² días 29 y 43	37% (BEACOPP estándar)	15% (BEACOPP escalado)	47% (BEACOPP escalado)		
N=1195	<u>BEACOPP estándar</u> Bleomicina 10 mg/m ² día 8 Etopósido 100 mg/m ² días 1-3 Doxorubicina 25 mg/m ² día 1 Ciclofosfamida 650 mg/m ² día 1 Vincristina 1,4 mg/mg ² día 8 Procarbazona 100 mg/m ² días 1-7 Prednisona 40 mg/m ² días 1-14					
	<u>BEACOPP escalado</u> Bleomicina 10 mg/m ² día 8 Etopósido 200 mg/m ² días 1-3 Doxorubicina 35 mg/m ² día 1 Ciclofosfamida 1200 mg/m ² día 1 Vincristina 1,4 mg/m ² día 8 Procarbazona 100 mg/m ² día 1-7 Prednisona 40 mg/m ² días 1-14					
	Nota: BEACOPP escalado fue superior a COPP-ABVD en supervivencia libre de progresión y tasa de respuestas. COPP-ABVD se cerró prematuramente por ser peor que los otros dos regimenes					

Linfoma: No hodgkiniano

LINFOMA: NO HODGKINIANO (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
FN vs. CHOP (Zinzani PL, et al. J Clin Oncol 2004; 22: 2654-61)	FN Fludarabina 25 mg/m ² días 1-3 Mitoxantrona 10 mg/m ² día 1	Neutropenia Grado III-IV 11%				
N=140	CHOP Ciclofosfamida 750 mg/m ² día 1 Adriamicina 50 mg/m ² día 1 Vincristina 1,4 mg/m ² día 1 Prednisona 100 mg/m ² días 1-5					
CHOP-21 CHOP-14 CHOEP-21 CHOEP-14 (Pfreundschuh M. et al. Blood 2004; 104: 634-41)		Leucopenia Grado III-IV 72% (CHOP 21) 70% (CHOP 14) 94% (CHOEP-21) 192% (CHOEP-14)	Grado III-IV 12,5% (CHOP-21) 19% (CHOP-14) 28% (CHOEP-21) 50% (CHOEP-14)	Trombocitopenia 4,7% (CHOP-21) 15% (CHOP-14) 28% (CHOEP-21) 50% (CHOEP-14)		
N=689						
CHOP-21 CHOP-14 CHOEP-21 CHOEP-14 (Pfreundschuh M. et al. Blood 2004; 104: 626-33)		Leucopenia Grado III-IV 34% (CHOP-21) 33% (CHOP-14) 73% (CHOEP-21) 72% (CHOEP-14)	Grado III-IV 3,6% (CHOP-21) 5,6% (CHOP-14) 8,5% (CHOEP-21) 35,4% (CHOEP-14)	Trombocitopenia 2% (CHOP-21) 1% (CHOP-14) 7% CHOEP-21) 22% (CHOEP-14)		
N=710						

Linfoma: No hodgkiniano

LINFOMA: NO HODGKINIANO (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
MACOP-B (Klimo P, et al. <i>Ann Intern Med</i> 1985;102:596-602) N = 61	Metotrexato 400 mg/m ² i.v. semanas 2, 6, 10 con rescate de leucovorina Doxorubicina 50 mg/m ² i.v. semanas, 1, 3, 5, 7, 9, 11 Ciclofosfamida 350 mg/m ² i.v. semanas 1, 3, 5, 7, 9, 11 Vincristina 1,4 mg/m ² (máximo de 2 mg) i.v. semanas 2, 4, 6, 8, 10, 12 Prednisona 75 mg/día PO durante 12 semanas, después bajar gradualmente durante 15 días Bleomicina 10 unidades/m ² i.v. semanas 4, 8, 12 Trimetoprima/sulfametoxazol DS comprimidos PO 2x/día durante 12 semanas Ketoconazol 200 mg/día PO Administrar un ciclo Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i>	Neutropenia Grado IV 21%		Infección Infección mayor 11% Infección menor 11% Trombocitopenia (grado IV) 2% Mucositis 26% Neurológica 8% Cutánea 3% Endocrinológica 5%	Semanas 1, 3, 5, 7, 9, 11-nivel 4 Semanas 2, 6, 10-nivel 3 Semanas 4, 8, 12-nivel 1	Mortalidad relacionada con la toxicidad 2% La intensidad de la dosis varió desde el 81% para metotrexato hasta el 100% para bleomicina El 92% de los pacientes finalizó el tratamiento no más de una semana después de lo planificado Infección que requirió hospitalización 11,5% El 20% de los pacientes requirió transfusión de eritrocitos
	Notas: Se administró metotrexato en bolo i.v. de 100 mg/m ² seguido de 300 mg/m ² i.v. durante 4 horas; 24 horas más tarde se administró leucovorina cálcica 15 mg PO 6 horas en 6 dosis. Se administró profilaxis del SNC en todos los pacientes que presentaban afectación de la médula ósea (consultar el artículo para las dosis)					

Linfoma: No hodgkiniano

LINFOMA: NO HODGKINIANO (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
m-BACOD (Gordon LI, et al. <i>N Engl J Med</i> 1992;327:1342-49) N = 151	Metotrexato 200 mg/m ² i.v. días 8, 15 Leucovorina 10 mg/m ² PO cada 6 horas durante 6 dosis, comenzando 24 horas después de cada dosis de metotrexato Bleomicina 4 unidades/m ² i.v. día 1 Doxorubicina 45 mg/m ² i.v. día 1 Ciclofosfamida 600 mg/m ² i.v. día 1 Vincristina 1 mg/m ² i.v. día 1 (máximo 2 mg) Dexametasona 6 mg/m ² /d PO días 1-5 Repetir el ciclo cada 21 días Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i>	Leucopenia Grado III 34% Grado IV 50%	Grado III-IV 42%	Infección neutropénica* 40% Neutropenia Grado III 25% Grado IV 10% Trombocitopenia 13% Vómitos 11% Estomatitis 37% Neurológica 11% Pulmonar* 11% Diarrea 2% Piel 1% Cardiaca 3% Hepática 1%	Día 1— nivel 4 Días 8, 15— nivel 2	Mortalidad por infección 5% Mortalidad relacionada con la toxicidad 6% Intensidad de la dosis en el ciclo 7 para ciclofosfamida 75%, doxorubicina 68%
MINE-ESHAP (Rodríguez MA, et al. <i>J Clin Oncol</i> 1995;13:1734-41) N = 92	Mesna 1333 mg/m ² /d i.v. administrada al mismo tiempo que ifosfamida, luego 500 mg PO, 4 horas después de ifosfamida, días 1-3 Ifosfamida 1333 mg/m ² /d i.v. durante 1 hora, días 1-3 Mitoxantrona 8 mg/m ² i.v. día 1 Etopósido 65 mg/m ² /d i.v. días 1-3 Repetir el ciclo cada 21 días durante 6 ciclos, seguidos de 3 a 6 ciclos de ESHAP			Neutropenia febril* 7% de los ciclos Infección documentada* 3% de los ciclos Náuseas/vómitos (grado III) 10% Diarrea (grado III) 3% Estomatitis (grado III) 1% Pérdida de audición (grado III) 2% Cardiovascular (grado III) 2% Hemorragia 4%	Día 1— nivel 5 Días 2, 3— nivel 4	Mortalidad por infección 2%

*Toxicidad grado III-V

*Grado desconocido

LINFOMA: NO HODGKINIANO (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
ProMACE-CytaBOM (Longo DL, et al. <i>J Clin Oncol</i> 1991;9:25-38) N = 94	Prednisona 60 mg/m ² /d PO días 1-14 Doxorubicina 25 mg/m ² i.v. día 1 Ciclofosfamida 650 mg/m ² i.v. día 1 Etopósido 120 mg/m ² i.v. día 1 Citarabina 300 mg/m ² i.v. día 8 Bleomicina 5 unidades/m ² i.v. día 8 Vincristina 1,4 mg/m ² i.v. día 8 Metotrexato 120 mg/m ² i.v. día 8 Leucovorina 25 mg/m ² PO cada 6 horas por 4 dosis comenzando 24 horas después de metotrexato Trimetoprima/sulfametoxazol 2 DS PO 2x/día Repetir el ciclo cada 21 días Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i>			Neutropenia febril* 20% Infección clínicamente documentada 13% Lisis tumoral* 16% Coagulopatía* 12% Hemorragia gastrointestinal* 5% Infección con cultivo positivo* 20% *Requirió hospitalización, grado desconocido	Día 1— nivel 5 Día 8— nivel 3	Mortalidad por toxicidad 6% Intensidad de la dosis suministrada 80%-83% 61% requirió transfusión de eritrocitos Hospitalización en el 63% de los pacientes Infección con complicaciones que requirieron hospitalización 10% Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i> 8% El 7% de los pacientes requirió transfusión de plaquetas
Ciclofosfamida Doxorubicina Vincristina Prednisona Rituximab (Hiddeman W et al. ASCO 2004, abst. 6501) N = 122	Ciclofosfamida + Doxorubicina + Vincristina + Prednisona ± Rituximab	Neutrocitopenia Grado III-IV 63% (CHOP+R) 53% (CHOP)				

Linfoma: No hodgkiniano

LINFOMA: TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES

HEMATOPOYÉTICOS

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
BEAC (Rapoport AP, et al. <i>J Clin Oncol</i> 1993;11:2351-2361) N = 90	<u>Día -7</u> Carmustina 300 mg/m ² i.v. <u>Día -6 hasta día -3</u> Etopósido 100 mg/m ² cada 12 h i.v. Citarabina 100 mg/m ² cada 12 h i.v. Ciclofosfamida 35 mg/kg/d i.v. <u>Día 0</u> Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos Filgrastim o sargramostim 5 µg/kg/d i.v. o s.c. (40 pacientes)	Grado IV 100%		Neutropenia febril 100% Sepsis fúngica 3% Neumonitis intersticial 8% Hepática (bili ≥ 10 mg/dl) 8% Cardiomiopatía 4% Fracaso del injerto 3% Cistitis 1%	Días -7 a -3 —nivel 5	6 pacientes murieron por neumonitis intersticial 5 pacientes murieron por hepatotoxicidad 4 pacientes murieron por cardiomiopatía Los 3 pacientes con sepsis fúngica murieron 2 pacientes con fracaso del injerto murieron 1 paciente presentó disfunción vesical crónica
BEAM (Mills W, et al. <i>J Clin. Oncol</i> 1995;13:588-595) N = 107	<u>Día 1</u> Carmustina 300 mg/m ² i.v. <u>Día 2 hasta día 5</u> Etopósido 200 mg/m ² /d i.v. Citarabina 200 mg/m ² cada 12 horas i.v. <u>Día 6</u> Melfalán 140 mg/m ² i.v. <u>Día 0</u> (día después de melfalán) Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos Consultar la guía ASCO para las recomendaciones del factor de crecimiento	Neutropenia 100%		Neutropenia febril* 98% Mucositis* 100% Dolor abdominal* 65% Diarrea* 82% Hematemesis hemodinámicamente significativa, hematoquecia o melena* 7% Neumonitis* 17% *Grado desconocido	Días 1-6— nivel 5	3 pacientes murieron por sepsis muy grave 2 pacientes murieron por neumonitis 2 pacientes murieron por hemorragia intracerebral 1 paciente murió por enfermedad veno-oclusiva del hígado Infección por gramnegativos en 42% Infección por grampositivos en 47%
CBV (Weaver CH, et al. <i>J Clin Oncol</i> 1993;11:1329-1335) N = 57	<u>Día -8 hasta día -6</u> Etopósido 400 mg/m ² cada 12 horas i.v.* Carmustina 100-200 mg/m ² /d i.v. <u>Día -5 hasta día -2</u> Ciclofosfamida 1800 mg/m ² /d i.v. <u>Día 0</u> Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos *Los pacientes < 40 años recibieron 200 mg/m ² /d; los pacientes ≥ 40 años recibieron 100 mg/m ² /d Consultar la guía ASCO para las recomendaciones del factor de crecimiento	Sin notificar— se asume que el 100% de los pacientes presentó neutropenia		Pulmonar 23% Hepática 9% Renal 7% Cardiaca 5% Vesical 2%	Todos los días— nivel 5	13 pacientes murieron antes del día 100 debido a toxicidad del régimen terapéutico (enfermedad venooclusiva, fallo multiorgánico, nefrotoxicidad, toxicidad cardíaca) 5 pacientes murieron por infección

Linfoma: Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

CÁNCER DE MAMA

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
AC (Fisher B, et al. <i>J Clin Oncol</i> 1997;15:1858-69) N = 764	Doxorubicina 60 mg/m ² i.v. día 1 Ciclofosfamida 600 mg/m ² i.v. día 1 Repetir el ciclo cada 21 días	Grado III 5% Grado IV 2%		Sepsis (grado IV) 3% Infección neutropénica 3% Vómitos 14% Náuseas (grado III) 9% Diarrea < 1% Estomatitis (grado III) 1% Trombosis venosa profunda 1% Cardiaca < 1%	Día 1— nivel 4	Abandono en el 3% de pacientes debido a la toxicidad 1 paciente desarrolló leucemia mielógena aguda y 1 paciente desarrolló síndrome mielodisplásico después del tratamiento
ACT (Henderson IC, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2003; 21: 976-83) N = 524	Doxorubicina 60 mg/m ² i.v. día 1 Ciclofosfamida 600 mg/m ² i.v. día 1 Repetir el ciclo cada 21 días x 4 ciclos; a continuación Paclitaxel 175 mg/m ² i.v. durante 3 horas día 1 Repetir el ciclo cada 21 días x 4 ciclos Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i>	Neutropenia durante AC Grado IV 62% Neutropenia durante paclitaxel Grado IV 16%		Durante AC: Estomatitis (grado II-IV) 10% Náuseas (grado II-IV) 32% Vómitos (grado II-IV) 27% Durante paclitaxel: Estomatitis (grado II-IV) 1% Náuseas (grado II-IV) 3% Vómitos (grado II-IV) 1% Hipersensibilidad 6% Parestesias 15% Neuropatía sensorial 3% Cardiotoxicidad 11%	AC día 1— nivel 4 Paclitaxel día 1— nivel 2	10% de pacientes hospitalizados por toxicidad durante AC 3% de pacientes hospitalizados por toxicidad durante paclitaxel 2 muertes durante paclitaxel (infarto cerebral y anafilaxis Se informaron casos de AML secundarios

CÁNCER DE MAMA (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
CAF (FAC) (Stewart DJ, et al. <i>J Clin Oncol</i> 1997;15:1897-905) N = 128	Ciclofosfamida 500 mg/m ² i.v. día 1 Doxorubicina 50 mg/m ² i.v. día 1 5-Fluorouracilo 500 mg/m ² i.v. día 1 Repetir el ciclo cada 21 días	Leucopenia Grado III 56% Grado IV 25%	Grado III 7% Grado IV 2%	Gastrointestinal 20% Estomatitis 2% Alopecia 55% Cardiaca 1% Trombocitopenia 8%	Día 1— nivel 5	Intensidad de la dosis administrada 93% El 7% de las pacientes presentó una disminución en la fracción de eyección ≥ 15% hasta un nivel final ≤ 45%
Capecitabina (Blum JL, et al. <i>J Clin Oncol</i> 1999;17:485-93) N = 162	Capecitabina 1250 mg/m ² PO dos veces al día días 1-14 Repetir el ciclo cada 21 días Nota: En el estudio de la referencia, la capecitabina se administró a la dosis de 1255 mg/m ² PO dos veces al día	Leucopenia 3% Neutropenia 3%	Grado III-IV 4%	Trombocitopenia 4% Síndrome mano-pie* 10% Diarrea** 14% Náuseas* 4% Vómitos* 4% Fatiga* 7% Estomatitis* 3% Deshidratación** 4% Hiperbilirrubinemia** 12% Elevación de fosfatasa alcalina 4% *Grave, grado desconocido **Grave/potencialmente mortal	Días 1-14— nivel 2	Interrupción del tratamiento por toxicidad 4% Diarrea potencialmente mortal 3% 1 paciente desarrolló un trastorno de coagulación asintomático de grado IV (elevación del tiempo de protrombina durante el tratamiento con warfarina)

CÁNCER DE MAMA (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Capecitabina Docetaxel (O'Shaughnessy J, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2002;20:2812-23) N = 255	Capecitabina 1250 mg/m ² PO dos veces al día, días 1-14 Docetaxel 75 mg/m ² i.v. durante 1 hora día 1 Repetir el ciclo cada 21 días Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i> Reducir la dosis de capecitabina a 1000 mg/m ² PO cada 12 horas en caso de toxicidad de grado III-IV	Neutropenia Grado III-IV 68%		Neutropenia febril 16% Neutropenia (requirió intervención médica) 16% Estomatitis 17,4% Diarrea 14,4% Náuseas (grado III) 6% Síndrome mano-pie (grado III) 24% Alopecia (grado III) 6% Fatiga/astenia 8,4% Hiperbilirrubinemia 8,8% ALT 1,6% AST 2,8%	Día 1— nivel 3 Días 2-14— nivel 2	Neutropenia febril que requirió hospitalización 12% Hospitalizaciones relacionadas con el tratamiento 28% 45 pacientes (18%) interrumpieron el tratamiento con docetaxel, pero continuaron con capecitabina Capecitabina se interrumpió en el 34% de los ciclos, principalmente debido a síndrome de mano-pie (11,1%), diarrea (8,5%) y estomatitis (4,6%) Hubo que reducir la dosis por acontecimientos adversos en el 65% de las pacientes: sólo capecitabina (4%), sólo docetaxel (10%), o ambos compuestos (51%) La incidencia global más alta de acontecimientos adversos de grado III-IV tuvo lugar durante el primer ciclo de tratamiento (38%). En el segundo ciclo, el 36% de las pacientes sufrieron toxicidad de grado III-IV, principalmente síndrome de mano-pie de grado III Hubo 3 muertes probable, posible o remotamente relacionadas con la medicación

CÁNCER DE MAMA (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
CMF (Amadori D, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2000; 8:3125-34) N = 138	Ciclofosfamida 100 mg/m ² /d PO días 1-14 Metotrexato 40 mg/m ² i.v. días 1, 8 5-Fluorouracilo 600 mg/m ² i.v. días 1, 8 Repetir el ciclo cada 4 semanas			Náuseas/vómitos 9,2%	Días 1, 8— nivel 3	Toxicidad hematológica que requirió un retraso de 1 semana en el 20,1% de los ciclos y de 2 semanas en el 4,3% de los ciclos
CMF (Harper-Wynne C, et al. <i>Br J Cancer</i> 1999; 81:316-22) N = 48	Ciclofosfamida 600 mg/m ² i.v. días 1, 8 Metotrexato 40 mg/m ² i.v. días 1, 8 5-Fluorouracilo 600 mg/m ² i.v. días 1, 8 Repetir el ciclo cada 28 días	Leucopenia Grado III 14% Grado IV 10%	Grado III 4%	Sepsis neutropénica* 9% Trombocitopenia (grado IV) 4% Alopecia (grado III) 8% Náuseas/vómitos 19%	Días 1, 8— nivel 4	Reducción de la dosis en el 21% debido a la toxicidad hematológica 2 muertes por toxicidad, una secundaria a toxicidad hematológica
Docetaxel (Nabholtz JM, et al. <i>J Clin Oncol</i> 1999;17:1413-24) N = 200	Docetaxel 100 mg/m ² i.v. durante 1 hora el día 1 Repetir el ciclo cada 21 días Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i>	Grado III-IV 93%		Neutropenia febril 9% Infección (fiebre ≥ grado II con neutropenia grado IV que requiere hospitalización o antibióticos) 11% Trombocitopenia 4% Náuseas 5% Vómitos 3% Estomatitis 9% Diarrea 8% Toxicidad cutánea 4% Astenia 16% Neurosensorial 5% Retención grave de líquidos 8%	Día 1— nivel 2	Mortalidad por toxicidad 2% Retraso del tratamiento debido a toxicidad hematológica 6% Interrupción del tratamiento 14% Intensidad de la dosis 94%

*Grado desconocido

CÁNCER DE MAMA (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Doxorubicina Docetaxel (Nabholtz JM, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2003; 21: 968-75) N = 213	Doxorubicina 50 mg/m ² i.v. durante 15 minutos día 1; a continuación Docetaxel 75 mg/m ² i.v. durante 1 hora día 1 Repetir el ciclo cada 21 días Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i>	Grado III-IV 97%		Neutropenia febril 33% Infección 8% Alergia 1% Náuseas 6% Vómitos 6% Estomatitis 9% Diarrea 8% Astenia 9% Edema 1% Toxicidad ungueal 1% Cardíaca 3% Trombocitopenia 5%	Día 1— nivel 4	El 37% de los pacientes requirió G-CSF
Doxorubicina Docetaxel (Alba E, ASCO 2003)	Doxorubicina 75 mg/m ² × 3 secuencialmente Docetaxel 100 mg/m ² Repetir el ciclo cada 21 días	Grado IV 37,8%		Fiebre 2,8%	Día 1— nivel 4	Disminución de la toxicidad respecto a la pauta concomitante
ACT (Nabholtz JM, <i>Proc Am Soc Clin Oncol</i> 2002; 21:36 a.) N=745	Doxorubicina 50 mg/m ² día 1 Ciclofosfamida 500 mg/m ² día 1 Docetaxel 75 mg/m ² día 1 Se repite el ciclo cada 21 días Recomendado filgrastim profiláctico, días 5-10, en el contexto de adyuvancia	Neutropenia febril		Náuseas 9% Astenia 11% Estomatitis 7%	Día 1— nivel 4	
Doxorubicina Paclitaxel (Jassem J, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2001;19:1707-15) N = 128	Doxorubicina 50 mg/m ² i.v. día 1, seguida 24 horas más tarde de Paclitaxel 220 mg/m ² i.v. durante 3 horas día 2 Repetir el ciclo cada 21 días Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i>	Neutropenia Grado III 27% Grado IV 62%	Grado III-IV 9%	Infección (grado III) 2% Fiebre 8% Trombocitopenia (grado IV) 2% Artralgia/mialgia (grado III) 10% Neuropatía periférica (grado III) 12% Náuseas/vómitos (grado III) 8% Diarrea (grado III) 2% Estomatitis (grado III) 1%	Día 1— nivel 3 Día 2— nivel 2	Disminución significativa de la FEVI en el 21% de las pacientes

CÁNCER DE MAMA (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Doxorubicina Paclitaxel (Biganzoli L, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2002; 20: 3114-21) N=128	Doxorubicina 60 mg/m ² i.v. en bolo, día 1, seguido 30 minutos más tarde de Paclitaxel 175 mg/m ² i.v. en 3 horas día 1 Repetir el ciclo cada 21 días Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i>	Criterio NCIC CTC Neutropenia Grado IV 89%		Neutropenia febril 32% Infecciones documentadas 7% Estomatitis 10% Trombocitopenia 7% Náuseas/vómitos 7% Artralgia/mialgia 7% Neurotoxicidad sensorial 3% Insuficiencia cardiaca cognitiva 2% Disminución de la fracción de eyección por debajo de los límites normales 27%	Día 1— nivel 4	No se permite el uso de G-CSF profiláctico
AC Paclitaxel a altas dosis (Citron ML, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2003; 21: 1431-39) N=493	Doxorubicina 60 mg/m ² i.v., día 1 Ciclofosfamida 600 mg/m ² i.v. día 1 Repetir el ciclo cada 14 días durante 4 ciclos, seguido de Paclitaxel 175 mg/m ² i.v. durante 3 horas, cada 14 días durante 4 ciclos Recomendado filgrastim profiláctico, días 3-10 de cada ciclo, 1ª y 2ª secuencia Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i>	Leucopenia Grado IV 6% Neutropenia Grado IV 9%		Infección (grado III) 3% Estomatitis 3% Náuseas (grado III) 8% Vómitos 6% Diarrea (grado III) 1% Flebitis/trombosis (grado III) 1% Sensorial (grado III) 4% Motora (grado III) 1% Dolor (grado III) 9% Dermatológica (grado III) 2% Mialgia/artralgia (grado III) 5%	AC día 1— nivel 4 Paclitaxel día 1 — nivel 2	Complicaciones notificadas en 104 pacientes 31% necesitaron algún retraso en el tratamiento 13% necesitaron al menos 1 transfusión de eritrocitos 2% fueron hospitalizados por neutropenia febril
FEC 100 (French Adjuvant Study Group. <i>J Clin Oncol</i> 2001;19:602-11) N = 276	5-Fluorouracilo 500 mg/m ² i.v. día 1 Epirubicina 100 mg/m ² i.v. día 1 Ciclofosfamida 500 mg/m ² i.v. día 1 Repetir el ciclo cada 21 días	Neutropenia Grado III-IV 25,2%	Grado III 0,8%	Infección (grado III) 3,4% Náuseas/vómitos 34,7% Estomatitis 3,8% Alopecia 78,8%	Día 1— nivel 5	4 casos de toxicidad cardiaca tardía

CÁNCER DE MAMA (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Gem-Cis (Nagourney RA, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2000;18:2245-49) N = 30	Cisplatino 30 mg/m ² i.v. días 1, 8, seguido de Gemcitabina 750 mg/m ² i.v. días 1, 8 Repetir el ciclo cada 21 días	Leucopenia Grado III-IV 13% Neutropenia Grado III-IV 10%	Grado III-IV 4%	Náuseas/vómitos (grado III) 4% Trombocitopenia 31%	Días 1, 8— nivel 5	
Gem-paclitaxel (O'Shaughnessy J, et al. <i>Proc Am Soc Clin Oncol</i> 2003; 22: 6 [Abst 25])	Gemcitabina 1250 mg/m ² , día 1, 8 Paclitaxel 175 mg/m ² día 1	Grado III-IV 17,2%	Grado III-IV 1%		Día 1 — nivel 2	
Doxorubicina liposomal (Ranson MR, et al. <i>J Clin Oncol</i> 1997; 15: 3185-91) N = 71	Doxorubicina liposomal 45 mg/m ² i.v. día 1 Repetir el ciclo cada 21 días	Neutropenia Grado III 16% Grado IV 11%		Mucositis 31% Trombocitopenia (grado III) 3% Dermatológica 34%	Día 1 —nivel 3	1 muerte tóxica (insuficiencia respiratoria) 1 paciente tuvo una disminución del 33% en la FEVI 2 reacciones alérgicas relacionadas con la infusión 13 pacientes tratados inicialmente con una dosis de 30 mg/m ² tuvieron reducción de dosis debido a eritrodisestesia palmoplantar
NLF (Hainsworth JD. <i>Eur J Cancer Care</i> 1997;6:4-9) N = 64	Mitoxantrona 12 mg/m ² i.v. día 1 5-Fluorouracilo 350 mg/m ² /d bolo i.v. días 1-3, administrado tras leucovorina Leucovorina 300 mg/m ² /d i.v. durante 30-60 minutos, días 1-3	Leucopenia Grado III-IV 4%		Neutropenia febril 4% Trombocitopenia 1% Náuseas/vómitos < 1% Mucositis 2% Diarrea 3% Conjuntivitis 1% Alopecia 8%	Día 1— nivel 4 Días 2, 3 — nivel 2	4% hospitalizaciones En el 43% de los ciclos se redujo la dosis por toxicidad

CÁNCER DE MAMA (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Paclitaxel (Smith RE, et al. <i>J Clin Oncol</i> 1999; 17:3403-11) N = 279 N = 284	Paclitaxel 250 mg/m ² i.v. durante 3 horas día 1 Repetir el ciclo cada 21 días o bien: Paclitaxel 250 mg/m ² i.v. durante 24 horas día 1 Repetir el ciclo cada 21 días Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i>	Neutropenia Grado III-IV 73% Grado III-IV 81%		3 hr 24 hr Neutropenia febril 5% 18% Infección 7% 12% Alopecia 59% 68% Náuseas 4% 8% Vómitos 3% 8% Diarrea 1% 4% Neurosensorial 22% 13% Neuromotora 17% 12% Artralgia/mialgia 19% 19% Hipersensibilidad 2% 1%	Día 1— nivel 2	Muertes por toxicidad 3% (3 h), 1% (24 h) Interrupción por toxicidad 20% (3 h) y 15% (24 h) La toxicidad ≥ grado IV fue más frecuente en el grupo de 24 horas (23% frente al 12%)
Paclitaxel semanal (Perez EA, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2001;19:4216-23) N = 212	Paclitaxel 80 mg/m ² durante 1 hora semanalmente durante 4 semanas Repetir el ciclo cada 28 días Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i>	Neutropenia Grado III 10% Grado IV 5%	Grado III 9%	Artralgia/mialgia 2% Neuropatía (grado III) 9% Astenia 4%	Nivel 2	
Paclitaxel Epirubicina (Rischin D, et al. <i>Br J Cancer</i> 2000;83:438-42) N = 43	Epirubicina 75 mg/m ² i.v. día 1, seguida de Paclitaxel 175 mg/m ² i.v. durante 3 horas día 1 Repetir el ciclo cada 21 días Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i>	Neutropenia Grado III 2% Grado IV 95%	Grado III 7%	Infección (grado III) 19% Neutropenia febril 14% (4% de ciclos) Trombocitopenia 7% Estomatitis (grado III) 5% Náuseas (grado III) 7% Vómitos (grado III) 2% Diarrea 4% Mialgia/artralgia (grado III) 14% Astenia (grado III) 12%	Día 1— nivel 4	Se tuvo que retrasar la dosis en el 9,3% de las pacientes debido a la lenta recuperación por mielosupresión Hubo que reducir la dosis en el 42% de las pacientes, fundamentalmente debido a bajos recuentos hematológicos y neutropenia febril

CÁNCER DE MAMA (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Paclitaxel Carboplatino (Loesch D, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2002; 20: 3857-64)	Paclitaxel 100 mg/m ² i.v. durante 1 hora los días 1, 8, 15, seguido de: Carboplatino, dosis calculada según ecuación de Calvert AUC: 2 i.v. los días 1, 8, 15. Repetir el ciclo cada 28 días	Leucopenia Grado III-IV 13% Neutropenia Grado III-IV 31%	Grado III-IV 5%	Neuropatía 11% Infección 4% Astenia 5% Parestesias 4% Insuficiencia cardiaca congestiva 1%	Días 1, 8, 15— nivel 5	
N=80	Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i> .					
Paclitaxel Carboplatino (Pérez EA, et al. <i>Cancer</i> 2000; 88: 124-31)	Paclitaxel 200 mg/m ² i.v. durante 3 horas, día 1, seguido de: Carboplatino, dosis calculada según ecuación de Calvert AUC: 6 i.v. día 1. Repetir el ciclo cada 21 días	Leucopenia Grado III 46% Grado IV 6% Neutropenia Grado III 28% Grado IV 54%		Trombocitopenia 18% Artralgia/mialgia (grado III) 16% Neurosensorial (grado III) 16% Náuseas/vómitos 8% Neuromotora (grado III) 4% Hipersensibilidad (grado III) 2% Diarrea (grado IV) 2%	Día 1— nivel 5	Fue necesario retrasar los tratamientos en el 41% de las pacientes Fue necesario reducir las dosis de paclitaxel en el 34% de las patientess 1 paciente con diarrea grado IV requirió hospitalización 1 paciente requirió transfusiones de plaquetas
N=50	Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i>					
Paclitaxel-Vinorelbina (Romero Acuna L, et al. <i>J Clin Oncol</i> 1999;17:74-81)	Vinorelbina 30 mg/m ² i.v. días 1, 8 Paclitaxel 135 mg/m ² i.v. durante 3 h, día 1* Repetir el ciclo cada 28 días Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i>	Leucopenia Grado III 61% Grado IV 32% Neutropenia Grado III 22% Grado IV 71%	Grado III 12%	Infección (más frecuente con elevación de pruebas de funcionalismo hepático LFT) 18% Trombocitopenia (grado IV) 4% Estreñimiento (grado III) 2% Náuseas/vómitos (grado III) 2% Alopecia (grado III) 86% Flebitis (grado III) 12%	Días 1, — nivel 2 Día 8 — Nivel 2	Hubo reducciones de la dosis en el 98% de las pacientes debido a toxicidad hematológica En el ciclo 6 la intensidad de la dosis suministrada fue del 62% y del 65% de la planificada para vinorelbina y paclitaxel, respectivamente Muerte por sepsis 4%
N = 49	*Administrar 1 hora después de la infusión de vinorelbina el día 1 de cada ciclo					

CÁNCER DE MAMA (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Trastuzumab Docetaxel (Esteva FJ, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2002;20:1800-8) N = 30	<u>Ciclo 1</u> Trastuzumab 4 mg/kg i.v. dosis de carga durante 90 minutos el día 0 del ciclo 1, seguido de 2 mg/kg i.v. semanalmente los días 8, 15 Docetaxel 35 mg/m ² i.v. los días 1, 8, 15* Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i> <u>Ciclos subsiguientes</u> Trastuzumab 2 mg/kg i.v. semanalmente los días 1, 8, 15, seguido de Docetaxel 35 mg/m ² i.v. días 1, 8, 15 Repetir el ciclo cada 28 días Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i> *Durante la primera semana de tratamiento, la dosis de trastuzumab precede a la de docetaxel. En todos los ciclos posteriores, la dosis de docetaxel precede a la de trastuzumab.	Granulocitopenia Grado III 16% Grado IV 10%	Grado I-II 56%	Neutropenia febril (grado III) 3% Fatiga (grado III) 20% Trombocitopenia 0% Neuropatía (grado III) 3% Disfunción ventricular izquierda (grado III) 3% Derrame pleural (grado III) 3% Diarrea (grado III) 6% Reacción de hipersensibilidad (grado III) 6%	Día 1, 8 15— nivel 2	En el 23% de las pacientes se interrumpió docetaxel por toxicidad Hubo lagrimeo excesivo (grado I-II) en el 93% de las pacientes con una dosis mediana acumulada de docetaxel de 210 mg/m ² Se observó edema de grado I-II en el 46% de las pacientes, con una dosis mediana de docetaxel de 220 mg/m ² La mediana de intensidad de la dosis de docetaxel fue del 91% El 63% de las pacientes requirió una reducción de la dosis de docetaxel
Trastuzumab (semanal) Docetaxel Carboplatino (Slamon DJ, et al. <i>Proc Am Soc Clin</i> 2001; 20: 498, abs 193) N = 57	Trastuzumab 4 mg/kg dosis de carga i.v. día 1, ciclo 1 Resto de los ciclos 2 mg/kg i.v. semanalmente durante 1 año o hasta progresión Docetaxel 75 mg/m ² i.v. día 1 Carboplatino, dosis calculada según ecuación de Calvert AUC: 6 i.v. día 1 Repetir docetaxel/carboplatino cada 21 días durante 6 ciclos Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i>			Infección (grado III) 2% Estomatitis 11% Fatiga 11% Náuseas 7% Vómitos 2% Diarrea 2% Mialgias 2% Edemas 2% Desórdenes dermatológicos 2%	Día 1 —nivel 5	3 pacientes tuvieron neutropenia febril

CÁNCER DE MAMA (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Trastuzumab Paclitaxel (Herceptin® [trastuzumab], ficha técnica: Genentech) N = 91	Trastuzumab 4 mg/kg carga i.v. día 1,* seguido de 2 mg/kg i.v. semanal, seguido de Paclitaxel 175 mg/m ² durante 3 horas i.v. día 1 Repetir el ciclo cada 21 días Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i> *Dosis de carga sólo en el primer ciclo.	Leucopenia 24% Sin especificar grado	Sin especificar el grado 14%	Infección neutropénica 47% Fiebre* 49% Dolor* 61% Astenia* 62% Reacción alérgica* 8% Náuseas/vómitos* 14% Diarrea* 45% Artralgia* 37% Parestesia* 48% Neuropatía* 13% Disnea* 27% Faringitis* 22% Erupción* 38% Infección del tracto urinario* 18% *Grado desconocido	Día 1— nivel 2	
Trastuzumab Paclitaxel Carboplatino (Robert N, et al. <i>Breast Cancer Res Treat</i> 2002; 76 (suppl.): S37) N = 61	Trastuzumab 4 mg/kg i.v. dosis de carga día 1 Resto de ciclos 2 mg/kg semanal. Paclitaxel 175 mg/m ² i.v. durante 3 horas día 1 Carboplatino, dosis calculada según ecuación de Calvert AUC: 6 i.v. día 1 Repetir el ciclo cada 21 días Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i>	Neutropenia Grado III-IV 54%		Trombocitopenia 8% Náuseas 5%	Día 1 —nivel 5	

CÁNCER DE MAMA (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Trastuzumab Vinorelbina (Burstein HJ, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2001;19:2722-30) N = 40	Trastuzumab 4 mg/kg carga i.v. durante 90 minutos día 1, posteriormente 2 mg/kg i.v. durante 30 minutos semanalmente comenzando el día 8, seguido de Vinorelbina 25 mg/m ² i.v. semanal Se evaluó la función del ventrículo izquierdo cada 8 semanas Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i>	Leucopenia Grado III 33% Grado IV 5% Neutropenia Grado III 33% Grado IV 10%	Grado III 3%	Neutropenia febril (grado III) 3% Trombosis (grado III) 3% Pancreatitis (grado III) 3% Fatiga (grado III) 5%	Nivel 1	Hubo reducción de la dosis en el 13% de los tratamientos semanales Se omitieron dosis en el 7% de los tratamientos semanales Cardiotoxicidad de grado II en el 8% de las pacientes
Vinorelbina (Fumoleau P, et al. <i>J Clin Oncol</i> 1993;11:1245-52) N = 145	Vinorelbina 30 mg/m ² i.v. semanalmente	Leucopenia Grado III 44% Grado IV 10% Neutropenia Grado III 36% Grado IV 36%	Grado III 2% Grado IV < 3%	Infección (grado III) < 1% Trombocitopenia 1% Náuseas/vómitos (grado III) < 1% Alopecia (grado III) 1% Estomatitis (grado III) < 1% Neuropatía (grado III) 1% Estreñimiento 3% Fiebre (grado III) 1% Flebitis (grado III) 4,5%	Nivel 1	Interrupción del tratamiento por toxicidad en el 6% de las pacientes Intensidad media de la dosis del 68% con respecto a la planificada
Paclitaxel Trastuzumab (Seidman AD, et al. ASCO 2004, abstr. 512) N = 585	Paclitaxel 80 mg/m ² i.v. infusión continua durante 1 h. cada 7 días vs. paclitaxel 175 mg/m ² i.v. infusión continua durante 3 h. Repetir el ciclo cada 21 días Trastuzumab (dosis semanal estándar)	Granulocitopenia Grado III-IV 8% (paclitaxel cada 7 días) 15% (paclitaxel cada 21 días)		Neurosensorial 23% (paclitaxel cada 7 días) 8% (paclitaxel cada 21 días) Neuropatía motriz 12% (paclitaxel cada 7 días) 4% (paclitaxel cada 21 días)		0,8% disfunción cardiaca Dos muertes por neumonía

CÁNCER DE MAMA (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Epirubicina Paclitaxel Ciclofosfamida (Möbus VJ, et al. ASCO 2004, abst. 513) N = 1284	Epirubicina 150 mg/m ² Paclitaxel 225 mg/m ² Ciclofosfamida 2500 mg/m ² infusión i.v. cada 2 semanas Completar tres ciclos G-CSF 5 µg/kg s.c. días 3-10	Neutropenia febril 7%				No se registraron muertes relacionadas con el tratamiento
Paclitaxel Trastuzumab (Buzdar AU, et al. ASCO 2004, abst. 520) N = 42	Paclitaxel i.v. x 4 ciclos seguido de Fluoracilo, epirubicina y ciclofosfamida o quimioterapia conteniendo una antraciclina x 4 ciclos Trastuzumab 2 mg/kg cada 7 días durante 24 semanas	Neutropenia febril 47,6%				Disminución de la fracción de eyección >10% 23,8%
Epirubicina Docetaxel (Steger GG, et al. ASCO 2004, abst. 553) N = 292	Epirubicina 75 mg/m ² Docetaxel 75 mg/m ² día 1 G-CSF 30 MU días 3-10 Repetir el ciclo cada 21 días durante 3 ciclos					No se registró ninguna muerte debida al tratamiento durante el estudio
5-Fluorouracilo Doxorubicina Ciclofosfamida Docetaxel (Martin M, et al. ASCO 2004, abst. 620) N = 448	5-Fluorouracilo 500 mg/m ² Doxorubicina 50 mg/m ² Ciclofosfamida 500 mg/m ² (FAC) vs. Docetaxel 75 mg/m ² Doxorubicina 50 mg/m ² Ciclofosfamida 500 mg/m ² (TAC) infusión i.v. cada 21 días ± G-CSF profiláctico	Neutropenia febril 1,3% (FAC) 23,8% (TAC-G-CSF) 3,5% (TAC+G-CSF)		26,7% (FAC) 50,4% (TAC-G-CSF) 20% (TAC+G-CSF)		

CÁNCER DE MAMA (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
5-Fluorouracilo Doxorubicina Ciclofosfamida Docetaxel (Vogel CL, et al. ASCO 2004, abst. 677) N = 1480	6 ciclos de 5-Fluorouracilo 500 mg/m ² Doxorubicina 50 mg/m ² Ciclofosfamida 500 mg/m ² (FAC) ± G-CSF vs. Docetaxel 75 mg/m ² Doxorubicina 50 mg/m ² Ciclofosfamida 500 mg/m ² (TAC) infusión i.v. cada 21 días ± G-CSF	Neutropenia febril (por ciclo): 0,5% (FAC-G-CSF) 0,3% (FAC+G-CSF) 6,0% (TAC-G-CSF) 3,1% (TAC+G-CSF)				No se registró ninguna muerte debida al tratamiento durante el estudio

MELANOMA

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Cisplatino Dacarbazina Interferón Interleucina-2 (Flaherty LE, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2001;19:3194-3202) N = 44	Cisplatino 25 mg/m ² /d i.v. durante 1 hora días 1-3, seguido inmediatamente de Dacarbazina 250 mg/m ² /d i.v. durante 30 minutos días 1-3 Interferón alfa 2b 5 MU/m ² /d s.c. días 6, 8, 10, 13 y 15 Interleucina-2 18 MU/m ² /d i.v. días 6-10 (lunes-viernes) y días 13-15 de cada ciclo de tratamiento Repetir el ciclo cada 28 días Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i>	Neutropenia* Grado III-IV 23% Leucopenia* Grado III-IV 6% *Porcentaje de ciclos	Grado III-IV* 2% *Porcentaje de ciclos	Trombocitopenia* 6% Anorexia* 5% Fatiga* 3% Náuseas* 9% Vómitos* 9% Nefrotoxicidad* 1% Transaminasas* 3% *Porcentaje de ciclos	Días 1-3— nivel 5 Días 6-10 y 13-15 —nivel 4	No hubo hospitalizaciones por neutropenia febril o infección 13 casos de reducción de la dosis (ciclos de tratamiento 2-6) por toxicidad 2 muertes posiblemente relacionadas con el tratamiento Se omitieron corticosteroides en este régimen, posiblemente a causa de la elevada incidencia de toxicidad emetizante de grado III-IV
Dacarbazina (Chapman PB, et al. <i>J Clin Oncol</i> 1999;17:2745-51) N = 121	Dacarbazina 1000 mg/m ² i.v. día 1 Repetir el ciclo cada 21 días	Neutropenia Grado III 10% Grado IV 9% Leucopenia sin neutropenia Grado III 1%	Grado III-IV 6%	Trombocitopenia 7% Náuseas/vómitos 5% Disnea 1%	Día 1— nivel 5	3 pacientes retirados del estudio por toxicidad
Dacarbazina (Middleton MR, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2000;18:158-66) N = 149	Dacarbazina 250 mg/m ² /d i.v. durante 30 minutos días 1-5 Repetir el ciclo cada 21 días	Neutropenia Grado III 1% Grado IV 1%	Grado IV 1%	Fiebre (grado III) 2% Trombocitopenia 8% Astenia (grado III) 1% Fatiga (grado III) 2% Cefalea (grado III) 1% Dolor (grado III) 13% Estreñimiento (grado III) 3% Náuseas (grado III) 4% Vómitos (grado III) 4% Somnolencia (grado III) 1%	Días 1-5— nivel 3	Retraso de los ciclos 6% Interrupción por acontecimientos adversos 5% Ninguna muerte por toxicidad Reducción de la dosis en el 2% de los ciclos

MELANOMA (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Dacarbazina Carmustina Cisplatino Tamoxifeno (Rusthoven JJ, et al. <i>J Clin Oncol</i> 1996;14:2083-90) N = 101 con tamoxifeno N = 98 sin tamoxifeno	Dacarbazina 220 mg/m ² /d i.v. días 1-3, y días 22-24 Carmustina 150 mg/m ² i.v. día 1 Cisplatino 25 mg/m ² /d i.v. días 1-3, y días 22-24 Tamoxifeno 160 mg/d PO 7 días antes de la quimioterapia, luego 40 mg/d días 1-42 Repetir el ciclo cada 43 días	Neutropenia (sin tamoxifeno) Grado IV 31% (con tamoxifeno) Grado IV 32%		Fiebre neutropénica 5% Infección (requiere antibióticos) 2% Trombosis venosa profunda 6% Trombocitopenia (grado IV) 43% Sofocos sin tamoxifeno (grado III) 1% con tamoxifeno (grado III) 3% Vómitos* 40% *Grado desconocido	Días 1-3—nivel 5 Días 22-24—nivel 5	Mortalidad por toxicidad 1% Hemorragia que requiere transfusión 9,5%
Régimen de Dartmouth (Chapman PB, et al. <i>J Clin Oncol</i> 1999;17:2745-51) N = 119	Tamoxifeno 10 mg PO dos veces al día (iniciar 1 semana antes de la quimioterapia y continuar indefinidamente) Carmustina (BCNU) 150 mg/m ² i.v. día 1 (repetir cada 42 días—en ciclos alternos) Cisplatino 25 mg/m ² /d i.v. días 1-3 Dacarbazina 220 mg/m ² /d i.v. días 1-3 Repetir cisplatino dacarbazina cada 21 días	Neutropenia Grado III 24% Grado IV 15% Leucopenia sin neutropenia Grado III 8% Grado IV 1%	Grado III-IV 32%	Trombocitopenia 57% Náuseas/vómitos 18% Fatiga 7% Elevación creatinina sérica 3% Disnea 5%	Días 1-3—nivel 5	25 pacientes retirados del estudio por toxicidad

MELANOMA (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
DTIC, CDDP, Vinblastina IFN-alfa 2b, Interleucina-2 (McDermott DF, et al. <i>Clin Cancer Res</i> 2000;6:2201-08) N = 44	Dacarbazina 800 mg/m ² i.v. día 1 Cisplatino 20 mg/m ² /d i.v. días 1-4 Vinblastina 1,2 mg/m ² /d i.v. días 1-4 Interferón-alfa 2b 5 MU/m ² /d s.c. días 1-5, 8, 10, 12 Aldesleukina 9 MU/m ² /d infusión i.v. continua días 1-4 Filgrastim 5 µg/kg/d s.c. días 7-16 Repetir el ciclo cada 21 días hasta un máximo de 4 ciclos Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i>	Neutropenia Grado IV 30%		Fiebre neutropénica 9% Infección 7% Trombocitopenia 43% Hipotensión 30% Náuseas/vómitos 27% Insuficiencia renal 11% Toxicidad neurológica 5% Hemorragia 2%	Días 1-4— nivel 5 Días 5, 8, 10, 12— nivel 1	En el 34% de los pacientes hubo retraso en el alta o readmisión hospitalaria por neutropenia febril o deshidratación secundaria a náuseas y vómitos Se utilizaron antibióticos profilácticos, antipiréticos, antipruriginosos y bloqueadores H ₂ Se administró un máximo de 4 ciclos
Interferón-alfa 2b dosis altas (Kirkwood JM, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2001;19:2370-80) N = 385	Interferón-alfa 2b 20 MU/m ² /d i.v. 5 días a la semana durante 4 semanas, luego 10 MU/m ² /d s.c. 3x/semana durante 48 semanas	Granulocitopenia/ Leucopenia Grado III 51,3% Grado IV 8,6%		Infección 4,3% Fatiga 20,9% Mialgia (grado III) 3,8% Náuseas (grado III) 4,6% Vómitos 4,6% Hepática 26,9% Neurosensorial (grado III) 1,8% Neuromotora (grado III) 5,1% Neuropsicológica 9,9% Neuroclínica 16,3% Reacción en el lugar de la inyección (grado III) 0,3%	Nivel 1	El 10% interrumpió el tratamiento por toxicidad Durante el tratamiento de inducción, el 24% tuvo retraso en el tratamiento, el 14% reducción de la dosis y el 28% retraso o reducción de la dosis Durante el tratamiento de mantenimiento, el 32% tuvo retraso, el 24% reducción de la dosis y el 37% retraso o reducción de la dosis secundarios a la toxicidad

MELANOMA (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
<p>Aldesleukina a dosis altas (Atkins MB, et al <i>J Clin Oncol</i> 1999;17:2105-16)</p> <p>N = 270</p>	<p>Aldesleukina 600.000 IU/kg o 720.000 IU/kg i.v. durante 15 minutos cada 8 horas días 1-5 durante 14 dosis; después de un periodo de descanso de 6 a 9 días, se programaron 14 dosis adicionales de aldesleukina durante los siguientes 5 días (las tandas están separadas por intervalos de 6 a 12 semanas, con un máximo de 5 tandas)</p> <p>Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i></p> <p>Nota: Cinco pacientes recibieron 360.000 IU o 540.000 IU/kg</p>	<p>Leucopenia</p> <p>Grado III 1%</p> <p>Grado IV 1%</p>	<p>Grado III-IV 2%</p>	<p>Infección 11%</p> <p>Sepsis 2%</p> <p>Fiebre 19%</p> <p>Hipotensión 45%</p> <p>Taquicardia 3%</p> <p>Infarto de miocardio 1%</p> <p>Isquemia miocárdica 2%</p> <p>Náuseas 6%</p> <p>Vómitos 37%</p> <p>Diarrea 32%</p> <p>Mucositis 2%</p> <p>Confusión 13%</p> <p>Somnolencia 3%</p> <p>Coma 1%</p> <p>Elevación SGOT 7%</p> <p>Elevación fosfatasa alcalina 2%</p> <p>Disnea 10%</p> <p>ARDS 9%</p> <p>Hiperbilirrubinemia 9%</p> <p>Oliguria 39%</p> <p>Elevación creatinina sérica 1%</p> <p>Trombocitopenia 17%</p> <p>Anuria 8%</p> <p>Erupción 2%</p> <p>Malestar 14%</p>	<p>Días 1-5— nivel 3</p>	<p>6 pacientes murieron por toxicidad relacionada con el tratamiento</p>
<p>Temozolomida (Middleton MR, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2000;18:158-66)</p> <p>N = 156</p>	<p>Temozolomida 200 mg/m²/d PO días 1-5 Repetir el ciclo cada 28 días</p>	<p>Neutropenia</p> <p>Grado III 1%</p> <p>Grado IV 2%</p>	<p>Grado III-IV 2%</p>	<p>Fiebre 2%</p> <p>Trombocitopenia 7%</p> <p>Astenia (grado III) 3%</p> <p>Fatiga (grado III) 3%</p> <p>Cefalea 6%</p> <p>Dolor (grado III) 7%</p> <p>Estreñimiento (grado III) 3%</p> <p>Náuseas (grado III) 4%</p> <p>Vómitos 5%</p>	<p>Nivel 1</p>	<p>Ciclos retrasados 6%</p> <p>Interrupción secundaria a acontecimientos adversos 3%</p> <p>3 muertes por toxicidad: 1 hemorragia cerebral con trombocitopenia 1 hemorragia cerebral sin trombocitopenia 1 coma</p>

MIELOMA MÚLTIPLE

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Melfalán a altas dosis y trasplante autólogo (Moreau P, et al. <i>Blood</i> 2002;99:731-35) N = 298	Melfalán 200 mg/m ² i.v. durante 30 minutos día -2 Infusión de células progenitoras periféricas (PBPC) día 0 Movilización de PBPC con G-CSF 10 µg/kg/d durante 6 días o ciclofosfamida 4 g/m ² i.v. x 1, seguida de G-CSF o G-CSF + SCF hasta recoger 2 x 10 ⁶ células CD34/kg, seguido de un ciclo de VAD Administración de GM-CSF comenzando el día +7 hasta la recuperación de los granulocitos Después de completar el tratamiento a dosis altas, interferón-α 3 x 10 ⁶ unidades s.c. 3x/semana hasta que granulocitos > 1.500/µl y plaquetas > 100.000/µl; al menos durante el primer año después del trasplante	Duración de neutropenia— 8 días (mediana) Requiere G-/GM-CSF 75%	Transfusiones de eritrocitos —1 (mediana)	Cardíaca 0,7% Mucositis 30% Pulmonar 1,4% Renal 2,1% Hepática 0,7%	Nivel 5	Duración de G-CSF/GM-CSF— 7 días (mediana) Duración de antibióticos i.v.— 8 días (mediana) Duración de trombocitopenia— 7 días (mediana) Transfusiones de plaquetas (mediana) 5 muertes por toxicidad durante VAD No hubo muertes por toxicidad en el grupo de melfalán 200 mg/m ²
MP (Oken MM, et al. <i>Cancer</i> 1997;79:1561-67) N = 230	Melfalán 8 mg/m ² /d PO días 1-4 Prednisona 60 mg/m ² /d PO días 1-4 Repetir el ciclo cada 28 días	Neutropenia Grado III 29% Grado IV 8%		Infecciones 14% Náuseas/vómitos* 10% Neuropatía periférica* 2% Alopecia† 7% Trombocitopenia 23% *Toxicidad grado II-IV †Toxicidad grado I-IV	Días 1-4— nivel 1	Toxicidad grado III-IV en el 54% de los pacientes
Talidomida (Singhal S, et al. <i>N Engl J Med</i> 1999;341:1565-71) N = 84	Talidomida 200 mg PO diarios al acostarse (la dosis se incrementa cada 2 semanas durante 6 semanas hasta una dosis de 800 mg/día)		Grado III-IV 3,6%	Trombocitopenia 3,6%		Ningún paciente tuvo que interrumpir el tratamiento debido a toxicidad
VAD (Alexanian R, et al. <i>Am J Hematol</i> 1990;33:86-89) N = 175	Vincristina 0,4 mg/d i.v. infusión continua días 1-4 Doxorubicina 9 mg/m ² /d i.v. infusión continua días 1-4 Dexametasona 40 mg PO días 1-4, 9-12, 17-20 Repetir el ciclo cada 28-35 días	Neutropenia Grado III 15,4%		Sepsis 30% Trombocitopenia (≥ grado II) 11%	Días 1-4— nivel 2	Mortalidad por infección 2% Necesidad de hospitalización por complicaciones sépticas 30% Retirada del catéter debido a reinfección o trombo 14% Rasgos cushingoides 26% Irritabilidad que requiere tratamiento farmacológico 19% Agravamiento de la diabetes que requirió insulina 11%

CÁNCER DE PULMÓN: MICROCÍTICO

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
CAV (VAC) (Fukuoka M, et al. <i>J Natl Cancer Inst</i> 1991;83:855-61) N = 97	Ciclofosfamida 800 mg/m ² i.v. día 1 Doxorubicina 50 mg/m ² i.v. día 1 Vincristina 1,4 mg/m ² (máximo 2 mg) i.v. día 1 Repetir el ciclo cada 21-28 días	Leucopenia Grado III 42% Grado IV 36%		Náuseas/vómitos (grado II-IV) 64% Trombocitopenia 13% Neuropatía (grado II-IV) 9% Hepática (grado II-IV) 11% Renal (grado II-IV) 4% Alopecia (grado II-IV) 72%	Día 1— nivel 5	Mortalidad por toxicidad 3% Intensidad de la dosis 95%
EP (Pujol JL, et al. <i>J Natl Cancer Inst</i> 2001;93:300-08) N = 109	Etopósido 100 mg/m ² /d i.v. días 1-3 Cisplatino 100 mg/m ² i.v. día 2 Repetir el ciclo cada 28 días	Neutropenia Grado III-IV 85%	Grado III-IV 18%	Infecciones documentadas (todos los grados) 8% Fiebre (todos los grados) 18% Náuseas/vómitos 19% Trombocitopenia 18% Elevación de creatinina 12% Elevación de bilirrubina 2%	Días 1, 3— nivel 2 Día 2— nivel 5	Transfusión de eritrocitos 13% Transfusión de plaquetas 5% Infusión antibiótica 26% Muertes por toxicidad 5,5% Finalización precoz del tratamiento debido a toxicidad 5%
EC (Kosmidis PA, et al. <i>Semin Oncol</i> 1994;21:23-30) N = 72	Etopósido 100 mg/m ² /d i.v. días 1-3 Carboplatino 300 mg/m ² i.v. día 1 Repetir el ciclo cada 21 días	Leucopenia Grado III 10% Grado IV 7%		Infección neutropénica (todos los grados) 11% Trombocitopenia (grado IV) 4% Alopecia (grado III) 7%	Día 1— nivel 5 Días 2, 3— nivel 2	Intensidad de la dosis administrada 80% para carbo y 81% para etopósido Retraso en el tratamiento 3%

CÁNCER DE PULMÓN: MICROCÍTICO (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Topotecán (von Pawel J, et al. <i>J Clin Oncol</i> 1999;17:658-67) N = 107	Topotecán 1,5 mg/m ² /d i.v. durante 30 minutos, días 1-5 Repetir el ciclo cada 21 días	Leucopenia Grado III 54,8% Grado IV 31,7% Neutropenia Grado III 18,3% Grado IV 70,2%	Grado III 39,4% Grado IV 2,9%	Fiebre neutropénica 28% Sepsis neutropénica 5% Trombocitopenia 58% Náuseas 4% Fatiga 5% Vómitos 2% Estomatitis 2% Anorexia 1% Diarrea 1% Fiebre 2%	Días 1-5— nivel 2	Mortalidad por infección 4% Interrupción del tratamiento por toxicidad en el 9% de los pacientes Transfusión de eritrocitos 52% Intensidad de la dosis 76% Retraso del tratamiento > 1 semana 7% Transfusión de plaquetas en el 19,6% de los pacientes Mortalidad relacionada con el tratamiento: 1 paciente insuficiencia respiratoria aguda 1 paciente hemorragia intracerebral
Irinotecán-Cisplatino (Noda K, et al. <i>N Engl J Med</i> 2002;346:85-91) N = 154	Irinotecán 60 mg/m ² días 1, 8, 15 Cisplatino 60 mg/m ² día 1 Repetir el ciclo cada 28 días x 4 ciclos	Neutropenia Grado III, IV 65%	Grado III 26,7%	Fiebre (grado III) 1,3% Infección 5,3% Trombocitopenia 5,3% Diarrea 16% Náuseas/vómitos (grado III) 13,3% Disminución de la presión arterial de oxígeno 5% Alteración de las enzimas hepáticas (grado III) 4%	Día 1— nivel 5 Días 8, 15— nivel 4	Hubo 3 muertes relacionadas con el tratamiento (hemorragia, neutropenia/diarrea y neumonía)

CÁNCER DE PULMÓN: MICROCÍTICO (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Topotecán–Paclitaxel (Jacobs SA, et al. <i>Proc Am Soc Clin Oncol</i> 1999;18:470a. Abstract 1814)	Topotecán 1 mg/m ² /d i.v. días 1–5 Paclitaxel 135 mg/m ² i.v. durante 24 h día 5 Repetir el ciclo cada 28 días Profilaxis primaria con G-CSF Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i>	Grado IV 96%		Neutropenia febril 21% de los ciclos Trombocitopenia (grado IV) 18% de los ciclos	Días 1–4— nivel 2 Día 5— nivel 3	Muerte por sepsis 3%
N = 29						
Topotecán Cisplatino (Ardizzonni A, et al. <i>Clin Can Res</i> 2003; 9:143-150)	Cisplatino 60 mg/m ² i.v. día 1 Topotecán 0,75 mg/m ² i.v. días 1-5 Repetir el ciclo cada 21 días	Neutropenia Grado III-IV 62%				
N=110						

CÁNCER DE PULMÓN: NO MICROCÍTICO

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Cisplatino-Gemcitabina (Schiller JH, et al. <i>N Engl J Med</i> 2002;346:92-8) N = 293	Cisplatino 100 mg/m ² i.v. día 1 Gemcitabina 1000 mg/m ² i.v. días 1, 8, 15 Repetir el ciclo cada 28 días	Neutropenia Grado III 24% Grado IV 39%	Grado III 27% Grado IV 1%	Neutropenia febril (grado IV) 3% Infección 6% Trombocitopenia 50% Náuseas (grado III) 37% Vómitos 35% Diarrea 3% Toxicidad cardiaca 4% Toxicidad renal 8% Neuropatía (grado III) 9% Debilidad (grado III) 17%	Día 1— nivel 5 Días 8, 15— nivel 2	Infección mortal 1%
Carboplatino-Paclitaxel (Schiller JH, et al. <i>N Engl J Med</i> 2002;346:92-8) N = 293	Dosis de carboplatino calculada según la ecuación de Calvert para conseguir un AUC de 6, i.v. día 1 Paclitaxel 225 mg/m ² i.v. durante 3 horas día 1 Repetir ciclo cada 21 días Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i>	Neutropenia Grado III 20% Grado IV 43%	Grado III 9% Grado IV 1%	Infección 5% Trombocitopenia 10% Náuseas (grado III) 9% Vómitos 8% Diarrea 2% Toxicidad cardiaca 2% Toxicidad renal 1% Neuropatía (grado III) 10% Debilidad 15% Reacciones de hipersensibilidad 2%	Día 1— nivel 5	Neutropenia febril (grado IV) 4% Infección mortal 1%
Cisplatino-Paclitaxel (Schiller JH, et al. <i>N Engl J Med</i> 2002;346:92-8) N = 300	Cisplatino 75 mg/m ² i.v. día 1 Paclitaxel 135 mg/m ² i.v. durante 24 horas Repetir el ciclo cada 21 días Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i>	Neutropenia Grado III 18% Grado IV 57%	Grado III 12% Grado IV 1%	Neutropenia febril (grado IV) 14% Infección 8% Trombocitopenia 6% Náuseas (grado III) 25% Vómitos 24% Diarrea 7% Toxicidad cardiaca 2% Toxicidad renal (grado III) 3% Neuropatía (grado III) 5% Debilidad 14% Reacciones de hipersensibilidad 3%	Día 1— nivel 2 Día 2— nivel 5	Infección mortal 2%

Cáncer de pulmón: No microcítico

CÁNCER DE PULMÓN: NO MICROCÍTICO (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Cisplatino Docetaxel (Fosella F, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2003; 21:3016-3024)	Cisplatino 75 mg/m ² i.v. día 1 Docetaxel 75 mg/m ² i.v. día 1 Repetir el ciclo cada 21 días	Neutropenia Grado III 27% Grado IV 48%	Grado III 13% Grado IV 2%	Neutropenia febril 10% Trombocitopenia 3% Vómitos 21% Diarrea 10% Debilidad 16%		
N=1218						
Cisplatino-Vinorelbina (Kelly K, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2001;19:3210-18)	Cisplatino 100 mg/m ² i.v. día 1 Vinorelbina 30 mg/m ² i.v. días 1, 8, 15, 22 Repetir el ciclo cada 28 días	Leucopenia Grado III 35% Grado IV 15% Neutropenia Grado III 27% Grado IV 49%	Grado III 17%	Trombocitopenia (grado III) 4% Náuseas (grado III) 18% Neuropatía (grado III) 3% Vómitos (grado III) 12% Deshidratación (grado III) 6% Fatiga (grado III) 11% Hiponatremia (grado III) 7% Infección respiratoria (con neutropenia) (grado III) 5%	Día 1— nivel 5 Días 8, 15, 22— nivel 1	Interrupción del tratamiento por toxicidad en el 28% de los pacientes Ningún paciente desarrolló neutropenia febril grado IV Infección grado III-IV con neutropenia grado III-IV en 10 pacientes 8 muertes por toxicidad
N = 202						
Gemcitabina (Gridelli C, et al. <i>J Natl Cancer Inst</i> 2003; 95:362-72)	Gemcitabina 1200 mg/m ² i.v. días 1 y 8 Repetir el ciclo cada 21 días	Neutropenia Grado III 7% Grado IV 1%	2%	Trombocitopenia 3% Fatiga 6% Náuseas/vómitos 1%		
N=228						
Vinorelbina (Le Chevalier T, et al. <i>J Clin Oncol</i> 1994;12:360-67)	Vinorelbina 30 mg/m ² i.v. semanalmente	Neutropenia Grado III-IV 53,2%		Sepsis 3,4% Náuseas/vómitos (grado II-IV) 12% Neurológica 9% Diarrea (grado II-IV) 4% Alopecia (grado II-IV) 14%	Día 1— nivel 5 Días 2, 3— nivel 2	Mortalidad por toxicidad 1% Hospitalización por sepsis 3% Intensidad de la dosis 83% Interrupción del tratamiento debido a toxicidad o rechazo por parte del paciente 8%
N = 206						

Cáncer de pulmón: No microcítico

CÁNCER DE PULMÓN: NO MICROCÍTICO (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Docetaxel (Sheper D, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2000; 18: 2095-103)	Docetaxel 75 mg/m ² i.v. Repetir ciclo cada 21 días	Neutropenia Grado III-IV 67%	Grado III-IV 2%	Neutropenia febril 1,8% Astenia 18% Náuseas 4%		
N=104						
Gemcitabina Vinorelbina (Gridelli C, et al. <i>J Natl Cancer Inst</i> 2003; 95:362-72)	Gemcitabina 1000 mg/m ² i.v. días 1 y 8 Vinorelbina 25 mg/m ² i.v. día 1 Repetir ciclo 8 cada 21 días	Neutropenia Grado III 13% Grado IV 5%		Trombocitopenia 4% Fatiga 7% Fiebre 2%		
N=231						
Gefitinib (Fukuoka M, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2003; 21:2237-46)	Gefitinib 250 mg/d v.o.			Cutánea (grado II) 20% Diarrea (grado II) 8%		
N=104						
Vinorelbina Cisplatino (Winton TL, et al. ASCO 2004, abst. 7018)	4 ciclos de Vinorelbina 25 mg/m ² i.v. semanal durante 16 semanas Cisplatino 50 mg/m ² i.v. días 1 y 8 cada 4 semanas	Neutropenia febril Grado IV 7%			Nivel 3	1 muerte por neutropenia febril 1 muerte por fibrosis pulmonar
N = 482						
Paclitaxel Carboplatino (Strauss GM, et al. ASCO 2004, abst. 7019)	4 ciclos de Paclitaxel 200 mg/m ² infusión i.v. durante 3 horas Carboplatino AUC 6 cada 21 días	Neutropenia Grado III-IV 36%				No se registró ninguna muerte debida al tratamiento durante el estudio
N = 344						

Cáncer de pulmón: No microcítico

CÁNCER DE PULMÓN: NO MICROCÍTICO (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Docetaxel (Schuette W. et al. ASCO 2004, abst. 7036) N = 216	Docetaxel 75 mg/m ² i.v. cada 21 días (A) vs Docetaxel 35 mg/m ² i.v. semanal durante 3 semanas + semana de descanso (B) hasta un máximo de 6 ciclos	Neutropenia 19,4% (A) 4,1% (B) Neutropenia febril 2,6% (A) 1,3% (B)		Infección 3,9% (A) Alopecia 22,7% (A) Retención de fluidos 5,5% (A) Dolor 13,2% (A) 6,6% (B) Neurotoxicidad 6,8% (B)		

Cáncer de pulmón: No microcítico

SARCOMA: DE KAPOSI ASOCIADO A SIDA

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Daunorubicina liposomal (Gill PS, et al. <i>J Clin Oncol</i> 1996;14:2353-64) N = 116	Daunorubicina liposomal 40 mg/m ² i.v. durante 30-60 minutos cada 2 semanas	Leucopenia Grado III 33% Grado IV 5% Neutropenia Grado III 36% Grado IV 15%	Grado III-IV 11%	Fiebre 5% Trombocitopenia 1% Fatiga 6% Diarrea 4% Náuseas/vómitos 5% Dolor abdominal 3% Disnea 3% Reacciones alérgicas 3%	Día 1— nivel 1	El 32% de los pacientes requirió G-CSF durante el estudio Hubo infecciones oportunistas en el 36% de los pacientes Fiebre neutropénica en el 17% sin infección documentada
Doxorubicina liposomal (Northfelt DW, et al. <i>J Clin Oncol</i> 1998;16:2445-51) N = 133	Doxorubicina liposomal 20 mg/m ² i.v. durante 30 minutos cada 2 semanas	Leucopenia 36% Neutropenia Grado IV 6%	Grado III-IV 9,8%	Trombocitopenia 3% Náuseas/vómitos 15% Neuropatía periférica 6% Mucositis 5%		El 44% de los pacientes requirió G-CSF o GM-CSF durante el estudio 8 pacientes padecieron sepsis Hubo infecciones oportunistas en el 37% de los pacientes
Paclitaxel (Gill PS, et al. <i>J Clin Oncol</i> 1999;17:1876-83) N = 56	Paclitaxel 100 mg/m ² i.v. durante 3 horas cada 2 semanas Premedicación apropiada que se cita en la sección 2, <i>Pautas de premedicación habituales</i> G-CSF	Neutropenia Grado III 25% Grado IV 36%	Grado III-IV 27%	Trombocitopenia 6% Elevación de AST 5% Alopecia (grado III) 9% Fatiga 25% Mialgia (grado III) 16% Náuseas/vómitos (grado III) 13% Diarrea 16% Neuropatía (grado III) 2% Mucositis (grado III) 2%	Día 1— nivel 2	28 pacientes con G-CSF antes de iniciar el estudio; 15 pacientes precisaron iniciar tratamiento con G-CSF durante el estudio Durante el estudio se desarrollaron 51 infecciones oportunistas características del sida (10,5 por 100 meses-paciente)

Sarcoma: De Kaposi asociado a sida

SARCOMA: DE KAPOSI ASOCIADO A SIDA (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Etopósido (Evans SR, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2002; 20:3236-41) N = 36	Etopósido 50 mg/m ² PO días 1 a 7 En ausencia de toxicidad mayor de grado II o respuesta parcial o completa, escalar la dosis a 100 mg/d PO días 1-7 Repetir el ciclo cada 14 días	Neutropenia Grado III 17% Grado IV 19%	Grado II 3% Grado III 6% Grado IV 3%	Fiebre (grado IV) 3% Trombocitopenia 11% Incremento de bilirrubina total (grado III) 3% GOT (grado III) 3% FA (grado IV) 3% GGT 6%	Días 1-7— nivel 1	8 pacientes desarrollaron infecciones definitorias de sida 17 pacientes usaron G-CSF 1 paciente presentó convulsión

SARCOMA: ÓSEO Y DE EWING

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Metotrexato Cisplatino Doxorubicina (Bacci G, et al J Clin Oncol 2000; 18: 4016-27) N = 164	Metotrexato 8 g/m ² i.v. durante 6 horas día 1, seguido de rescate con leucovorina 15 mg cada 6 horas × 11 dosis, empezando 24 horas después de iniciar metotrexato Cisplatino 120 mg/m ² intraarterial durante 72 horas empezando el día 7 Doxorubicina 60 mg/m ² i.v. durante 8 horas empezando 48 horas después de iniciar la infusión de cisplatino Repetir el ciclo cada 28 días × 2 ciclos	<u>Criterios OMS</u> Neutropenia Grado IV 12%		Trombocitopenia (grado IV) 1% ciclos	Día 1— nivel 4 Día 7— nivel 5 Día 9— nivel 3	Hospitalización por neutropenia febril o transfusiones de plaquetas 3% Cardiotoxicidad grave 4%

Sarcoma: Óseo y de Ewing

SARCOMA: DE TEJIDOS BLANDOS

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
Doxorubicina (Nielsen OS, et al. <i>Br J Cancer</i> 1998;78:1634-39) N = 104	Doxorubicina 75 mg/m ² i.v. día 1 Repetir el ciclo cada 21 días	Neutropenia Grado III 30% Grado IV 21% Leucopenia Grado III 30% Grado IV 8%		Infección 3% Náuseas/vómitos 13% Trombocitopenia 2% Mucositis 6% Cardiotoxicidad 1%	Día 1— nivel 4	Intensidad de la dosis 97% 1 muerte por cardiotoxicidad
Doxorubicina Ifosfamida (Patel SR, et al. <i>Am J Clin Oncol</i> 1998; 21:317-21) N = 17	Doxorubicina 25 mg/m ² /d i.v. infusión continua días 1-3 Ifosfamida 2000 mg/m ² durante 3 horas días 1-5 Mesna 400 mg/m ² i.v. durante 3 horas con la primera dosis de ifosfamida, seguida de 1200 mg/m ² /d i.v. infusión continua durante 5 días Repetir el ciclo cada 21 días	Neutropenia Grado III 18% Grado IV 94%		Trombocitopenia 94% Toxicidad SCN (grado III) 6% Toxicidad vesical (grado III) 6%	Días 1-3— nivel 4 Días 4-5— nivel 3	1 paciente se retiró debido a toxicidad progresiva del SNC que se resolvió tras interrumpir el tratamiento 16 pacientes tuvieron 25 episodios de neutropenia febril La trombocitopenia fue acumulativa mientras los pacientes estuvieron recibiendo el tratamiento
Doxorubicina Ifosfamida (Schutte J, et al. <i>Eur J Cancer</i> 1990;26:558-61) N = 175	Doxorubicina 50 mg/m ² bolo i.v., día 1 Ifosfamida 5000 mg/m ² /d i.v. infusión continua después de doxorubicina, día 1 Mesna 600 mg/m ² bolo i.v. antes de ifosfamida, 2500 mg/m ² /d i.v. infusión continua con ifosfamida, 1250 mg/m ² i.v. durante 12 horas después de ifosfamida Repetir el ciclo cada 21 días	Leucopenia Grado III-IV 73% Grado IV 34%		Fiebre neutropénica 2% Infección documentada 6% Fiebre 2% Trombocitopenia* 5% Náuseas/vómitos 41% Alopecia 71% Diarrea 2% Oral 3% Renal 2% Cardiaca 1% Nivel de consciencia 3% Hematuria 2%	Día 1— nivel 4	Muerte por toxicidad 1% Modificación del tratamiento (de las tandas) 26% Interrupción del tratamiento 11%

* < 75.000/mm³

SARCOMA: DE TEJIDOS BLANDOS (continuación)

Régimen/número de pacientes	Dosis y vía de administración del fármaco	Toxicidad: leucopenia/ neutropenia	Toxicidad: anemia	Otras toxicidades de grado III-IV	Potencial emetizante	Consecuencias de los efectos adversos
<p>Ifosfamida a dosis altas en bolo (Patel SR, et al. J Clin Oncol 1997; 15:2378-84)</p> <p>N = 48</p>	<p>Ifosfamida 14 mg/m² i.v. 2 g/m² de ifosfamida cada 12 horas en infusión de 2 horas</p> <p>Uroprotección con mesna 500 mg/m² em 2 horas con la primera dosis de ifosfamida, luego 2,4 g/m² en infusión de 24 horas cada día durante 4 días</p> <p>Con G-CSF cada 4 semanas</p> <p>Nota: Los regímenes en infusión de 2-3 horas son más activos que en infusión de 24 h. Como rescate tras adriamicina y regímenes con ifosfamida a dosis estándar</p>	<p>Neutropenia</p> <p>Grado III-IV 78%</p>	<p>Grado III-IV 27%</p>	<p>Neutropenia febril 29%</p> <p>Trombocitopenia (grado III-IV) 27%</p> <p>Toxicidad renal (grado III-IV) 32%</p> <p>SNC 17%</p>	<p>Nivel 4</p>	
<p>Gemcitabina (Patel SR, et al. J Clin Oncol 2001; 19:3483-89)</p> <p>N = 55</p>	<p>Gemcitabina 1000 mg/m² semanal durante 7 semanas y 1 semana de descanso</p>	<p>Neutropenia</p> <p>Grado III-IV 11%</p>	<p>3,6%</p>	<p>No episodios de neutropenia febril</p> <p>Trombocitopenia 9%</p> <p>Elevación de GPT (grado III) 3,6%</p> <p>Mialgias (grado III) 3,6%</p>	<p>Nivel 2</p>	
<p>ET 743 (García-Carbonero R. et al. J Clin Oncol 2004; 22:1480-90)</p> <p>N = 36</p>	<p>ET-743 1500 µg/m² i.v. en infusión continua de 24 horas cada 3 semanas</p> <p>Nota: Como rescate en pacientes pretratados</p>	<p>Leucopenia</p> <p>Grado III-IV 43%</p> <p>Neutropenia</p> <p>Grado III-IV 34%</p>	<p>Grado III-IV 8%</p>	<p>Neutropenia febril 6%</p> <p>Trombocitopenia (grado III) 11%, (grado IV) 6%</p> <p>Elevación de GOT (grado III-IV) 26%</p> <p>Elevación de GPT (grado III-IV) 20%</p>	<p>Nivel 3</p>	

Notas sobre los datos de la Sección 1

1. Número de pacientes (N): Refleja el número de pacientes que reciben la quimioterapia especificada; puede no reflejar el número total de pacientes que participaron en el/los protocolo/s de la cita.
2. Criterios de toxicidad: se notifica la toxicidad de grado III-IV tal como se indica en cada estudio publicado.
3. Potencial emetizante de los compuestos quimioterapéuticos:

<u>Nivel 1 (frecuencia inferior al 10%)</u>	<u>Nivel 3 (frecuencia 30%-60%)</u>
Andrógenos	Aldesleukina ^a
Bleomicina	Ciclofosfamida i.v. (≤ 750 mg/m ²)
Busulfano (oral, < 4 mg/kg/día)	Dactinomicina ($\leq 1,5$ mg/m ²)
Clorambucilo (oral)	Hidroclicloruro de doxorubicina (20-60 mg/m ²)
Cladribina	Hidroclicloruro de epirubicina (≤ 90 mg/m ²)
Corticosteroides	Idarubicina
Fludarabina	Ifosfamida
Hidroxiurea	Metenammina (oral)
Interferón	Metotrexato (250-1000 mg/m ²)
Melfalán (oral)	Mitoxantrona (≤ 15 mg/m ²)
Mercaptopurina	
Metotrexato (≤ 50 mg/m ²) ^b	<u>Nivel 4 (Frecuencia 60%-90%)</u>
Tioguanina (oral)	Carboplatino
Tretionina	Carmustina (< 250 mg/m ²)
Vinblastina	Cisplatino (< 50 mg/m ²)
Vincristina	Ciclofosfamida (> 750 mg/m ² a ≤ 1500 mg/m ²)
Vinorelbina	Citarabina (≥ 1 g/m ²)
	Dactinomicina ($> 1,5$ mg/m ²)
<u>Nivel 2 (frecuencia 10%-30%)</u>	Hidroclicloruro de doxorubicina (> 60 mg/m ²)
Asparaginasa	Irinotecán
Citarabina (< 1 g/m ²) ^b	Melfalán (IV)
Docetaxel	Metotrexato (≥ 1000 mg/m ²)
Hidroclicloruro de doxorubicina (< 20 mg/m ²)	Mitoxantrona (> 15 mg/m ²)
Etopósido	Procarbazona (oral)
5-Fluorouracilo (< 1000 mg/m ²)	<u>Nivel 5 (Frecuencia superior al 90%)</u>
Gemcitabina	Carmustina (> 250 mg/m ²)
Metotrexato (> 50 mg/m ² ; < 250 mg/m ²)	Cisplatino (≥ 50 mg/m ²)
Mitomycin	Ciclofosfamida (> 1500 mg/m ²)
Paclitaxel	Dacarbazina (≥ 500 mg/m ²)
Tenipósido	Lomustina (> 60 mg/m ²)
Tiotepa	Mecloretamina
Topotecán	Pentostatina
	Estreptozocina

^a Se debería intentar identificar el compuesto con mayor potencial emetizante y la contribución de otros compuestos utilizando las siguientes reglas:

- (1) Los compuestos del nivel 1 no contribuyen al potencial emetizante de un régimen.
- (2) La adición de uno o más compuestos del nivel 2 incrementa el potencial emetizante de la combinación a un nivel superior al del compuesto más emetizante.
- (3) La adición de compuestos de nivel 3 y 4 incrementa el potencial emetizante de la combinación en un nivel por compuesto.

^b Cuando se administran concomitantemente por vía intratecal metotrexato y citarabina a pacientes pediátricos, la actividad emetizante aumenta hasta el nivel 3.

Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15:103-109.

Bibliografía (referencias de la Sección 1)

1. Aapro MS, Van Wijk FH, Bolis G, et al. Doxorubicin versus doxorubicin and cisplatin in endometrial carcinoma: definitive results of a randomised study (55872) by the EORTC Gynaecological Cancer Group. *Ann Oncol*. 2003;14(3):441-8.
2. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(1):92-8.
3. Ajani JA, Van Cutsem E, Moiseyenko V, et al. Docetaxel (D), cisplatin, 5-fluorouracil compare to cisplatin (C) and 5-fluorouracil (F) for chemotherapy-naïve patients with metastatic or locally recurrent, unresectable gastric carcinoma (MGC): Interim results of a randomized phase III trial (V325). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:249(abstr 999).
4. Alba E, Martin M, Ramos M, et al. Multicenter phase III randomized trial comparing sequential versus concomitant administration of doxorubicin (A) and docetaxel (T) as first-line treatment of metastatic breast cancer (MBC). GEICAM 9903 Study. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2003;22:8(abstr 27).
5. Alexanian R, Barlogie B, Tucker S. VAD-based regimens as primary treatment for multiple myeloma. *Am J Hematol* 1990;33:86-89.
6. Al-Sarrar M, Bhalla P, Chen P, et al. Feasibility and effectiveness of combination of docetaxol, carboplatin, and 5-FU infusion (TCF) were given on outpatient basis in patients (pts) with advanced head and neck cancers (AHNC). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2003;22:514(abstr 2067).
7. Amadori D, Nanni O, Marangolo M, et al. Disease-free survival advantage of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in patients with node-negative, rapidly proliferating breast cancer: A randomized multicenter study. *J Clin Oncol* 2000;18:3125-34.
8. Archimbaud E, Thomas X, Leblond V, et al. Timed sequential chemotherapy for previously treated patients with acute myeloid leukemia: long-term follow-up of the etoposide, mitoxantrone, and cytarabine-86 trial. *J Clin Oncol* 1995;13:11-18.
9. Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: Analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol* 1999;17:2105-16.
10. Bacci G, Ferrari S, Bertoni F, et al. Long-Term Outcome for Patients With Nonmetastatic Osteosarcoma of the Extremity Treated at the Istituto Ortopedico Rizzoli According to the Istituto Ortopedico Rizzoli/Osteosarcoma-2 Protocol: An Updated Report. *J Clin Oncol*. 2000;18(24):4016-27.
11. Bhatia S, Abonour R, Porcu P, et al. High-dose chemotherapy as initial salvage chemotherapy in patients with relapsed testicular cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3346-51.
12. Biganzoli L, Cufer T, Bruning P, et al. Doxorubicin and Paclitaxel Versus Doxorubicin and Cyclophosphamide as First-Line Chemotherapy in Metastatic Breast Cancer: The European Organization for Research and Treatment of Cancer 10961 Multicenter Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2002;20(14):3114-21.

13. Bjorkholm M, Osby E, Hagberg H, et al. Randomized trial of r-metHu granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) as adjunct to CHOP or CNOP treatment of elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1999;94(suppl):599a. Abstract 2665.
14. Bleiberg H, Conroy T, Paillot B, et al. Randomised phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer. *Eur J Cancer* 1997;33:1216–20.
15. Bloss JD, Blessing JA, Behrens BC, et al. Randomized trial of cisplatin and ifosfamide with or without bleomycin in squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2002;20:1832–37.
16. Blum JL, Jones SE, Buzdar AU, et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:485–93.
17. Bonomi P, Blessing JA, Stehman FB, DiSaia PJ, Walton L, Major FJ. Randomized trial of three cisplatin dose schedules in squamous-cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1985;3:1079–85.
18. Bookman MA, Malmstrom H, Bolis G, et al. Topotecan for the treatment of advanced epithelial ovarian cancer: an open-label phase II study in patients treated after prior chemotherapy that contained cisplatin or carboplatin and paclitaxel. *J Clin Oncol* 1998;16:3345–52.
19. Bouzid K, Mahfouf H, Department of Medical Oncology, et al. A phase II study of gemcitabine (G) and cisplatin (C) combination in the treatment of recurrent cervical squamous cell carcinoma (RCSCC). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2003;22:473(abstr 1900).
20. Burris HA III, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403–13.
21. Burstein HJ, Kuter I, Campos SM, et al. Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:2722–30.
22. Byrd JC, Peterson BL, Morrison VA, et al. Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: Results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). *Blood* 2003; 101: 6-14.
23. Campath® (alemtuzumab) prescribing information, Berlex Laboratories.
24. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 1992;327:1478–84.
25. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2745–51.
26. Choti MA. Adjuvant therapy for pancreatic cancer - The debate continues. *N Engl J Med*. 2004;350(12):1249-51.
27. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized Trial of Dose-Dense Versus Conventionally Scheduled and Sequential Versus Concurrent Combination Chemotherapy as Postoperative Adjuvant Treatment of Node-Positive Primary Breast Cancer: First Report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol*. 2003;21(8):1431-9.
28. Cocconi G, Cunnigham D, Van Cutsem E, et al. Open, randomized, multicenter trial of raltitrexed versus fluorouracil plus high-dose leucovorin in patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16(9):2943-52.
29. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235–42.
30. Coombes RC, Schein PS, Chilvers CE, et al. A randomized trial comparing adjuvant fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin with no treatment in operable gastric cancer. International Collaborative Cancer Group. *J Clin Oncol* 1990;8:1362–69.
31. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab Monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(4):337-45.
32. D'Agostino G, Ferrandina G, Ludovisi M, et al. Phase II study of liposomal doxorubicin and gemcitabine in the salvage treatment of ovarian cancer. *Br J Cancer* 2003;89(7):1180-4.
33. Demetri GD, Von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and Safety of Imatinib Mesylate in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors. *N Engl J Med*. 2002;347(7):472-80.
34. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, et al. Standard and Increased-Dose BEACOPP Chemotherapy Compared with COPP-ABVD for Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med*. 2003;348(24):2386-95.
35. Dighiero G, Maloum K, Desablens B, et al. Chorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 1998;338:1506–14.
36. Dimopoulos MA, Fountzilas G, Papageorgiou E, et al. Primary treatment of low-grade non-Hodgkin's lymphoma with the combination of fludarabine and mitoxantrone: a phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Leuk Lymphoma* 2002;43:111–14.
37. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomized trial. *Lancet* 2000;355:1041–47.
38. Douillard JY, Hoff PM, Skillings JR, et al. Multicenter Phase III Study of Uracil/Tegafur and Oral Leucovorin Versus Fluorouracil and Leucovorin in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20(17):3605-16.
39. Dreicer R, Manola J, Roth BJ, Cohen MB, Hatfield AK, Wilding G. Phase II study of cisplatin and paclitaxel in advanced carcinoma of the urothelium: An Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2000;18:1058–61.
40. Duenas A, Vazquez E, Lopez M, et al. Phase II randomized study of cisplatin vs cisplatin/gemcitabine concurrent to radiation in cervical cancer stages IB2-IIB. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2003;22:462(abstr 1858).
41. Duvic M, Hymes K, Heald P, et al. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. *J Clin Oncol* 2001;19:2456–71.

42. Eisenberger MA, De Wit R, Berry W, et al. A multicenter phase III comparison of docetaxel (D) + prednisone (P) and mitoxantrone (MTZ) + P in patients with hormone-refractory prostate cancer (HRPC). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2004;22(14S):(abstr 4).4.
43. Esteva FJ, Valero V, Booser D, et al. Phase II study of weekly docetaxel and trastuzumab for patients with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1800–08.
44. Evans SR, Krown SE, Testa MA, et al. Phase II Evaluation of Low-Dose Oral Etoposide for the Treatment of Relapsed or Progressive AIDS-Related Kaposi's Sarcoma: An AIDS Clinical Trials Group Clinical Study. *J Clin Oncol*. 2002;20(15):3236-41.
45. Fisher B, Anderson S, Wickerham DL, et al. Increased intensification and total dose of cyclophosphamide in a doxorubicin-cyclophosphamide regimen for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-22. *J Clin Oncol* 1997;15:1858–69.
46. Flaherty LE, Atkins M, Sosman J, et al. Outpatient biochemotherapy with interleukin-2 and interferon alfa-2b in patients with metastatic malignant melanoma: results of two phase II cytokine working group trials. *J Clin Oncol* 2001;19:3194–3202.
47. Fleming GF, Brunetto VL, Mundt AJ, Burks RT, Look KY, Reid G. Randomized trial of doxorubicin (DOX) plus cisplatin (CIS) versus DOX plus CIS plus paclitaxel (TAX) in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group (GOG) study. *ASCO Annual Meeting* 2002; abstract 807.
48. Flinn IW, Byrd JC, Morrison C, et al. Fludarabine and cyclophosphamide with filgrastim support in patients with previously untreated indolent lymphoid malignancies. *Blood* 2000;96:71–75.
49. Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1992;10:1245–51.
50. Fossella F, Pereira JR, Von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: The TAX 326 Study Group. *J Clin Oncol*. 2003;21(16):3016-24.
51. French Adjuvant Study Group. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol* 2001;19:602–11.
52. Fukuoka M, Furusa K, Saijo N, et al. Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:855–61.
53. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(12):2237-46.
54. Fumoleau P, Delgado FM, Delozier T, et al. Phase II trial of weekly intravenous vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1993;11:1245–52.
55. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, Senol M, Parkinson DR, Looie AC. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 1995;13:688–96.
56. Garcia AA, O'Meara A, Bahador A, et al. Phase II study of gemcitabine and weekly paclitaxel in recurrent platinum-resistant ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2004;93(2):493-8.
57. Garcia-Carbonero R, Supko JG, Manola J, et al. Phase II and Pharmacokinetic Study of Ecteinascidin 743 in Patients With Progressive Sarcomas of Soft Tissues Refractory to Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004;22(8):1480-90.
58. Garcia del Muro X, Marcuello E, Guma J, et al. Phase II multicentre study of docetaxel plus cisplatin in patients with advanced urothelial cancer. *Br J Cancer* 2002;86:326–30.
59. Gill PS, Tupule A, Espina BM, et al. Paclitaxel is safe and effective in the treatment of advanced AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 1999;17:1876–83.
60. Gill PS, Wernz J, Scadden DT, et al. Randomized phase III trial of liposomal daunorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 1996;14:2353–64.
61. Glisson BS, Murphy BA, Frenette G, et al. Phase II trial of docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2002;20:1593–99.
62. Goldberg RM, Smith FP, Ueno W, Ahlgren JD, Schein PS. 5-fluorouracil, adriamycin, and mitomycin in the treatment of adenocarcinoma of unknown primary. *J Clin Oncol* 1986;4:395–99.
63. Golumb HM, Jacobs A, Fefer A, et al. Alpha-2 interferon therapy of hairy-cell leukemia: A multicenter study of 64 patients. *J Clin Oncol* 1986;4:900–05.
64. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 2001;19:3312–22.
65. Gordon LI, Harrington D, Andersen J, et al. Comparison of a second-generation combination chemotherapeutic regimen (m-BACOD) with a standard regimen (CHOP) for advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1992;327:1342–49.
66. Gramont A, Bosset JF, Milan C, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: A French intergroup study. *J Clin Oncol*. 1997;15(2):808-15.
67. Greco FA, Burris HA III, Litchy S, et al. Gemcitabine, carboplatin, and paclitaxel for patients with carcinoma of unknown primary site: a Minnie Pearl Cancer Center Research Network study. *J Clin Oncol* 2002;20:1651–56.
68. Greco FA, Erland JB, Morrissey LH, et al. Carcinoma of unknown primary site: phase II trials with docetaxel plus cisplatin or carboplatin. *Ann Oncol*. 2000;11(2):211-5.
69. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al. Chemotherapy for Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) Phase III Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(5):362-372.
70. Guilhot F, Chastang C, Michallet M, et al. Interferon alfa-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1997;337:223–9.

71. Hagemeister FB, Cabanillas F, Velasquez WS, et al. NOVP: a novel chemotherapeutic regimen with minimal toxicity for treatment of Hodgkin's disease. *Semin Oncol* 1990;17:34-8.
72. Hainsworth JD, Erland JB, Kalman LA, Schreeder MT, Greco FA. Carcinoma of unknown primary site: treatment with 1-hour paclitaxel, carboplatin, and extended-schedule etoposide. *J Clin Oncol* 1997;15:2385-93.
73. Hainsworth JD. Mitoxantrone, 5-fluorouracil and high-dose leucovorin (NFL) in the treatment of metastatic breast cancer: randomized comparison to cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil (CMF) and attempts to improve efficacy by adding paclitaxel. *Eur J Cancer Care (Engl)* 1997;6:4-9.
74. Harper-Wynne C, English J, Meyer L, et al. Randomized trial to compare the efficacy and toxicity of cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil (CMF) with methotrexate mitoxantrone (MM) in advanced carcinoma of the breast. *Br J Cancer* 1999;81:316-22.
75. Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, et al. Randomized comparison of interferon-alpha with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. The German CML Study Group. *Blood* 1994;84:4064-77.
76. Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, et al. A phase III trial comparing gemcitabine plus cisplatin vs. gemcitabine alone in advanced pancreatic carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2003;22:250(abstr 1003).
77. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(6):976-83.
78. Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, et al. Gemcitabine and Docetaxel in Patients With Unresectable Leiomyosarcoma: Results of a Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2002;20(12):2824-31.
79. Herceptin® (trastuzumab) prescribing information, Genentech
80. Hinton S, Catalano P, Einhorn LH, et al. Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine in refractory germ cell tumors (E9897): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2002;20:1859-63.
81. Hitt R, Paz-Ares L, Brandáriz A, et al. Induction chemotherapy with paclitaxel, cisplatin and 5-fluorouracil for squamous cell carcinoma of the head and neck: long-term results of a phase II trial. *Ann Oncol*. 2002;13(10):1665-73.
82. Hochster HS, Oken MM, Winter JN, et al. Phase I study of fludarabine plus cyclophosphamide in patients with previously untreated low-grade lymphoma: Results and long-term follow-up—a report from the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2000;18:987-94.
83. Hoff PM, Ansari R, Batist G, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: Results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:2282-92.
84. Horning SJ, Hoppe RT, Breslin S, et al. Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: mature results of a prospective clinical trial. *J Clin Oncol* 2002;20:630-7.
85. Hudes G, Einhorn L, Ross E, et al. Vinblastine versus vinblastine plus oral estramustine phosphate for patients with hormone-refractory prostate cancer: A Hoosier Oncology Group and Fox Chase Network phase III trial. *J Clin Oncol* 1999;17:3160-66.
86. Huhn D, von Schilling C, Wilhelm M, et al. Rituximab therapy of patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2001;98:1326-31.
87. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2335-42.
88. Hussain M, Vaishampayan U, Du W, et al. Combination paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine is an active treatment for advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:2527-33.
89. Ison DH, Ajani J, Bhalla K, et al. Phase II trial of paclitaxel, fluorouracil, and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol*. 1998;16(5):1826-34.
90. Ison DH, Saltz L,ENZINGER P, et al. Phase II trial of weekly irinotecan plus cisplatin in advanced esophageal cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17(10):3270-75.
91. Jacobs SA, Jett JR, Belani CP, et al. Topotecan and paclitaxel, an active couplet, in untreated extensive disease small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:1814. Abstract.
92. Jassem J, Pienkowski T, Pluzanska A, et al. Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: Final results of a randomized phase III multicenter trial. *J Clin Oncol* 2001;19:1707-15.
93. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2000;18:547-61.
94. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2002;346:645-52.
95. Keating MJ, Flinn I, Jain V, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood* 2002;99:3554-61.
96. Keating MJ, Kantarjian H, Talpaz M, et al. Fludarabine: a new agent with major activity against chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1989;74:19-25.
97. Kelly K, Crowley J, Bunn PA, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: A Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2001;19:3210-18.
98. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:1154-61.
99. Khayat D, Chollet P, Antoine EC, et al. Phase II study of sequential administration of docetaxel followed by doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3367-75.
100. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA, et al. High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801. *J Clin Oncol* 2001;19:2370-80.

101. Klastersky J, Sculier JP, Lacroix H, et al. A randomized study comparing cisplatin or carboplatin with etoposide in patients with advanced non-small-cell lung cancer: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol 07861. *J Clin Oncol* 1990;8:1556-62.
102. Klimo P, Connors JM. MACOP-B chemotherapy for the treatment of diffuse large-cell 2 lymphoma. *Ann Intern Med* 1985;102:596-602.
103. Kornblau SM, Kantarjian H, O'Brien S, et al. CECA-cyclophosphamide, etoposide, carboplatin and cytosine arabinoside—a new salvage regimen for relapsed or refractory acute myelogenous leukemia. *Leuk Lymphoma* 1998;28:371-75.
104. Kosmidis PA, Samantas E, Fountzilas G, Pavlidis N, Apostolopoulou F, Skarlos D. Cisplatin/etoposide versus carboplatin/etoposide chemotherapy and irradiation in small cell lung cancer: a randomized phase III study. Hellenic Cooperative Oncology Group for Lung Cancer Trials. *Semin Oncol* 1994;21:23-30.
105. Lacave AJ, Baron FJ, Anton LM, et al. Combination chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil 5-day infusion in the therapy of advanced gastric cancer: a phase II trial. *Ann Oncol*. 1991;2(10):751-4.
106. Larson RA, Dodge RK, Linker CA, et al. A randomized controlled trial of filgrastim during remission induction and consolidation chemotherapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: CALGB study 9111. *Blood* 1998;92:1556-64.
107. Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY, et al. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol* 1994;12:360-67.
108. Lee EJ, Petroni GR, Schiffer CA, et al. Brief-duration high-intensity chemotherapy for patients with small noncleaved-cell lymphoma or FAB L3 acute lymphocytic leukemia: results of cancer and leukemia group B study 9251. *J Clin Oncol* 2001;19:4014-22.
109. Legha SS, Ring S, Papadopoulos N, Plager C, Chawla S, Benjamin R. A prospective evaluation of a triple-drug regimen containing cisplatin, vinblastine, and dacarbazine (CVD) for metastatic melanoma. *Cancer* 1989;64:2024-29.
110. Leung TWT, Patt YZ, Lau W, et al. Complete pathological remission is possible with systemic combination chemotherapy for inoperable hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 1999;5:1676-81.
111. Levin VA, Wara WM, Davis RL, et al. Phase III comparison of BCNU and the combination of procarbazine, CCNU, and vincristine administered after radiotherapy with hydroxyurea for malignant gliomas. *J Neurosurg* 1985;63:218-23.
112. Lincoln S, Blessing JA, Lee RB, et al. Activity of paclitaxel as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2003;88(3):277-281.
113. Loesch D, Robert N, Asmar L, et al. Phase II Multicenter Trial of a Weekly Paclitaxel and Carboplatin Regimen in Patients With Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20(18):3857-64.
114. Longo DL, DeVita VT Jr, Duffey PL, et al. Superiority of ProMACE-CytaBOM over ProMACE-MOPP in the treatment of advanced diffuse aggressive lymphoma: results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 1991;9:25-38.
115. Louvet C, Andre T, Lledo G, et al. Gemcitabine Combined With Oxaliplatin in Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: Final Results of a GERCOR Multicenter Phase II Study. *J Clin Oncol*. 2002;20(6):1512-18.
116. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after Surgery Compared with Surgery Alone for Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction. *N Engl J Med*. 2001;345(10):725-730.
117. Magrath I, Adde M, Shad A, et al. Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. *J Clin Oncol* 1996;14:925-34.
118. Markman M, Bundy BN, Alberts DS, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: An intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001;19:1001-07.
119. Markman M, Kennedy A, Webster K, et al. Phase 2 evaluation of topotecan administered on a 3-day schedule in the treatment of platinum- and paclitaxel-refractory ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2000;79(1):116-9.
120. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. *N Engl J Med* 1994;331:896-903.
121. McDermott DF, Mier JW, Lawrence DP, et al. A phase II pilot trial of concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin 2, and interferon alfa-2b in patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 2000;6:2201-08.
122. McLaughlin P, Hagemester FB, Romaguera JE, et al. Fludarabine, mitoxantrone, and dexamethasone: An effective new regimen for indolent lymphoma. *J Clin Oncol* 1996;14:1262-68.
123. Meluch AA, Greco FA, Burris HA, et al. Paclitaxel and gemcitabine chemotherapy for advanced transitional-cell carcinoma of the urothelial tract: A phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol* 2001;19:3018-24.
124. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000;18:158-66.
125. Miller KD, Loehrer PJ, Gonin R, Einhorn LH. Salvage chemotherapy with vinblastine, ifosfamide, and cisplatin in recurrent seminoma. *J Clin Oncol* 1997;15:1427-31.
126. Mills W, Chopra R, McMillan A, et al. BEAM chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1995;13:588-95.
127. Montillo M, Mirto S, Petti MC, et al. Fludarabine, cytarabine, and G-CSF (FLAG) for the treatment of poor risk acute myeloid leukemia. *Am J Hematol* 1998;58:105-09.
128. Moreau P, Facon T, Attal M, et al. Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myelome 9502 randomized trial. *Blood* 2002;99:731-35.

129. Moskowitz CH, Bertino JR, Glassman JR, et al. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide: A highly effective cytoreduction and peripheral-blood progenitor-cell mobilization regimen for transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1999;17:3776-85.
130. Motzer RJ, Murphy BA, Bacik J, et al. Phase III trial of interferon alfa-2a with or without 13-cis-retinoic acid for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2000;18:2972-80.
131. Motzer RJ, Sheinfeld J, Mazumdar M, et al. Etoposide and cisplatin adjuvant therapy for patients with pathologic stage II germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1995;13:2700-04.
132. Motzer RJ, Sheinfeld J, Mazumdar M, et al. Paclitaxel, Ifosfamide, and Cisplatin Second-Line Therapy for Patients With Relapsed Testicular Germ Cell Cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(12):2413-18.
133. Muggia FM, Hainsworth JD, Jeffers S, et al. Phase II study of liposomal doxorubicin in refractory ovarian cancer: antitumor activity and toxicity modification by liposomal encapsulation. *J Clin Oncol* 1997;15:987-93.
134. Nabholz JM, Falkson C, Campos D, et al. Docetaxel and Doxorubicin Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide as First-Line Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer: Results of a Randomized, Multicenter, Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2003;21(6):968-75.
135. Nabholz JM, Senn HJ, Bezwoda WR, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. 304 Study Group. *J Clin Oncol* 1999;17:1413-24.
136. Nagourney RA, Brewer CA, Radecki S, et al. Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin repeating doublet therapy in previously treated, relapsed ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol* 2003;88(1):35-9.
137. Negrier S, Escudrè B, Lasset C, et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 1998;338:1272-78.
138. Neijt JP, Engelholm SA, Witteveen PO, et al. Paclitaxel (175 mg/m² over 3 hours) with cisplatin or carboplatin in previously untreated ovarian cancer: an interim analysis. *Semin Oncol* 1997;24:S15-36-S15-39.
139. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, Vogelzang NJ, Einhorn LH, Loehrer PJ. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 1998;16:1287-93.
140. Nielsen OS, Dombernowsky P, Mouridsen H, et al. High-dose epirubicin is not an alternative to standard-dose doxorubicin in the treatment of advanced soft tissue sarcomas. A study of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. *Br J Cancer* 1998;78:1634-39.
141. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:85-91.
142. Northfelt DW, Dezube BJ, Thommes JA, et al. Pegylated-liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma: results of a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol* 1998;16:2445-51.
143. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib Compared with Interferon and Low-Dose Cytarabine for Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2003;348(11):994-1004.
144. O'Brien SM, Kantarjian HM, Cortes J, et al. Results of the fludarabine and cyclophosphamide combination regimen in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001;19:1414-20.
145. O'Connell MJ. A phase III trial of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. A Mayo Clinic/North Central Cancer Treatment Group study. *Cancer* 1989;63:1026-30.
146. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002;20:2812-23.
147. O'Shaughnessy J, Nag S, Calderillo-Ruiz G, et al. Gemcitabine plus paclitaxel (GT) versus paclitaxel (T) as first-line treatment for anthracycline pre-treated metastatic breast cancer (MBC): Interim results of a global phase III study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: page 7, 2003 (abstr 25)
148. Patel SR, Gandhi V, Jenkins J, et al. Phase II Clinical Investigation of Gemcitabine in Advanced Soft Tissue Sarcomas and Window Evaluation of Dose Rate on Gemcitabine Triphosphate Accumulation. *J Clin Oncol* 2001;19(15):3483-9.
149. Patel SR, Vadhan-Raj S, Burgess MA, et al. Results of Two Consecutive Trials of Dose-Intensive Chemotherapy With Doxorubicin and Ifosfamide in Patients With Sarcomas. *Am J Clin Oncol* 1998;21(3):317-21.
150. Patel SR, Vadhan-Raj S, Papadopolous N, et al. High-dose ifosfamide in bone and soft tissue sarcomas: Results of phase II and pilot studies: Dose-response and schedule dependence. *J Clin Oncol* 1997;15(6):2378-84.
151. Pavlovsky S, Santarelli MT, Erazo A, et al. Results of a randomized study of previously-untreated intermediate and high grade lymphoma using CHOP versus CNOP. *Ann Oncol* 1992;3:205-09.
152. Perez EA, Hillman DW, Stella PJ, et al. A phase II study of paclitaxel plus carboplatin as first-line chemotherapy for women with metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2000;88(1):124-31
153. Perez EA, Vogel CL, Irwin DH, Kirshner JJ, Patel R. Multicenter phase II trial of weekly paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:4216-23.
154. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000;18:1606-13.
155. Petrylak DP, Tangen C, Hussain M, et al. SWOG 99-16: Randomized phase III trial of docetaxel (D)/estramustine (E) versus mitoxantrone(M)/prednisone(p) in men with androgen-independent prostate cancer (AIPCA). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;22(14S):(abstr 3).

156. Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004;104:626–33.
157. Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004;104:634–41.
158. Pignata S, Silvestro G, Ferrari E, et al. Phase II study of cisplatin and vinorelbine as first-line chemotherapy in patients with carcinoma of the uterine cervix. *J Clin Oncol* 1999;17:756–60.
159. Pitot HC, Wender DB, O'Connell MJ, et al. Phase II trial of irinotecan in patients with metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1997;15:2910–19.
160. Ranson MR, Carmichael J, O'Byrne K, et al. Treatment of advanced breast cancer with sterically stabilized liposomal doxorubicin: Results of a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol*. 1997;15(10):3185–91.
161. Raphael B, Andersen JW, Silber R, et al. Comparison of chlorambucil and prednisone versus cyclophosphamide, vincristine, and prednisone as initial treatment for chronic lymphocytic leukemia: long-term follow-up of an Eastern Cooperative Oncology Group randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 1991;9:770–76.
162. Rapoport AP, Rowe JM, Kouides PA, et al. One hundred autotransplants for relapsed or refractory Hodgkin's disease and lymphoma: value of pretransplant disease status for predicting outcome. *J Clin Oncol* 1993;11:2351–61.
163. Reiter WJ, Brodowicz T, Alavi S, et al. Twelve-Year Experience With Two Courses of Adjuvant Single-Agent Carboplatin Therapy for Clinical Stage I Seminoma. *J Clin Oncol*. 2001;19(1):101–4.
164. Ridwelski K, Gebauer T, Fahlke J, et al. Combination chemotherapy with docetaxel and cisplatin for locally advanced and metastatic gastric cancer. *Ann Oncol*. 2001;12(1):47–51.
165. Rischin D, Smith J, Millward M, et al. A phase II trial of paclitaxel and epirubicin in advanced breast cancer. *Br J Cancer* 2000;83:438–42.
166. Robak T, Blasinka-Morawiec M, Krykowski E, et al. Intermittent 2-hour intravenous infusions of 2-chlorodeoxyadenosine in the treatment of 110 patients with refractory or previously untreated B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 1996;22:509–14.
167. Robak T, Blonski JZ, Kasznicki M, et al. Cladribine with prednisone versus chlorambucil with prednisone as first-line therapy in chronic lymphocytic leukemia: Report of a prospective, randomized, multicenter trial. *Blood* 2000;96:2723–29.
168. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L et al. Phase III comparative study of trastuzumab and paclitaxel with or without carboplatin in patients with Her-2/*neu* positive advanced cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002;76(suppl):S37.
169. Rocha Lima CMS, Savarese D, Bruckner H, et al. Irinotecan plus gemcitabine induces both radiographic and CA 19-9 tumor marker responses in patients with previously untreated advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1182–91.
170. Rodriguez MA, Cabanillas FC, Velasquez W, et al. Results of a salvage treatment program for relapsing lymphoma: MINE consolidated with ESHAP. *J Clin Oncol* 1995;13:1734–41.
171. Romero Acuna L, Langhi M, Perez J, et al. Vinorelbine and paclitaxel as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:74–81.
172. Rose PG, Blessing JA, Gershenson DM, McGehee R. Paclitaxel and cisplatin as first-line therapy in recurrent or advanced squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999;7:2676–80.
173. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1144–53.
174. Ross P, Nicolson M, Cunningham D, et al. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI-5-FU) with epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1996–2004.
175. Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH, et al. Superiority of Oxaliplatin and Fluorouracil-Leucovorin Compared With Either Therapy Alone in Patients With Progressive Colorectal Cancer After Irinotecan and Fluorouracil-Leucovorin: Interim Results of a Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2003;21(11):2059–69.
176. Rougier Ph, Paillet B, LaPlanche A, et al. 5-Fluorouracil (5-FU) continuous intravenous infusion compared with bolus administration. Final results of a randomised trial in metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1997;33:1789–93.
177. Rusthoven JJ, Quirt IC, Iscoe NA, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial comparing the response rates of carmustine, dacarbazine, and cisplatin with and without tamoxifen in patients with metastatic melanoma. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1996;14:2083–90.
178. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;343:905–14.
179. Sanz MA, Martín G, González M, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: a multicenter study by the PETHEMA group. *Blood* 2004;103:1237–1243.
180. Sanz MA, Martín G, Rayón C, et al. A modified AIDA protocol with anthracycline-based consolidation results in high antileukemic efficacy and reduced toxicity in newly diagnosed PML/RAR alpha-positive acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1999;94:3015–21.
181. Savarese DM, Halabi S, Hars V, et al. Phase II study of docetaxel, estramustine, and low-dose hydrocortisone in men with hormone-refractory prostate cancer: A final report of CALGB 9780. *J Clin Oncol* 2001;19:2509–16.
182. Saven A, Burian C, Koziol JA, Piro LD. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after cladribine treatment. *Blood* 1998;92:1918–26.
183. Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E, et al. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. *Blood* 2002;99:3530–39.
184. Scheithauer W, Kornek GV, Raderer M, et al. Combined irinotecan and oxaliplatin plus granulocyte colony-stimulating factor in patients with advanced fluoropyrimidine/leucovorin-pretreated colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17(3):902–6.

185. Schmalfeldt B, Du Bois A, Belau A, et al. Paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine triplet in previously untreated patients with epithelial ovarian cancer: Preliminary results of an AGO Ovarian Cancer Study Group phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2003;22:449(abstr 1806).
186. Schuette J, Mouridsen HT, Stewart W, et al. Ifosfamide plus doxorubicin in previously untreated patients with advanced soft tissue sarcoma. *Eur J Cancer* 1990;26(5):558-61.
187. Seitz JF, Bennouna J, Paillot B, et al. Multicenter non-randomized phase II study of raltitrexed (Tomudex) and oxaliplatin in non-pretreated metastatic colorectal cancer patients. *Ann Oncol*. 2002;13(7):1072-9.
188. Selby P, Patel P, Milan S, et al. ChIVPP combination chemotherapy for Hodgkin's disease: long-term results. *Br J Cancer* 1990;62:279-85.
189. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective Randomized Trial of Docetaxel Versus Best Supportive Care in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000;18(10):2095-103.
190. Sievers EL, Larson RA, Stadtmauer EA, et al. Efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol* 2001;19:3244-54.
191. Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999;341:1565-71.
192. Sinibaldi VJ, Carducci MA, Moore-Cooper S, et al. Phase II evaluation of docetaxel plus one-day oral estramustine phosphate in the treatment of patients with androgen independent prostate carcinoma. *Cancer* 2002;94:1457-65.
193. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-92.
194. Slamon DJ, Patel R, Northfelt R, et al. Phase II Pilot Study of Herceptin Combined with Taxotere and Carboplatin (TCH) in Metastatic Breast Cancer (MBC) Patients Overexpressing the HER2-Neu Proto-Oncogene a Pilot Study of the UCLA Network. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2001;(abstr 93).
195. Smith RE, Brown AM, Mamounas EP, et al. Randomized trial of 3-hour versus 24-hour infusion of high-dose paclitaxel in patients with metastatic or locally advanced breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-26. *J Clin Oncol* 1999;17:3403-11.
196. Soignet SL, Francel SR, Douer D, et al. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001;19:3852-60.
197. Stadler WM, Kuzel T, Roth B, Raghavan D, Dorr FA. Phase II study of single-agent gemcitabine in previously untreated patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:3394-98.
198. Sternberg CN, de Mulder PHM, Schormagel JH, et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol No. 30924. *J Clin Oncol* 2001;19:2638-46.
199. Stewart DJ, Evans WK, Shepherd FA, et al. Cyclophosphamide and fluorouracil combined with mitoxantrone versus doxorubicin for breast cancer: superiority of doxorubicin. *J Clin Oncol* 1997;15:1897-905.
200. Stupp R, Mason VP, Van Den Bent MJ, et al. Concomitant and adjuvant temozolomide (TMZ) and radiotherapy (RT) for newly diagnosed glioblastoma multiforme (GBM). Conclusive results of a randomized phase III trial by the EORTC Brain & RT Groups and NCIC Clinical Trials Group. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2004;22(14S):(abstr 2).
201. Sutton G, Brunetto VL, Kilgore L, et al. A phase III trial of ifosfamide with or without cisplatin in carcinosarcoma of the uterus: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2000;79:147-53.
202. Sweeney J, Monaco FJ, Jung SH, et al. A phase II Hoosier Oncology Group study of vinorelbine and estramustine phosphate in hormone-refractory prostate cancer. *Ann Oncol*. 2002;13(3):435-40.
203. Talbot SM, Keohan ML, Hesdorffer M, et al. A phase II trial of temozolomide in patients with unresectable or metastatic soft tissue sarcoma. *Cancer* 2003;98(9):1942-6.
204. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, et al. All-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 1997;337:1021-28.
205. Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood* 2002;99:1928-37.
206. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996;14:1756-64.
207. The ICON and AGO Collaborators. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003;361:2099-106.
208. The International Collaborative Ovarian Neoplasm (ICON) Group. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. *Lancet* 2002;360:505-15.
209. Tourani JM, Lucas V, Mayeur D, et al. Subcutaneous recombinant interleukin-2 (rIL-2) in outpatients with metastatic renal cell carcinoma. Results of a multicenter SCAPP1 trial. *Ann Oncol* (Netherlands), 1996;7:525-28.
210. Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI Followed by FOLFOX6 or the Reverse Sequence in Advanced Colorectal Cancer: A Randomized GERCOR Study. *J Clin Oncol*. 2004;22(2):229-37.
211. Trimble EL, Adams JD, Vena D, et al. Paclitaxel for platinum-refractory ovarian cancer: results from the first 1,000 patients registered to National Cancer Institute Treatment Referral Center 9103. *J Clin Oncol* 1993;11:2405-10.
212. Van Wijk FH, Lhommé C, Bolis G, et al. Phase II study of carboplatin in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma. A trial of the EORTC Gynaecological Cancer Group. *Eur J Cancer* 2003;39(1):78-85.
213. Vanhoefler U, Rougier P, Wilke H, et al. Final Results of a Randomized Phase III Trial of Sequential High-Dose Methotrexate, Fluorouracil, and Doxorubicin Versus Etoposide,

- Leucovorin, and Fluorouracil Versus Infusional Fluorouracil and Cisplatin in Advanced Gastric Cancer: A Trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 2000;18(14):2648-57.
214. Vasey PA, Atkinson R, Coleman R, et al. Docetaxel-carboplatin as first line chemotherapy for epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 2001;84:170-78.
 215. Vaughn DJ, Malkowicz SB, Zoltick B, et al. Paclitaxel plus carboplatin in advanced carcinoma of the urothelium: an active and tolerable outpatient regimen. *J Clin Oncol* 1998;16:255-60.
 216. Velasquez WS, Cabanillas F, Salvador P, et al. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). *Blood* 1988;71:117-22.
 217. Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, et al. ESHAP—an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. *J Clin Oncol* 1994;12:1169-76.
 218. Verschraegen CF, Sittisomwong T, Kudelka AP, et al. Docetaxel for patients with paclitaxel-resistant mullerian carcinoma. *J Clin Oncol* 2000;18:2733-39.
 219. Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gembitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: Results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000;17:3068-77.
 220. Von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:658-67.
 221. Wagenaar HC, Columbo N, Vergote I, et al. Bleomycin, methotrexate, and CCNU in locally advanced or recurrent, inoperable, squamous-cell carcinoma of the vulva: an EORTC Gynaecological Cancer Cooperative Group study. *Gyne Oncol* 2001;81:348-54.
 222. Wagenaar HC, Pecordelli S, Mangioni C, et al. Phase II study of mitomycin-C and cisplatin in disseminated, squamous cell carcinoma of the uterine cervix. A European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Gynecological Cancer Group study. *Eur J Cancer* 2001;37:1624-28.
 223. Walker MD, Green SB, Byar DP, et al. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med*. 1980;303(23):1323-9.
 224. Wassmann B, Pfeifer H, Scheuring UB, et al. Early prediction of response in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph⁺ALL) treated with imatinib. *Blood* 2004;103:1495-8.
 225. Weaver CH, Appelbaum FR, Petersen FB, et al. High-dose cyclophosphamide, carmustine, and etoposide followed by autologous bone marrow transplantation in patients with lymphoid malignancies who have received dose-limiting radiation therapy. *J Clin Oncol* 1993;11:1329-35.
 226. Wilke H, Preusser P, Fink U, et al. Etoposide (E)/leucovorin (L)/5-fluorouracil (F) (ELF) in advanced gastric carcinoma—A phase I/II trial. Proceedings of the NCI-EORTC Symposium on New Drugs in Cancer Therapy, Amsterdam, The Netherlands; March 7-10, 1989. Abstract 323.
 227. Wils JA, Klein HO, Wagener DJ, et al. Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin—a step ahead in the treatment of advanced gastric cancer: a trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cooperative Group [see comments]. *J Clin Oncol* 1991;9:827-31.
 228. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tixetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:2453-63.
 229. Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, et al. Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: Results from national surgical adjuvant breast and bowel project C-04. *J Clin Oncol*. 1999;17(11):3553-9.
 230. Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM, et al. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol R-02. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:388-96.
 231. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A Randomized Trial of Bevacizumab, an Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Antibody, for Metastatic Renal Cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(5):427-34.
 232. Yang TS, Lin YC, Chen JS, Wang HM, Wang CH. Phase II study of gemcitabine in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2000;89:750-56.
 233. Yung WKA, Prados MD, Yaya-Tur R, et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. *J Clin Oncol* 1999;17:2762-71.
 234. Zinzani PL, Magagnoli M, Moretti L, et al. Randomized trial of fludarabine versus fludarabine and idarubicin as frontline treatment in patients with indolent or mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2000;18:773-79.
 235. Zinzani PL, Pulsoni A, Perrotti A, et al. Fludarabine Plus Mitoxantrone With and Without Rituximab Versus CHOP With and Without Rituximab As Front-Line Treatment for Patients With Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2004;22(13):2654-61.

Taxanos

*Docetaxel*¹

Dexametasona 8 mg/12 h PO, durante 3 días, comenzando un día antes de la administración de docetaxel.

Paclitaxel^{2,3}

Dexametasona 20 mg PO 12 horas y 6 horas antes del tratamiento (como alternativa, se puede administrar una dosis única de 20 mg por vía i.v. 30 minutos antes del tratamiento) + difenhidramina 50 mg i.v. 30-60 minutos antes del tratamiento + ranitidina 50 mg i.v. o cimetidina 300 mg i.v. 30-60 minutos antes del tratamiento.

Para los regímenes semanales de paclitaxel, la dosis de dexametasona puede reducirse a 10 mg, ajustándola en función de las necesidades.

Nota de los editores: La difenhidramina para administración i.v. no se comercializa en España, aunque se puede obtener a través del Negociado de Medicamentos Extranjeros del Ministerio de Sanidad. Algunos clínicos utilizan dosis equipotentes de otros antihistamínicos disponibles en el mercado español (p.e. dexclorfeniramina 5 mg).

Anticuerpos monoclonales

*Alemtuzumab*⁴

Difenhidramina 50 mg PO + paracetamol 500 mg PO, 30 minutos antes de la primera dosis y tras cada incremento. En los casos en que acontecimientos graves relacionados con la perfusión desaconsejan el incremento de dosis, puede considerarse la administración de 200 mg de hidrocortisona.

*Gemtuzumab ozogamicina*⁵

Difenhidramina 50 mg PO + paracetamol 500-1000 mg PO, 30 minutos antes del tratamiento. Se pueden administrar dosis adicionales de paracetamol si es necesario.

*Rituximab*⁶

Difenhidramina 50 mg PO + paracetamol 500 mg PO, 30 minutos antes del tratamiento.

Si no se va a administrar el rituximab en combinación con el régimen de quimioterapia CHOP, se debe considerar la adición de un corticosteroide a la premedicación.

Miscelánea

*Aldesleukina*⁷

Paracetamol 500-1000 mg 30 minutos antes del tratamiento. Para controlar los escalofríos asociados a la fiebre, se puede añadir petidina a esta pauta de premedicación. Algunos pacientes con erupciones pruríticas se benefician del tratamiento concomitante con antihistamínicos.

*Bleomicina*⁸

Paracetamol 500-1000 mg PO 30 minutos antes de la administración. Se pueden administrar dosis adicionales de paracetamol si es necesario.

*Citarabina*⁹

Considerar la administración de un colirio con corticoides cuando se administra a dosis altas, para prevenir la conjuntivitis hemorrágica.

Irinotecán

Considerar la administración previa de 0,25-1 mg de atropina s.c. o i.v. para prevenir la diarrea precoz de origen colinérgico.

*Interferón alfa*¹⁰

Paracetamol 500-1000 mg PO 30 minutos antes del tratamiento. Se pueden administrar dosis adicionales de paracetamol si es necesario.

Referencias

1. Ficha técnica de Taxotere.
2. Ficha técnica de Taxol.
3. Markman M, Kennedy A, Webster K, et al. Paclitaxel-associated hypersensitivity reactions: Experience of the Gynecology Oncology Program of the Cleveland Clinic Cancer Center. *J Clin Oncol* 2000;18:102-05.
4. Ficha técnica de MabCampath.
5. Gemtuzumab ozogamicin. Drugdex. Micromedex healthcare series.vol 121.
6. Ficha técnica de MabThera.
7. Ficha técnica de Proleukin.
8. Ignoffo RJ, Viele CS, Damon LE, Venook A, eds. *Cancer chemotherapy pocket guide*. Filadelfia: Lippincott-Raven Publishers; 1998:26.
9. Ficha técnica de Cytosar-U.
10. Ficha técnica de Introna.

En esta guía hay una sección específica sobre premedicación antiemética y otra sobre la prevención del síndrome de lisis celular.

Sección 3

Directrices en extravasación—Guía rápida

CLASIFICACIÓN DE LOS CITOSTÁTICOS SEGÚN EL DAÑO TISULAR QUE PUEDEN OCASIONAR TRAS UNA EXTRAVASACIÓN*

Vesicantes	Irritantes	No agresivos
Amsacrina	Bleomicina	Asparraginasa
Bisantreno	Carboplatino	Citarabina
Cisplatino	Carmustina	Cladribina
Clormetina	Ciclofosfamida	Fludarabina
Dactinomicina	Dacarbazina	Gemcitabina
Daunorubicina	Docetaxel	Irinotecán
Doxorubicina	Etopósido	Melfalán
Epirubicina	Fluorouracilo	Metotrexato
Estramustina	Ifosfamida	Pentostatina
Estreptozocina	Mitoguazona	Topotecán
Idarubicina	Tenipósido	
Mitomicina	Tiotepa	
Mitoxantrona		
Paclitaxel		
Plicamicina		
Vinblastina		
Vincristina		
Vindesina		
Vinorelbina		

*Los principios activos se han clasificado en función de la reacción más grave que pueden ocasionar.

TRATAMIENTO FÍSICO Y FARMACOLÓGICO

Fármaco extravasado	Tratamiento
Amsacrina	DMSO 99% tópico en el doble del área afectada, dejar secar al aire cada 6 h x 14 días
Cisplatino	Sólo si concentración >0,5 mg/ml o volumen extravasado >20 ml: ídem clormetina
Clormetina	Tiosulfato sódico 1/6 M 2 ml/mg de fármaco extravasado vía s.c. en varias punciones alrededor de la zona afectada
Dacarbazina	Sólo si persisten signos de extravasación o progresión de la lesión a las 12 y 24 horas: ídem clormetina
Daunorubicina	Ídem doxorubicina
Doxorubicina	DMSO 99% tópico en el doble del área afectada cada 6 h x 14 días; dejar secar al aire Frío local durante 60 min cada 8 horas x 3 días
Epirubicina	Ídem doxorubicina
Etopósido	Mucopolisacaridasa 150 TRU (en 3 ml SF) s.c. en 6 punciones de 0,5 ml alrededor de la zona afectada
Idarubicina	Ídem doxorubicina
Ifosfamida	Sólo si persisten signos de extravasación o progresión de la lesión a las 12 y 24 horas: ídem etopósido
Mitomicina	Ídem doxorubicina
Mitoxantrona	Ídem doxorubicina
Tenipósido	Ídem etopósido
Vinblastina	Ídem vincristina
Vincristina	Mucopolisacaridasa 150 TRU (en 3 ml SF) vía s.c. en 6 punciones de 0,5 ml alrededor de la zona afectada Calor seco moderado durante 30 min tras aplicar mucopolisacaridasa
Vindesina	Ídem vincristina
Vinorelbina	Ídem vincristina

Mateu J, Massó J, Clopés A, Òdena E, Trullàs M, GEDEFO. Consideraciones en el manejo de la extravasación de citostáticos. *Farm Hosp* 1997; 21: 187-194.

Sección 4

Resumen de las Directrices para el uso de antieméticos: Directrices clínicas científico-estadísticas de la American Society of Clinical Oncology

I. Emesis inducida por quimioterapia

A. Emesis aguda (vómitos que tienen lugar entre 0 y 24 horas después de la quimioterapia)

1. Antieméticos: Mayor índice terapéutico

a. Antagonistas de los receptores 5-HT₃

i. Equivalencia de los compuestos

A dosis equivalentes, los bloqueadores del receptor de serotonina presentan la misma seguridad y eficacia y pueden utilizarse indistintamente en función de la conveniencia, disponibilidad y coste.

ii. Dosificación

Se recomienda con todos los compuestos la administración de las dosis ya establecidas.

iii. Pauta de administración

Las dosis únicas de antieméticos son eficaces y se prefieren por su comodidad y coste.

iv. Vía de administración

A dosis bioequivalentes, los compuestos orales presentan una eficacia y seguridad igual a la de los antieméticos intravenosos. En la mayoría de los casos, los compuestos orales son más baratos y cómodos; por estas razones, se prefieren al tratamiento intravenoso.

b. Corticosteroides

i. Equivalencia de los compuestos y vía de administración

A dosis equivalentes, los corticosteroides tienen la misma seguridad y eficacia, por lo que se puede utilizar uno u otro indistintamente.

ii. Dosificación y pauta de administración

Se recomiendan dosis únicas de corticosteroides

2. Antieméticos: Menor índice terapéutico

Antagonistas de la dopamina, butirofenonas, fenotiazinas y cannabinoides.

En casos de quimioterapia con riesgo alto de emesis, se recomiendan los antagonistas selectivos de la serotonina (con dexametasona).

3. Antieméticos: Fármacos adyuvantes

Benzodiazepinas y antihistamínicos

Las benzodiazepinas y los antihistamínicos son adyuvantes útiles a los fármacos antieméticos, pero no se recomiendan como monoterapia

4. Antieméticos: Asociaciones

Se recomienda la administración de los antagonistas de la serotonina junto con corticosteroides.

5. Factores de riesgo de emesis aguda

a. Características del paciente

b. Agentes quimioterapéuticos

c. Directrices

i(a). Riesgo alto: cisplatino

Se recomienda administrar un antagonista de la serotonina junto con un corticosteroide antes de la quimioterapia.

i(b). Riesgo alto: otros fármacos

Se recomienda administrar un antagonista de la serotonina junto con un corticosteroide antes de la quimioterapia.

ii. Riesgo medio

Se aconseja un corticosteroide en pacientes tratados con compuestos que comportan un riesgo de emesis intermedio.

iii. Riesgo bajo

No se aconseja la administración sistemática de antieméticos antes de la quimioterapia en pacientes tratados con compuestos que comportan un bajo riesgo de emesis.

iv. Quimioterapia combinada

En caso de usar una asociación de fármacos, se aconseja administrar los antieméticos apropiados para el agente quimioterapéutico con mayor riesgo de emesis.

v. Quimioterapia múltiple en días consecutivos.

Se aconseja administrar cada día los antieméticos apropiados para el grado de riesgo de emesis de la quimioterapia de ese día según lo dicho anteriormente.

B. Vómitos tardíos (vómitos que ocurren > 24 horas después de la quimioterapia)

1. Antieméticos

a. Monoterapia

i. Corticosteroides

ii. Metoclopramida y bloqueadores de los receptores de la serotonina

b. Asociación de compuestos

2. Factores de riesgo de emesis tardía

a. Características del paciente

b. Agentes quimioterapéuticos

c. Directrices

i(a). Riesgo alto: cisplatino

En los pacientes que reciben cisplatino, se aconseja la administración de un corticosteroide junto con metoclopramida o un antagonista de la serotonina para prevenir la emesis tardía.

i(b). Riesgo alto: otros fármacos

Las pautas que se aconsejan para prevenir los vómitos tardíos son un corticosteroide como monoterapia, un corticosteroide junto con metoclopramida, y un corticosteroide junto con un antagonista de la serotonina.

ii. Riesgo medio-bajo

No se aconseja el uso preventivo sistemático de antieméticos para los vómitos de presentación tardía en pacientes que reciben este tipo de quimioterapia.

C. Emesis anticipatoria

1. Prevención

Se aconseja el uso de los regímenes antieméticos apropiados más activos para la quimioterapia que se administre para prevenir los vómitos agudos o tardíos. Éstos deben administrarse junto con la quimioterapia inicial, en lugar de hacerlo después de evaluar la respuesta del paciente a tratamientos menos eficaces.

2. Tratamiento

Si se presenta emesis anticipatoria, se sugiere por su eficacia el tratamiento conductual con desensibilización sistemática.

D. Problemas especiales

1. Emesis en oncología pediátrica

Se aconseja la asociación de un antagonista de la serotonina y un corticosteroide antes del tratamiento en niños que reciben quimioterapia con alto riesgo de emesis.

2. Quimioterapia de dosis altas

Se aconseja un antagonista de la serotonina junto con un corticosteroide.

3. Náuseas y vómitos resistentes a un tratamiento preventivo óptimo en el presente ciclo o en ciclos anteriores

Se aconseja: (1) evaluar detalladamente el riesgo, los antieméticos administrados, la quimioterapia, el tumor, las enfermedades concomitantes y los factores relacionados con la medicación; (2) asegurarse de que se está utilizando la mejor pauta antiemética; (3) considerar la conveniencia de administrar un ansiolítico, y (4) plantearse sustituir un bloqueador del receptor de la dopamina, como la metoclopramida a altas dosis, por un antagonista de la serotonina (o añadir el antagonista de la dopamina al régimen utilizado).

II. Vómitos inducidos por la radioterapia

A. Factores de riesgo de emesis inducida por la radioterapia

1. Directrices

- a. Riesgo alto: Irradiación corporal total. Se debería administrar un antagonista del receptor de la serotonina con o sin un corticosteroide antes de cada fracción y durante al menos las 24 horas siguientes.
- b. Riesgo medio: Irradiación de la mitad del cuerpo, del abdomen superior o abdominal-pélvica, radioterapia al campo de manto, radiocirugía del cráneo y radioterapia craneoespinal. Se debería administrar un antagonista del receptor de la serotonina o un antagonista del receptor de la dopamina antes de cada fracción.
- c. Riesgo bajo: Irradiación de cráneo, mama, cabeza y cuello, extremidades, pelvis o tórax. Se debería administrar tratamiento sólo si es necesario con antagonistas del receptor de la dopamina o la serotonina y, en tal caso, continuar de manera preventiva el uso de antieméticos durante los restantes días de radioterapia.

ANTIEMÉTICOS, DOSIS Y PAUTA DE ADMINISTRACIÓN

Antiemético	Rango de dosis	Pauta (para emesis aguda inducida por quimioterapia, a menos que no se indique algo diferente)	Certeza (tipo y grado)
Compuestos con el mayor índice terapéutico			
<i>Antagonistas de la serotonina</i>			
Dolasetrón	100 mg o 1,8 mg/kg i.v.	Una vez, antes de la quimioterapia	I, A
Dolasetrón	100 mg PO	Una vez, antes de la quimioterapia	II, A
Granisetrón	1 mg o 0,01 mg/kg i.v.	Una vez, antes de la quimioterapia	I, A
Granisetrón	2 mg PO	Una vez, antes de la quimioterapia	I, A
Ondansetrón	8 mg o 0,15 mg/kg i.v.	Una vez, antes de la quimioterapia	I, A
Ondansetrón	Dosis oral variable (12–24 mg/día) (en vómitos tardíos o por radioterapia se suelen utilizar dosis de 8 mg)	Una vez, antes de la quimioterapia (dos o tres veces al día en vómitos tardíos o por radioterapia)	II, B
Tropisetrón	5 mg i.v.	Una vez, antes de la quimioterapia	III, B
Tropisetrón	5 mg PO	Una vez, antes de la quimioterapia	III, B
<i>Corticosteroides</i>			
Dexametasona	20 mg i.v.	Una vez, antes de la quimioterapia	II, B
Metilprednisolona	40 mg a 125 mg	Una vez, antes de la quimioterapia	V, D
Compuestos con menor índice terapéutico			
<i>Antagonistas de la dopamina</i>			
Metoclopramida	2 mg/kg a 3 mg/kg i.v.	Antes de la quimioterapia y 2 horas después	I, A
Metoclopramida	20 mg a 0,5 mg/kg PO para vómitos tardíos o radioterapia	Dos a cuatro veces al día en vómitos tardíos	IV, D
Proclorperazina	10 mg a 30 mg i.v.	Cada 3 o 4 horas	II, B
Proclorperazina	10 mg a 20 mg PO	Cada 3 o 4 horas	III–IV, C

Riesgo de emesis aguda	Agente quimioterapéutico	Recomendación para la emesis aguda	Recomendación para la emesis tardía	Certeza (tipo y grado)	
				Emesis aguda	Emesis tardía
Alto: cisplatino	Cisplatino	Pretratamiento: antagonista de la serotonina más un corticosteroide	Corticosteroide oral más metoclopramida oral (o más un antagonista de la serotonina PO)	I, A	I, A
Alto: otros	Dacarbazina Actinomicina-D Mecloretamina Estreptozotocina Altretamina Carboplatino Ciclofosfamida Lomustina Carmustina Daunorubicina Doxorubicina Epirubicina Idarubicina Citarabina Ifosfamida	Pretratamiento: antagonista de la serotonina más un corticosteroide	Para cisplatino: <i>Dexametasona</i> 8 mg, 2x/día durante 3-4 días, más <i>Metoclopramida</i> 30-40 mg, 2-4x/día durante 2-4 días o <i>Antagonistas de la serotonina</i> a las dosis de la tabla anterior, durante 2-3 días Para todos los compuestos de esta clase excepto cisplatino: <i>Dexametasona</i> 8 mg, 2x/día durante 2-3 días, más <i>Metoclopramida</i> 30-40 mg, 2-4x/día durante 2-3 días, o <i>Antagonistas de la serotonina</i> a las dosis de la tabla anterior, durante 2-3 días	II-III, A-B (rango para los compuestos de esta clase)	III-IV, B-D (rango para los compuestos de esta clase)
Medio	Irinotecán Mitoxantrona Paclitaxel Docetaxel Mitomicina Topotecán Gemcitabina Etopósido Tenipósido	Pretratamiento: un corticosteroide (como dexametasona 4-8 mg PO, administrada una vez antes de la quimioterapia)	No hacer uso preventivo habitual de antieméticos contra los vómitos tardíos	III-IV, B-D (rango para los compuestos de esta clase)	V, D (tipo y grado para todos los compuestos de esta clase)
	Nota: Ciertos pacientes pueden requerir tratamiento similar al recomendado para los compuestos de alto riesgo de emesis. No se han estudiado bien las asociaciones de compuestos en esta clase, pero en algunos pacientes pueden causar más vómitos y requerir un tratamiento similar al recomendado para los compuestos de alto riesgo.				

Riesgo de emesis aguda	Agente quimioterapéutico	Recomendación para la emesis aguda	Recomendación para la emesis tardía	Certeza (tipo y grado)	
				Emesis aguda	Emesis tardía
Baja	Vinorelbina 5-Fluorouracilo Metotrexato Tioguanina Mercaptopurina Bleomicina L-Asparaginasa Vindesina Vinblastina Vincristina Busulfano Clorambucilo Melfalán Hidroxiurea Fludarabina Cladribina Tamoxifeno	No es necesario administrar sistemáticamente profilaxis para la emesis aguda	No es necesario administrar sistemáticamente profilaxis para la emesis tardía	V, D (tipo y grado para todos los compuestos de esta clase)	V, D (tipo y grado para todos los compuestos de esta clase)

Nota: Ciertos pacientes pueden requerir tratamiento similar al recomendado para los compuestos de riesgo medio de emesis. No se han estudiado bien las asociaciones de compuestos en esta clase, pero en algunos pacientes pueden causar más vómitos y requerir un tratamiento similar al recomendado para los compuestos de riesgo medio.

Categorías de riesgo	Área irradiada	Pauta antiemética	Certeza (tipo y grado)
Riesgo alto	Irradiación de todo el cuerpo	Antes de cada fracción: antagonista de la serotonina	II, III/B, C
Riesgo medio	Irradiación de la mitad del cuerpo	Antes de cada fracción: antagonista de la serotonina o de la dopamina	II, III/B
	Abdomen superior		
	Abdomen-pelvis		
	Campo de manto		
	Cráneo (radiocirugía)		
	Craneospinal		
	Cráneo solamente		IV, V /D
Riesgo bajo	Mama	A demanda: antagonista de la dopamina o de la serotonina	II, III, IV/B, D (rango para esta clase)
	Cabeza y cuello		
	Extremidades		
	Pelvis		
	Tórax		

Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, et al. ASCO special article: recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1999;17:2971-94.

Inicio y duración de los vómitos

Del resumen de las Directrices terapéuticas para el uso de antieméticos de la American Society of Health-System Pharmacists

Agente quimioterapéutico	Inicio de los vómitos tras la administración (horas)	Duración de los vómitos (horas)
Aldesleukina	0-6	N.D. ^a
Andrógenos	48-100 ^b	Variable
Asparaginasa		
o pegaspargasa	1-3	N.D.
Bleomicina	3-6	N.D.
Busulfano	N.D.	N.D.
Carboplatino (200-400 mg/m ²)	2-6	1-48
Carmustina	2-6	4-24
Clorambucilo (oral)	48-72	N.D.
Cisplatino	1-6	> 24
Cladribina	N.D.	N.D.
Corticosteroides	N.D.	N.D.
Ciclofosfamida ^c	6-12	6-36
Citarabina (> 1000 mg/m ²)	6-12	3-5
Dacarbazina ^d	2-6	6-24
Dactinomicina	2-6	12-24
Daunorubicina	2-6	< 24
Docetaxel	N.D.	N.D.
Doxorubicina	2-6	6-24
Estreptozocina	2-6	12-24
Etopósido	3-6	6-12
Fludarabina	N.D.	N.D.
5-Fluorouracilo	3-6	3-6
Gemcitabina	N.D.	N.D.
Hidroxiurea	6-12	N.D.
Idarubicina	N.D.	N.D.
Ifosfamida	3-6	6-12
Interferón-alfa	N.D.	N.D.
Irinotecán	2-6	6-12
Lomustina	3-6	6-12
Mecloretamina	0,5-2	6-24
Melfalán (oral)	6-12	N.D.
Mercaptopurina	4-8	N.D.
Metotrexato	4-12	3-12
Mitomicina	2-6	18-24
Mitoxantrona (< 15 mg/m ²)	N.D.	N.D.
Paclitaxel	N.D.	N.D.
Pentostatina	N.D.	N.D.
Procarbazina (oral) ^b	24-27	Variable
Semustina	3-6	6-12
Tenipósido	3-6	6-12
Tioguanina	4-8	N.D.
Tiotepa	6-12	Variable
Vinblastina	4-8	N.D.
Vincristina	4-8	N.D.

^a No disponible ^b Posible desarrollo de tolerancia ^c Dosis altas

^d Los vómitos suelen disminuir con cada dosis al administrar dacarbazina durante cinco días.

Publicado originalmente en *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56:729-764 © 1999, American Society of Health-System Pharmacists, Inc. Derechos reservados. Reimpreso con permiso (R0243).

Nota de los editores al resumen de las directrices para el uso de antieméticos

Con posterioridad a la publicación de las recomendaciones de ASCO y ASHP, cuyo resumen se ha incluido en esta guía, han salido al mercado dos nuevos antieméticos: palonosetrón y aprepitant.

Palonosetrón es un nuevo antagonista de los receptores de la serotonina con mayor afinidad por los receptores 5-HT₃. Se han publicado dos estudios clínicos en los que ha resultado más eficaz que ondansetrón¹ y dolasetrón² frente a la quimioterapia moderadamente emetógena.

El tratamiento no incluía, en ninguno de los dos estudios, la asociación con un corticosteroide, lo cual se considera el tratamiento estándar, por lo que es difícil trasladar estos resultados a la práctica clínica cotidiana. Hacen falta más estudios para confirmar esta posible superioridad de palonosetrón frente a los antagonistas de los receptores 5-HT₃ más antiguos. Palonosetrón ya se comercializa en Estados Unidos, pero aún no ha sido aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

Aprepitant es el primero de una nueva clase de antieméticos, los antagonistas de los receptores de la neurocinina. La adición de este fármaco al tratamiento estándar con un antagonista de la serotonina y un corticosteroide mejora el control tanto de la fase aguda como de la tardía frente a la quimioterapia altamente emetógena que incluya cisplatino.^{3,4} Este agente ha sido aprobado por la EMA para esta indicación.

Referencias

- Eisenberg P, Figueroa-Vadillo J, Zamora R, et al. (99-04 Palonosetron Study Group). Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT₃ receptor antagonist: results of a phase III, single-dose trial versus dolasetron. *Cancer* 2003;98(11):2473-82.
- Gralla R, Lichinitser M, Van Der Veet S, et al. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Ann Oncol* 2003;14(10):1570-7.
- Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. (Aprepitant Protocol 052 Study Group). The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin. *J Clin Oncol* 2003;21(22):4112-9.
- Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, et al. (Aprepitant Protocol 054 Study Group). Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer* 2003;97(12):3090-8.

Sección 5

Resumen de las Directrices para el uso de antimicrobianos en pacientes neutropénicos con cáncer de la Infectious Diseases Society of America

Resumen

Definiciones

La fiebre se define como una única toma de la temperatura oral $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ o una temperatura $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ durante una hora o más.

La neutropenia se define como un recuento de neutrófilos < 500 células/ mm^3 o < 1000 células/ mm^3 previéndose una disminución a < 500 células/ mm^3 .

Tratamiento antibiótico inicial

Vía oral

Sólo para adultos de bajo riesgo (Tablas 1 y 2); usar ciprofloxacino más amoxicilina/ácido clavulánico.

No está indicada la monoterapia con vancomicina:

Elegir tratamiento con uno de los siguientes compuestos: cefepima, ceftazidima, imipenem o meropenem.

Dos fármacos sin vancomicina:

Elegir un aminoglucósido junto con una penicilina activa contra Pseudomonas, cefalosporina (cefepima o ceftazidima) o carbapenem.

Vancomicina más uno o dos antibióticos, si se cumplen los criterios para el uso de vancomicina:

Elegir cefepima o ceftazidima más vancomicina, con o sin un aminoglucósido; carbapenem más vancomicina, con o sin un aminoglucósido; o una penicilina activa contra Pseudomonas más un aminoglucósido y vancomicina.

Modificación de la terapia durante la primera semana de tratamiento

La fiebre remite en 3-5 días:

Si se identifica un agente etiológico, administrar el/los fármaco/s más adecuado/s.

Si no se identifica un agente etiológico y el paciente presenta en principio un riesgo bajo, y se ha instaurado un antibiótico oral sin complicaciones posteriores, continuar utilizando los mismos fármacos.

Si el paciente presentaba inicialmente un riesgo bajo y se instauró un tratamiento con fármacos intravenosos sin complicaciones posteriores, se puede cambiar, después de 48 horas, a ciprofloxacino oral más amoxicilina/ácido clavulánico en adultos o cefixima en niños.

Si el paciente presenta inicialmente un riesgo alto sin complicaciones posteriores, continuar utilizando los mismos fármacos intravenosos.

Fiebre persistente durante los primeros 3-5 días:

Volver a evaluar el tratamiento el tercer día. Si no hay empeoramiento clínico, continuar usando los mismos antibióticos; interrumpir la vancomicina si los cultivos son negativos.

En caso de progresión de la enfermedad, cambiar los antibióticos.

Si la fiebre persiste más de cinco días, considerar añadir un antifúngico, cambiando o no la pauta antibiótica.

Duración del tratamiento antibiótico

La fiebre ha remitido el tercer día:

Si el recuento de neutrófilos es ≥ 500 células/mm³ durante dos días consecutivos, no se ha determinado la localización de la infección y los cultivos no arrojan resultados positivos, interrumpir el tratamiento antibiótico cuando el paciente permanezca sin fiebre durante al menos 48 horas.

Si el recuento de neutrófilos es < 500 células/mm³ el día 7, el riesgo era en principio bajo y no hay complicaciones ulteriores, interrumpir el tratamiento cuando el paciente permanezca 5-7 días sin fiebre.

Si el paciente presentaba inicialmente un riesgo alto y no hay complicaciones ulteriores, continuar el tratamiento antibiótico.

La fiebre persiste el tercer día:

Si el recuento de neutrófilos es ≥ 500 células/mm³, interrumpir el tratamiento antibiótico 4-5 días después de que se haya alcanzado dicha cifra.

Si el recuento de neutrófilos es < 500 células/mm³, volver a evaluar y continuar el tratamiento antibiótico dos semanas más; evaluar nuevamente y considerar el cese de la terapia si no se determina la localización de la infección.

Uso de antivirales

No se recomienda el uso habitual de antivirales, a menos que haya pruebas (clínicas o de laboratorio) de infección vírica.

Transfusiones de granulocitos

No se recomienda practicar transfusiones de granulocitos de manera habitual.

Uso de factores estimuladores de colonias

No se recomienda el uso indiscriminado de factores estimuladores de colonias, aunque debería considerarse en caso de que se prevea un empeoramiento.

Profilaxis antibiótica en pacientes neutropénicos afebriles

Para evitar la aparición de resistencias, la profilaxis antibiótica no se usa habitualmente, excepto trimetoprima-sulfametoxazol para prevenir la neumonitis por *Pneumocystis carinii*. Es necesaria la profilaxis antifúngica con fluconazol y la profilaxis antivírica con aciclovir o ganciclovir en pacientes sometidos a trasplante alogénico de citoblastos hematopoyéticos.

TABLA 1

Factores que favorecen un bajo riesgo de infección grave en pacientes con neutropenia:

Recuento absoluto de neutrófilos ≥ 100 células/mm³
Recuento absoluto de monocitos ≥ 100 células/mm³
Normalidad en la radiografía de tórax
Resultados prácticamente normales de las pruebas de función hepática y renal
Duración de la neutropenia < 7 días
Resolución de la neutropenia esperada en < 10 días
Ausencia de infección por catéter intravenoso
Evidencia precoz de recuperación de la médula ósea
Neoplasia en remisión
Temperatura máxima $< 39,0^{\circ}\text{C}$
Ausencia de cambios neurológicos o mentales
Ausencia de sintomatología de enfermedad
Ausencia de dolor abdominal
Ausencia de complicaciones comórbidas (p.ej., shock, hipoxia, neumonía u otra infección de órganos internos, vómitos o diarrea)

TABLA 2

Puntuación para la identificación de pacientes con neutropenia febril de bajo riesgo en el momento de la presentación de fiebre:

Característica	Puntuación
Extensión de la enfermedad ^a	
Sin síntomas	5
Síntomas leves	5
Síntomas moderados	3
Sin hipotensión	5
Sin enfermedad pulmonar obstructiva crónica	4
Tumor sólido o sin infección fúngica	4
Sin deshidratación	3
Paciente ambulatorio al inicio de la fiebre	3
Edad < 60 años ^b	2

Nota: La puntuación teóricamente más alta es 26. Una puntuación ≥ 21 indica que el paciente probablemente presenta un riesgo bajo de complicaciones y morbilidad.

^a Elegir sólo una posibilidad

^b No se aplica a pacientes ≤ 16 años de edad. Recuento inicial de monocitos ≥ 100 células/mm³, ausencia de morbilidad y radiografía de tórax normal indican niños con bajo riesgo de infecciones bacterianas importantes.

Resumen de las directrices de profilaxis y tratamiento de las infecciones fúngicas en el paciente oncohematológico de la Sociedad Española de Quimioterapia y la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia

TABLA 1

Criterios de riesgo de infección por *Candida* durante un episodio de neutropenia. Indicaciones y pauta de profilaxis

Criterios mayores	Criterios menores
– Aislamiento de <i>Candida</i> spp. en dos o más mucosas	– Aislamiento de <i>Candida</i> spp. en una mucosa
– Aislamiento de <i>C. tropicalis</i> en una mucosa	– Tratamiento antibiótico de amplio espectro durante al menos una semana
– Tratamiento con corticosteroides (≥ 20 mg/día de prednisona)	– Tratamiento con corticosteroides (≥ 20 mg/día de prednisona)
– Antecedentes de candidiasis hepatoesplénica crónica	– Alimentación parenteral
	– Mucositis importante (grado ≥ 2)

Indicación de profilaxis: el riesgo de infección sistémica por *Candida* spp. es elevado en el paciente neutropénico que cumple un criterio mayor o dos menores. En esta situación debe considerarse la prescripción de profilaxis, especialmente si se prevé una duración de la neutropenia superior a 10 días.

Pauta de profilaxis: fluconazol, 200 mg/12-24 horas por vía oral, hasta la resolución de la neutropenia. En el paciente con trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos parece beneficioso mantenerlo durante los 2-3 meses siguientes a la intervención.

TABLA 2

Criterios de riesgo de infección por *Aspergillus* e indicaciones de profilaxis en el paciente oncohematológico.

Presencia de dos de los tres criterios siguientes:

- Neutropenia (< 100 /ml) esperable de más de dos semanas de duración
- Tratamiento prolongado¹ con corticosteroides (≥ 20 mg/día de prednisona)
- Enfermedad injerto contra huésped aguda (grado ≥ 2) o crónica extensa +
- Estancia del paciente en habitación sin aire filtrado (HEPA o similar)
- Nuevo episodio de neutropenia en un paciente con antecedentes de aspergilosis aparentemente curada
- Detección de antígeno galactomanano⁴ o de DNA de *Aspergillus* mediante PCR⁴ en un paciente asintomático o con fiebre sin causa aparente

Considerar el inicio de profilaxis² primaria con solución oral de itraconazol³

Profilaxis secundaria con solución oral de itraconazol³

Tratamiento “anticipado” con voriconazol

¹Tratamiento prolongado (más de dos semanas) o previsión de tratamiento prolongado.

²Especialmente si se han observado otros casos en la unidad o se realizan obras en el hospital o su entorno.

³Alternativamente puede emplearse voriconazol u otra de las pautas indicadas para el tratamiento de la aspergilosis (ver Tabla 6). Es aconsejable utilizar una alternativa al itraconazol si no se puede medir su concentración sérica y la existencia de mucositis plantea dudas respecto a la absorción.

⁴Al menos dos determinaciones consecutivas positivas.

TABLA 3

Indicaciones y pautas de tratamiento antifúngico empírico aconsejadas en el paciente neutropénico con fiebre persistente

- Paciente que no recibe profilaxis con un azol y está ingresado en una habitación con aire filtrado (HEPA o similar)¹:
 - Entre el cuarto y el sexto día de fiebre persistente sin causa aparente está indicado iniciar tratamiento antifúngico empírico. Puede emplearse fluconazol. Como alternativa puede utilizarse amfotericina B desoxicolato a dosis de 0,6 mg/kg/día.
- Paciente en profilaxis con un azol² u hospitalizado en una habitación sin flujo de aire laminar ni filtros HEPA³:
 - Entre el cuarto y el sexto día de fiebre persistente sin causa aparente está indicado iniciar tratamiento antifúngico empírico. Puede emplearse amfotericina B desoxicolato a dosis de 0,7-1 mg/kg/día o preferiblemente un antifúngico menos tóxico y mejor tolerado, como caspofungina o una formulación lipídica de amfotericina B, o itraconazol i.v. cuando esté disponible.

Si no se confirma la existencia de una infección fúngica el tratamiento se mantiene hasta la recuperación de la neutropenia

¹En esta situación el riesgo de inhalación de *Aspergillus* spp. o de infección por especies de *Candida* resistentes al fluconazol es muy bajo.

²Estos pacientes tienen riesgo de sufrir infección por especies de *Candida* con sensibilidad disminuida (*C. glabrata*) o resistentes (*C. krusei*) al fluconazol.

³En esta situación existe riesgo de inhalación de *Aspergillus* u otros hongos filamentosos.

TABLA 4

Pautas de tratamiento antifúngico en caso de aislamiento de *Candida*¹ en los hemocultivos

- Paciente con infección primaria o metastásica de un órgano, con criterios de sepsis grave o con factores de riesgo de infección por especies de *Candida* resistentes al fluconazol²:
 - Tratamiento con caspofungina, voriconazol, amfotericina B desoxicolato 0,7-1 mg/kg/día o dosis equivalente de una formulación lipídica.
- Paciente sin ninguno de los criterios anteriores:
 - Tratamiento con fluconazol por vía oral o i.v. según la gravedad.

Una vez identificada la especie de *Candida* seguir de acuerdo con las recomendaciones especificadas en el texto. El tratamiento antifúngico ha de mantenerse hasta dos semanas después del último hemocultivo positivo y la resolución de la clínica y la neutropenia³.

¹En esta situación el riesgo de inhalación de *Aspergillus* spp. o de infección por especies de *Candida* resistentes al fluconazol es muy bajo.

²Estos pacientes tienen riesgo de sufrir infección por especies de *Candida* con sensibilidad disminuida (*C. glabrata*) o resistentes (*C. krusei*) al fluconazol.

³En esta situación existe riesgo de inhalación de *Aspergillus* u otros hongos filamentosos.

TABLA 5

Indicaciones de retirada del catéter venoso central¹ en caso de candidemia.

- Aislamiento de *C. parapsilosis*.
- Flebitis, celulitis o signos de infección en el lugar de inserción del catéter.
- Criterios de sepsis grave o “shock” séptico.
- Candidemia persistente o recurrente² o falta de respuesta clínica a las 72 horas de tratamiento con dosis apropiadas de un antifúngico considerado activo³.
- Factores de riesgo para el desarrollo de endocarditis infecciosa.

¹Siempre que no sea posible prescindir de él ni sustituirlo por otro de inserción periférica.

²Positividad de los hemocultivos practicados en días diferentes. Probablemente la positividad de dos o más hemocultivos de muestras obtenidas con un intervalo de tiempo mayor de una hora indica asimismo que el origen de la fungemia es el catéter vascular.

³Especialmente si el catéter se ha sellado con amfotericina.

TABLA 6

Pautas de tratamiento antifúngico de la aspergilosis invasiva.

- Aspergilosis probada o probable con afectación del SNC, insuficiencia respiratoria, imagen radiográfica con afectación pulmonar extensa o evidencia de diseminación con criterios de sepsis grave:

Tratamiento con caspofungina asociada a voriconazol o a una formulación lipídica de amfotericina B.

- Infección por *A. terreus* o *A. flavus*¹:

Tratamiento con voriconazol o caspofungina.

- Paciente no incluido en los grupos anteriores:

Tratamiento con voriconazol, caspofungina, un preparado lipídico de amfotericina B o dosis altas de amfotericina B desoxicolato (≥ 1 mg/kg/día)

A partir de las 2-3 semanas de tratamiento, si la evolución clínica ha sido favorable y la imagen radiográfica ha mejorado significativamente, puede considerarse continuar el tratamiento por vía oral con voriconazol o itraconazol²

¹*A. terreus* y un porcentaje alto de cepas de *A. flavus* son resistentes a la amfotericina B.

²La duración del tratamiento depende de la extensión del proceso en la imagen radiográfica, de la respuesta clínica y de la persistencia de la inmunodepresión. El tratamiento debe mantenerse mientras persista la inmunodepresión (neutropenia o tratamiento con corticosteroides) y hasta que la radiografía sea normal o se observe una imagen residual estable. El tratamiento debe instaurarse de nuevo si reaparece la inmunodepresión.

SEQ, AEHH. Profilaxis y tratamiento de las infecciones fúngicas en el paciente oncohematológico. *Rev Esp Quimioter* 2002; 15:387-401.

Resumen de las directrices para el uso de los factores estimuladores de colonias de la American Society of Clinical Oncology¹

Directrices para la administración primaria de factores estimuladores de colonias

Circunstancias generales

Los tres estudios principales de distribución aleatoria realizados en adultos han demostrado que la administración primaria de factores estimuladores de colonias (G-CSF) reduce la incidencia de neutropenia febril en aproximadamente un 50%. En estos estudios, la incidencia de neutropenia febril en el grupo control fue superior al 40%. El valor de la administración primaria de G-CSF no ha quedado claramente establecido en regímenes menos mielosupresores y no se ha demostrado que la administración primaria presente un beneficio económico con respecto a la secundaria en la mayoría de los regímenes iniciales de quimioterapia. Se recomienda reservar la administración primaria de G-CSF para pacientes en los que se espera neutropenia febril de grado comparable o superior al observado en pacientes del grupo control en estos estudios aleatorizados, es decir, una incidencia esperada $\geq 40\%$. Así pues, para los pacientes no tratados previamente no puede recomendarse la administración primaria de G-CSF con la mayoría de los regímenes quimioterapéuticos.²

Circunstancias especiales

Los médicos se encuentran a veces con pacientes que se podrían beneficiar de una quimioterapia relativamente no mielosupresora, pero que presentan factores de riesgo de neutropenia febril o infección por lesión de la médula ósea o enfermedades concomitantes. Es posible que la administración primaria de G-CSF esté excepcionalmente justificada en pacientes con riesgo alto de padecer complicaciones infecciosas inducidas por la quimioterapia, aun cuando los datos que apoyan dicho uso no sean concluyentes. Entre dichos factores de riesgo se pueden hallar los siguientes: neutropenia preexistente debido a enfermedad, extensa quimioterapia previa o irradiación previa de la pelvis u otras áreas con gran contenido de médula ósea; antecedentes de neutropenia febril recurrente durante una quimioterapia anterior con una intensidad de dosis similar o menor; trastornos que puedan incrementar el riesgo de infección grave, como por ejemplo un bajo nivel funcional, cáncer más avanzado, disminución de la función inmunitaria, heridas abiertas o infecciones tisulares activas. Ésta no pretende ser una lista completa; cabe prever que, dependiendo de las características particulares de cada situación clínica, habrá casos en los que sea apropiada la administración de un G-CSF más allá de los usos recomendados en otras guías.

Directrices para la administración profiláctica secundaria de G-CSF

En el caso de muchos tumores, excluyendo los curables (por ejemplo, tumores de células germinales), después de un episodio de neutropenia grave se debería considerar como opción terapéutica primaria reducir la dosis. No se han publicado regímenes de los cuales se haya demostrado que presentan beneficios en lo que respecta al tiempo libre de enfermedad o la supervivencia manteniendo la dosis de quimioterapia e instaurando profilaxis secundaria. En ausencia de datos clínicos u otras razones de peso para mantener la intensidad de la dosis de quimioterapia, el médico debería considerar una reducción en la dosis tras la neutropenia febril o la neutropenia grave o prolongada después de un ciclo previo de tratamiento.

Directrices para el tratamiento con G-CSF

Pacientes afebriles

Los datos actuales apoyan la recomendación de no utilizar indiscriminadamente G-CSF en pacientes con neutropenia no febril. La solidez de esta recomendación es mayor desde el estudio publicado en 1997 (Hartmann et al. N Engl J Med 1997; 336: 1776-80).

Pacientes con fiebre

Los resultados conjuntos de ocho estudios proporcionan una base sólida y consistente para no recomendar la administración indiscriminada de G-CSF como tratamiento coadyuvante en la fiebre sin complicaciones durante la neutropenia. La fiebre no complicada durante la neutropenia se define de la siguiente manera: fiebre ≤ 10 días de duración, sin pruebas de neumonía, celulitis, abscesos, sinusitis, hipotensión, disfunción multiorgánica o infección fúngica invasiva, y con neoplasia no controlada. Los ocho estudios han demostrado una disminución en la duración de la neutropenia de menos de 500/ μ l, pero esta disminución no siempre ha ido acompañada de un beneficio clínico.

Determinados pacientes con fiebre y neutropenia tienen un mayor riesgo de complicaciones asociadas a la infección y presentan factores que pronostican una mala evolución clínica. Se puede considerar la utilización de G-CSF en estos pacientes de alto riesgo, aunque no se haya demostrado un beneficio en tales circunstancias. Entre estos factores se encuentran la neutropenia profunda ($< 100/\mu$ l), la enfermedad primaria no controlada, la neumonía, la hipotensión, la disfunción multiorgánica (síndrome séptico) y la infección fúngica invasiva. También son factores de alto riesgo la edad superior a 65 años y la linfopenia postratamiento, aunque éstos no se han confirmado con certeza en estudios multicéntricos.

Directrices para el uso de G-CSF en la intensificación de la quimioterapia

A falta de más estudios que demuestren un efecto favorable sobre la supervivencia en general, la supervivencia sin enfermedad, la calidad de vida o la toxicidad, no

está justificado en la práctica clínica cotidiana el empleo de G-CSF para intensificar la dosis de la quimioterapia, la pauta de administración o ambas. Esta aplicación de los G-CSF queda reservada a la investigación clínica debidamente planificada.

Directrices para el uso de G-CSF como adyuvantes al trasplante de citoblastos

Se recomienda la administración de G-CSF para ayudar a movilizar los hemocitoblastos periféricos (HCBP) y después de su infusión. Los efectos secundarios asociados a la movilización y posterior aféresis son, por lo general, limitados y consisten en síntomas inespecíficos y una disminución de las plaquetas y otros elementos hematopoyéticos, especialmente después de la movilización con combinaciones de agentes quimioterapéuticos y G-CSF. La dosis óptima de G-CSF y agentes quimioterapéuticos es aún objeto de investigación, aunque con una dosis más alta (10 μ g/kg/día) de filgrastim en casos de movilización se puede obtener un contenido más alto de CD34+ en el producto de los HCBP, como ya se ha comprobado en pacientes con neoplasias hematopoyéticas y con artritis reumatoide. Aunque hacen falta más estudios sobre el método óptimo de movilización, especialmente en pacientes que han recibido un tratamiento previo de gran intensidad, la administración de filgrastim, en monoterapia o en combinación con sargramostim o después de utilizar agentes quimioterapéuticos, genera HCBP, produciendo rápidamente una recuperación hematopoyética, una hospitalización más corta y posiblemente un menor coste. Hacen falta nuevos estudios que evalúen los posibles riesgos, especialmente de neoplasias hematológicas secundarias al uso combinado de quimioterapia y G-CSF. También está en estudio el papel de la médula ósea de donante movilizada con G-CSF en el trasplante autólogo.

Directrices para el uso de G-CSF en pacientes con leucemia aguda y síndromes mielodisplásicos

Leucemia mieloide aguda

Se puede considerar el empleo de G-CSF en estos casos si los beneficios, en forma de posible reducción del tiempo de hospitalización, compensan el coste de la administración de aquéllos. Diversos estudios han demostrado que la administración de G-CSF puede reducir moderadamente la duración de la neutropenia cuando se inicia poco después de completar los primeros días de quimioterapia de inducción inicial o repetida. Los efectos beneficiosos sobre parámetros como la duración de la hospitalización y la incidencia de infecciones graves han sido variables y no muy significativos, aunque los pacientes mayores de 55 años tienen más probabilidades de beneficiarse de su uso. Ningún estudio ha demostrado hasta la fecha una mejoría significativa en las tasas de respuesta completa ni en los resultados a largo plazo. Por tanto, aunque parece que el riesgo asociado al uso de G-CSF en esta situación es mínimo, lo más probable es que la decisión de utilizarlo se base en consideraciones económicas. En pocas palabras,

es preciso hacer un balance entre el coste de la citocina y cualquier posible reducción en la duración de la hospitalización asociada a una recuperación medular algo más rápida, como por ejemplo en pacientes mayores de 55 años. No se puede saber, a partir de los datos publicados, si el G-CSF acelera significativamente la recuperación. En la mayoría de los pacientes, estas cifras bastan para alcanzar una protección frente a la infección que permita dar el alta hospitalaria con seguridad.

No hay datos que demuestren que la administración de G-CSF como medida preparatoria previa o simultánea a la quimioterapia sea beneficiosa, y no se puede recomendar este uso fuera del marco de un estudio clínico.

Parece haber una reducción mayor en la duración de la neutropenia después de la quimioterapia de consolidación en pacientes con leucemia mieloide aguda en remisión. Aunque este tema no se ha investigado en estudios aleatorizados, es probable que ello se asocie a una tasa menor de hospitalización y, tal vez, a una menor duración de ésta en dichos pacientes. No se ha demostrado ningún beneficio en cuanto a prolongación de la duración de la respuesta completa o la supervivencia global. No obstante, los datos clínicos y de laboratorio disponibles indican que se puede recomendar el empleo de G-CSF después de completar la quimioterapia de consolidación.

Síndromes mielodisplásicos (SMD)

Los G-CSF pueden elevar el RAN en pacientes neutropénicos con SMD. Faltan datos que apoyen el uso sistemático continuado a largo plazo de G-CSF en estos pacientes. Se puede considerar la administración intermitente en el subgrupo de pacientes con neutropenia grave e infección recurrente.

Leucemia linfoblástica aguda (LLA) (Nota: este tema es nuevo en la directriz)

Hay datos suficientes para recomendar la administración de filgrastim tras completar los primeros días de la quimioterapia de inducción inicial o el primer ciclo tras la remisión, ya que acorta en aproximadamente una semana la duración de la neutropenia $< 1000/\text{mm}^3$. Están menos claros los efectos sobre la necesidad de hospitalización y su duración, y sobre la incidencia de infecciones graves. Aunque en un estudio de gran tamaño se observó una tendencia hacia una tasa mayor de respuesta completa, particularmente en adultos de mayor edad, en ningún estudio se ha constatado una prolongación del tiempo sin enfermedad o una mayor supervivencia global. Puede administrarse filgrastim junto con el tratamiento continuado con corticosteroides/antimetabolitos característico de muchos regímenes para la LLA, aunque no hay pruebas de que dicha terapia concomitante prolongue los efectos mielosupresores de la quimioterapia. Al igual que en la leucemia mieloide aguda, los datos publicados no confirman que los G-CSF aceleren significativamente la recuperación del RAN a $100\text{-}200/\text{mm}^3$. En la mayoría de los pacientes, estas cifras confieren una protección frente a la infección suficiente para permitir el alta hospitalaria con seguridad. El empleo de G-CSF en niños con LLA se ha asociado a

pequeñas reducciones del número de días de uso de antibióticos y de hospitalización, aunque, considerando el coste del filgrastim, se incurrió en un pequeño incremento del gasto. No se han publicado estimaciones del coste de los G-CSF en los adultos con LLA.

Leucemia recidivante (Nota: este tema es nuevo en la directriz)

No hay datos suficientes para recomendar o no el uso de G-CSF en pacientes con LLA recidivante o refractaria. Hay pocos estudios controlados que hayan evaluado los G-CSF en estas circunstancias. Los datos disponibles indican una reducción en la duración de la neutropenia, pero no comentan los efectos sobre las complicaciones infecciosas y, en concreto, si puede haber un efecto adverso sobre las tasas de respuesta en algunos pacientes con neoplasias mieloides por un efecto estimulador sobre el crecimiento de la leucemia en una situación en que no existe garantía de que la quimioterapia produzca una citorreducción suficiente. Por tanto, no hay pruebas de que los G-CSF aporten un beneficio importante en pacientes con leucemia mieloide refractaria o recidivante y deberían utilizarse con cautela o no usarse en absoluto en estos casos.

Directrices para el uso de G-CSF en pacientes que reciben radio y quimioterapia concomitante

Se debe evitar el uso de G-CSF en pacientes que reciben quimioterapia y radioterapia concomitantes, especialmente cuando se irradia el mediastino. En pacientes que reciben radioterapia sobre áreas extensas, pero no quimioterapia, se puede plantear el uso terapéutico de G-CSF si se preven retrasos importantes como consecuencia de la neutropenia.

Directrices para el uso de G-CSF en la población pediátrica

A falta de datos concluyentes en la población pediátrica, por lo general, se pueden aplicar a este grupo de edad las directrices recomendadas para los adultos. No obstante, aún están por determinar las dosis óptimas de G-CSF. Se debería dar prioridad a la investigación clínica sobre el uso de estos factores como apoyo a la quimioterapia y al trasplante de hemocitoblastos periféricos en niños.

Directrices para la dosificación y vía de administración de G-CSF

En los adultos, las dosis recomendadas de G-CSF son $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ de filgrastim en cualquier situación clínica, excepto la movilización de hemocitoblastos periféricos. En este caso, si se usa filgrastim, se prefiere una dosis de $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$; no se aconseja incrementar la dosis en ninguna otra circunstancia, aunque redondear la dosis al tamaño del vial que más se aproxime es una buena estrategia para ajustar el coste. La vía de administración preferente de G-CSF es la subcutánea.

Directrices para el inicio y la duración de la administración de G-CSF

La pauta temporal y la duración óptimas de la administración de G-CSF están aún en estudio. A partir de los datos clínicos existentes, parece razonable iniciar la administración de G-CSF hasta cinco días después de la reinfusión de hemocitoblastos periféricos.

Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, et al. ASCO special article: 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 2000;18:3558–85.

Nota de los editores al resumen de las directrices para el uso de los factores estimuladores de colonias de la ASCO

¹Se espera que ASCO publique una actualización de estas directrices en 2005.

²Recientemente se presentaron los resultados de un estudio fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, para determinar la eficacia de pegfilgrastim como soporte a regímenes de quimioterapia moderadamente mielosupresores. El estudio fue llevado a cabo en pacientes con cáncer de mama (estadio II a IV) tratadas con docetaxel (100 mg/m² cada 3 semanas) durante 4 ciclos. Un total de 928 pacientes se asignaron de manera aleatoria a recibir placebo (n = 465) o una única inyección s.c. de 6 mg de pegfilgrastim por ciclo de quimioterapia administrada 24 h después de la quimioterapia (n = 463). Los resultados fueron que pegfilgrastim disminuyó el porcentaje de pacientes con neutropenia febril (1% vs. 17%, p < 0,0001); la incidencia de hospitalización (1% vs. 14%, p < 0,0001) y el uso de antiinfecciosos (2% vs. 10%, p < 0,0001) (Schwartzberg L et al.).

Schwartzberg L; Tjulandin S; Wojtukiewicz M et al. Prophylactic pegfilgrastim significantly reduces the incidence of febrile neutropenia, hospitalizations and IV anti-infective use in patients with breast cancer receiving docetaxel: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Presentado en Supportive Care in Cancer. 16th International Symposium; Junio, 2004. Miami, Florida. Comentado en: *Lancet Oncol* 2004, 5:461. <http://oncology.thelancet.com>

Resumen de las directrices de la British Society for Hematology para el uso de factores estimuladores de colonias en enfermedades hematológicas

Actualmente no se recomienda el uso sistemático de G-CSF como *profilaxis primaria* en pacientes previamente no tratados y sometidos a quimioterapia de inducción. Sin embargo, se debe asegurar el tratamiento con G-CSF en pacientes altamente vulnerables, es decir, en situaciones en que la incidencia de fiebre neutropénica sea superior al 40% (nivel IIa, grado B): pacientes con linfoma no hodgkiniano y sida, linfoma en tratamiento con esquemas con escalada de dosis, leucemia, ancianos, pacientes con neutropenia previa, cáncer avanzado, estado general malo, función inmunitaria disminuida o infección activa.

El uso sistemático de G-CSF no está justificado en *profilaxis secundaria*, pero sí en aquellos tumores en que el retraso en la administración o la reducción de la dosis pueda poner en peligro la supervivencia (nivel III, grado B).

El *tratamiento* con G-CSF no se recomienda en pacientes con neutropenia febril no complicada (nivel Ib, grado A) pero se debe considerar en pacientes con factores que apuntan a un mal pronóstico (nivel IV, grado C), como neutropenia profunda (>0,1 x 10⁹/l), neumonía, hipotensión, síndrome séptico, infección fúngica invasiva, pacientes ancianos o con linfopenia postratamiento.

En pacientes con *leucemia mieloide aguda* se recomienda el uso de G-CSF tras la quimioterapia de consolidación (nivel Ib, grado A). La utilización de G-CSF en la fase de inducción se recomienda cuando convenga reducir la estancia hospitalaria o la administración de antibióticos.

En pacientes con *leucemia linfocítica aguda*, el uso de G-CSF está indicado para reducir la gravedad de la neutropenia tras quimioterapia de intensificación (nivel Ib, grado A).

En pacientes con *síndrome mielodisplásico* esta indicado administrar G-CSF para reducir la gravedad de la neutropenia tras quimioterapia de intensificación (nivel Ib, grado A) como también, de manera discontinua, en pacientes con neutropenia e infección (nivel IV, grado C), pero no se considera justificado su uso profiláctico habitual.

No hay pruebas suficientes que sustenten la recomendación de utilizar G-CSF en pacientes con *anemia aplásica* y, por tanto, sólo se deben administrar en el contexto de un estudio clínico.

En caso de trasplante de médula ósea fallido, se recomienda la administración de G-CSF cuando se considere apropiado mejorar el recuento de neutrófilos (nivel III, grado B). Hay pruebas suficientes en apoyo de la recomendación del uso sistemático de G-CSF en pacientes con *linfoma* que reciben quimioterapia con el objetivo de reducir la incidencia de infección, los retrasos en la quimioterapia y las hospitalizaciones, especialmente cuando el riesgo de neutropenia febril exceda del 40% (nivel Ia, grado A). También hay una certeza creciente de que la supervivencia mejora con la intensificación de la dosis de G-CSF en pacientes ancianos con linfoma no hodgkiniano de alto grado (nivel Ib, grado A). Actualmente no hay pruebas suficientes para recomendar un cambio de actuación en todos los pacientes, pero los ancianos se pueden beneficiar del tratamiento con G-CSF.

Se recomienda G-CSF para la *movilización* de progenitores hematopoyéticos y para acelerar la *recuperación* tras un trasplante alogénico o autólogo de médula ósea de progenitores hematopoyéticos (nivel Ib, grado A).

Guidelines on the use of colony-stimulating factors in haematological malignancies. B J Haematol 2003; 123: 22-33.

Para la evaluación del grado de certeza y recomendación se ha utilizado el definido por la US Agency for Health Care Policy and Research.

Nota de los editores a los resúmenes de las directrices para el uso de los factores estimuladores de colonias

Con posterioridad a la publicación de las recomendaciones de ASCO y BSH, cuyo resumen se ha incluido en esta guía, ha salido al mercado un nuevo factor, pegfilgrastim, un conjugado covalente del G-CSF humano recombinante (filgrastim) con una molécula de polietilenglicol.

Pegfilgrastim está indicado para la reducción de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes con tumores malignos tratados con quimioterapia citotóxica (con excepción de la leucemia mieloide crónica y los síndromes mielodisplásicos). La dosis recomendada de pegfilgrastim son 6 mg (una jeringa precargada) por cada ciclo de quimioterapia.

Pegfilgrastim tiene un mecanismo de eliminación autorregulable mediado por los neutrófilos, que permite que con una única inyección subcutánea las concentraciones séricas se mantengan durante el periodo de neutropenia posterior a la quimioterapia mielosupresora.

En dos ensayos principales aleatorizados, doble ciego, con pacientes tratados con quimioterapia mielosupresora consistente en doxorubicina y docetaxel, el uso de pegfilgrastim, como dosis única una vez por ciclo, redujo la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril de forma similar a la observada con la administración diaria de filgrastim (siendo necesaria una mediana de 11 días de administración de filgrastim). Según los estudios publicados, sin soporte con factor de crecimiento, con este régimen de quimioterapia la duración media de la neutropenia de grado 4 es de 5 a 7 días y se da un 30%-40% de incidencia de neutropenia febril. En un ensayo (n = 157) que usó una dosis fija de 6 mg de pegfilgrastim, la duración media de la neutropenia de grado 4 para el grupo tratado con pegfilgrastim fue de 1,8 días, frente a los 1,6 días del grupo tratado con filgrastim (0,23 días de diferencia, IC 95% -0,15, 0,63). Durante el ensayo completo, el porcentaje de neutropenia febril fue del 13% de los pacientes tratados con pegfilgrastim, frente al 20% de los pacientes tratados con filgrastim (diferencia del 7%, IC 95% -19%, 5%). En el segundo ensayo (n = 310) en el que se usó una dosis ajustada según el peso (100 µg/kg), la duración media de la neutropenia de grado 4 en el grupo tratado con pegfilgrastim fue de 1,7 días, comparado con los 1,8 días en el grupo tratado con filgrastim (diferencia de 0,03 días, IC 95% -0,36, 0,30). El porcentaje total de neutropenia febril fue del 9% en los pacientes tratados con pegfilgrastim y del 18% de los pacientes tratados con filgrastim (diferencia del 9%, IC 95%, -16,8%, -1,1%).¹

1. Ficha técnica de Neulasta.

Sección 7

Resumen de las directrices para el uso de agentes eritropoyéticos* en pacientes con cáncer de la American Society of Clinical Oncology y la American Society of Hematology

Recomendaciones generales

Como en otras situaciones, es esencial considerar otras causas de anemia susceptibles de ser corregidas antes de proceder a instaurar un tratamiento con estimuladores de la eritropoyesis. Por tanto, se aconseja realizar una anamnesis y una exploración física adecuadas y plantearse la realización de las pruebas diagnósticas necesarias para identificar las causas de la anemia, aparte de la quimioterapia o de una neoplasia hematopoyética. Como mínimo, se debería realizar una anamnesis detallada de la exposición a fármacos, revisar detenidamente un frotis periférico (y, en algunos casos, de médula ósea), considerar, cuando sea pertinente, una posible deficiencia de hierro, folato y vitamina B12, y evaluar una posible hemorragia oculta. La prueba de Coombs puede ser conveniente en pacientes con leucemia linfática crónica. Los niveles de eritropoyetina endógena pueden predecir la respuesta en pacientes con mielodisplasia.

Anemia inducida por la quimioterapia

Se recomienda el uso de agentes eritropoyéticos como opción terapéutica en pacientes con anemia asociada a la quimioterapia y una concentración de hemoglobina < 10 g/dl. La transfusión de eritrocitos es otra opción terapéutica, en función de la gravedad de la anemia o de las circunstancias clínicas.

Posología de los agentes eritropoyéticos

En pacientes con cifras decrecientes de hemoglobina pero que presentan anemia menos grave (concentración de hemoglobina < 12 g/dl, pero que nunca ha caído por debajo de 10 g/dl), la decisión de si hay que emplear agentes eritropoyéticos inmediatamente o esperar hasta que la concentración de hemoglobina se acerque más a 10 g/dl deberían dictarla las circunstancias clínicas. En situaciones clínicas graves, la transfusión de eritrocitos es también una opción terapéutica.

Las recomendaciones se basan en datos de estudios en que se administró epoetina (alfa) tres veces por semana por vía subcutánea. La dosis inicial recomendada es de 150 U/kg tres veces a la semana durante un mínimo de 4 semanas, con la posibilidad de incrementarla hasta 300 U/kg tres veces por semana durante 4 a 8 semanas más en los pacientes que no responden a la dosis inicial. Aunque hay menos datos al respecto, se puede considerar una pauta alternativa (40.000 U/semana) basada en la práctica clínica habitual. Los incrementos de dosis en los regímenes semanales deben realizarse en circunstancias similares a los de los regímenes que se administran tres veces a la semana.

*En el documento original se indica *epoetina* dado que en el momento de elaborar estas recomendaciones el único agente eritropoyético aprobado en Estados Unidos para el tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer era la epoetina alfa.

Suponiendo que se haya incrementado la dosis adecuadamente, no parece beneficioso continuar el tratamiento con agentes eritropoyéticos más de 6 a 8 semanas sin obtener respuesta (por ejemplo, aumento de Hb < 1 a 2 g/dl). En pacientes que no responden, se debe investigar la progresión de un tumor subyacente o la deficiencia de hierro. Como en otras tentativas terapéuticas fallidas, debe considerarse la suspensión de la medicación.

Las cifras de hemoglobina deben alcanzar (o acercarse a) los 12 g/dl. La dosis de agentes eritropoyéticos se debe ajustar para mantener esta concentración o restablecerla cuando las cifras caigan a 10 g/dl. Hasta la fecha, no hay datos suficientes que apoyen la “normalización” de la concentración de hemoglobina por encima de 12 g/dl.

Controlar inicial y periódicamente el hierro, la capacidad total de unión al hierro, la saturación de transferrina y las cifras de ferritina, e instaurar la repleción de hierro cuando sea necesario es importante para limitar la necesidad de agentes eritropoyéticos, conseguir la máxima mejoría sintomática y determinar la razón de la mala respuesta a éstos. No hay datos suficientes para especificar el momento óptimo, la periodicidad y la pauta de este control.

Mielodisplasia, mieloma múltiple, linfoma no hodgkiniano y leucemia linfática crónica (anemia asociada fundamentalmente a hemopatía maligna)

Los datos procedentes de un estudio aleatorizado, correctamente planificado y controlado con placebo, apoyan el empleo de epoetina alfa en pacientes con anemia asociada a un riesgo bajo de mielodisplasia, pero no se han publicado estudios de calidad que apoyen su uso en pacientes con anemia y mieloma, linfoma no hodgkiniano o leucemia linfática crónica en ausencia de quimioterapia. Se deben seguir las recomendaciones de la sección anterior para el tratamiento con agentes eritropoyéticos en pacientes con mieloma, linfoma no hodgkiniano o leucemia linfática crónica que presentan anemia asociada a la quimioterapia.

Antes de plantearse la administración de agentes eritropoyéticos, se aconseja a los médicos que tengan a su cargo pacientes con mieloma, linfoma no hodgkiniano o leucemia linfática crónica iniciar la quimioterapia y/o el tratamiento con corticosteroides y atender a los resultados de hematología obtenidos sólo con la reducción del tumor. Si no se observa una mejoría en las cifras de hemoglobina después de la quimioterapia y está clínicamente indicado, se deberían usar los agentes eritropoyéticos según los criterios anteriormente descritos para la anemia asociada a quimioterapia. La transfusión sanguínea es otra opción terapéutica.

Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, et al. Special article: use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines from the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *J Clin Oncol* 2002;20:4083-4107.

Nota de los editores al resumen de las directrices de ASCO/ASH para el uso de los agentes eritropoyéticos en pacientes con cáncer

Estas directrices se refieren básicamente al uso de r-HuEPO alfa, ya que la r-HuEPO beta no está aprobada por la FDA. Posteriormente a la publicación de estas directrices, tanto la FDA como la EMEA han aprobado darbepoetin alfa, que en nuestro país está indicada en el tratamiento de la anemia en pacientes adultos con tumores no mieloides tratados con quimioterapia. Para esta indicación, darbepoetin alfa puede administrarse por vía s.c. a dosis de 6,75 µg/kg una vez cada tres semanas.¹

1. Ficha técnica de Aranesp

Resumen de las directrices de la European Organisation for Research and Treatment of Cancer para el uso de factores eritropoyéticos en pacientes anémicos con cáncer

La anemia es un problema frecuente en los pacientes con cáncer y debe evaluarse cuidadosamente. Antes de empezar un tratamiento con factores estimuladores de la eritropoyesis (FEE) se deben corregir las causas adicionales de anemia (déficit de hierro, hemorragia, deficiencias nutricionales o hemólisis). Las siguientes recomendaciones están dirigidas a pacientes adultos con cáncer y tumores sólidos o hematológicos (grado de recomendación ASCO):

En enfermos de cáncer con sintomatología relacionada con la anemia y que reciben quimioterapia y/o radioterapia, el tratamiento con FEE se debe iniciar cuando las concentraciones de hemoglobina (Hb) están en 90-110 g/l (grado A).

En enfermos de cáncer con sintomatología relacionada con la anemia y que no reciben quimioterapia y/o radioterapia, el tratamiento con FEE se debe iniciar cuando las concentraciones de hemoglobina (Hb) están en 90-110g/l (grado B).

Se puede plantear el tratamiento con FEE en pacientes con anemia asintomática con concentraciones de Hb de 90-100 g/l para la prevención de futuras disminuciones de las concentraciones de Hb, siempre en función de factores individuales (por ejemplo: tipo/intensidad de la quimioterapia, Hb basal) (grado D).

En pacientes anémicos que requieren transfusión, el FEE se debe iniciar adicionalmente a la transfusión (grado D).

No se recomienda el uso de FEE para la prevención de la anemia en pacientes que reciben quimioterapia y/o radioterapia con valores normales de Hb al inicio (grado B).

Los beneficios del tratamiento con FEE en pacientes ancianos son los mismos que en los jóvenes.

La concentración deseable de Hb es de 120-130 g/l (grado B).

El objetivo principal del tratamiento con FEE debe ser la mejora de la calidad de vida y la prevención de transfusiones (grado A).

No se recomienda el uso de FEE para aumentar la supervivencia o mejorar la respuesta al tratamiento, ya que no hay pruebas científicas o estadísticas que apoyen esta práctica (grado A). Se necesitan más estudios en éste ámbito.

Dentro de los límites razonables de peso corporal, se deben usar dosis fijas de FEE.

A pesar del uso común de epoetina alfa 40.000 UI una vez a la semana, son escasos los datos al respecto procedentes de estudios clínicos (grado C). La utilización de epoetina beta 30.000 UI una vez a la semana se ha mostrado

efectiva en pacientes con enfermedades hematológicas no mieloides (grado B). Se puede recomendar la administración de darbepoetin alfa 2,25 µg/kg una vez a la semana (grado A). En la actualidad, son pocas las pruebas que sostienen el uso de darbepoetin alfa en intervalos de 2, 3 o 4 semanas (grado C).

No se recomienda la utilización de dosis altas de FEE como estándar para epoetina alfa (grado D) o beta (grado D), pero hay datos limitados que permiten sostener la corrección de esta práctica con darbepoetin alfa (grado B). Se necesitan más estudios.

No existen factores predictores de la respuesta al tratamiento con FEE que se puedan utilizar en la práctica cotidiana; las concentraciones bajas de EPO sérica (particularmente en enfermedades hematológicas) son el único factor predictivo de cierta importancia. Los valores deben interpretarse en función del grado de anemia (grado B).

No se ha estudiado el efecto de los FEE en pacientes sometidos a trasplante autólogo de células hematopoyéticas, por lo que no se puede recomendar (grado B). En pacientes sometidos a trasplante alogénico de células hematopoyéticas, el impacto de los FEE es limitado y sólo se puede recomendar en situaciones individuales (grado B).

El riesgo de aplasia eritrocitaria pura no debe ser un factor que rechace el uso de FEE en pacientes con cáncer.

Hay datos de estudios que indican un ligero incremento del riesgo de eventos tromboembólicos con el uso de FEE en enfermos de cáncer anémicos. Sin embargo este hecho puede estar relacionado con las concentraciones de Hb conseguidas (grado B).

Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. Eur J Cancer 2004; 40: 2201-2216.

Nota de los editores al resumen de las directrices de la EORTC para el uso de FEE

Con posterioridad a la elaboración de estas directrices se publicó un estudio de darbepoetin alfa en administración cada tres semanas¹ y la EMEA aprobó el 9 de septiembre de 2004 esta pauta de administración de darbepoetin alfa en pacientes adultos con tumores no mieloides (tumores sólidos y síndromes linfoproliferativos) con anemia inducida por quimioterapia. Para esta indicación, darbepoetin alfa puede administrarse por vía s.c. a dosis de 6,75 µg/kg una vez cada tres semanas.²

1. Glaspy J, Henry D, Patel R, et al. Effects of darbepoetin alfa (Aranesp®) timing with chemotherapy. 8th International Conference on Geriatric Oncology: Cancer in the Elderly, 21-22 November 2003. Abstract 29 y póster. Protocolo nº 20010162.

2. Ficha técnica de Aranesp.

Sección 8

Resumen de las directrices clínicas para la transfusión de plaquetas en pacientes con cáncer de la American Society of Clinical Oncology

Guías para la transfusión de plaquetas

Productos plaquetarios

Las plaquetas para transfusión pueden prepararse por separación de unidades de concentrados sanguíneos, que se mezclan antes de administrarse, o mediante aféresis de un donante. Los estudios comparativos han demostrado que no hay diferencia en cuanto a incrementos tras la transfusión, beneficio hemostático y efectos secundarios. Por ello, en general estos productos pueden usarse indistintamente. En la mayoría de los centros, la mezcla de concentrados de plaquetas es más barata. Cuando se necesitan transfusiones de plaquetas histocompatibles, se prefieren las plaquetas procedentes de un solo donante. Los preparados pueden almacenarse durante cinco días entre 20°C y 24°C con un buen mantenimiento de la viabilidad plaquetaria.

Transfusión profiláctica y terapéutica de plaquetas

Los expertos recomiendan administrar una transfusión profiláctica en pacientes con trombocitopenia resultante de una función alterada de la médula ósea para reducir el riesgo de hemorragia cuando el recuento plaquetario caiga por debajo de un umbral predefinido. Este umbral para la transfusión varía en función del diagnóstico del paciente, su estado clínico y la modalidad terapéutica.

Umbral de recuento plaquetario para la transfusión profiláctica de plaquetas: leucemia aguda

Los expertos recomiendan un umbral de 10.000/ μ l para la transfusión profiláctica de plaquetas en pacientes adultos que reciben tratamiento para la leucemia aguda, basándose en los resultados de numerosos estudios aleatorizados que demuestran que es equivalente al umbral de 20.000/ μ l. La transfusión puede ser necesaria con umbrales mayores en recién nacidos o en pacientes con signos de hemorragia, fiebre alta, hiperleucocitosis, caída rápida del recuento plaquetario o alteraciones de la coagulación (por ejemplo, leucemia promielocítica aguda), y en los pacientes sometidos a procesos invasivos o en casos de urgencia en que no se disponga de transfusiones de plaquetas. Los estudios en los que se basa esta recomendación (así como el resto de recomendaciones de esta sección) han incluido adolescentes, pero no niños. En cualquier caso, probablemente sea razonable emplear criterios similares para niños (incluso lactantes). Aunque los modernos contadores automáticos de células son bastante precisos con recuentos plaquetarios bajos, las limitaciones de la tecnología pueden producir pequeñas variaciones en los resultados. La decisión de transfundir debería, por tanto, tomarse teniendo en cuenta el contexto clínico y el perfil reciente de recuentos.

Trasplante de células hematopoyéticas

Se han realizado pocos estudios en receptores sometidos a tratamiento complementario con dosis altas de citoblastos. Aunque estos pacientes pueden padecer una lesión mucosa más intensa que los que reciben quimioterapia antileucémica convencional, la experiencia clínica y los datos disponibles sugieren que se pueden utilizar las mismas directrices para transfusión profiláctica que en los pacientes con leucemia aguda, con las mismas salvedades en cuanto a la transfusión con recuentos más altos en los pacientes con una situación clínica complicada. El reciente aumento del uso de hemocitoblastos periféricos en casos de trombocitopenia de menor duración debería reducir más el riesgo de hemorragias.

Pacientes con trombocitopenia crónica grave estable

No se han realizado estudios en pacientes con trombocitopenia grave estable, como la que se puede observar en individuos con mielodisplasia y anemia aplásica. Muchos de estos pacientes no padecen hemorragias importantes, o tienen hemorragias muy pequeñas durante largos periodos de tiempo, pese a tener recuentos plaquetarios bajos. Basándose en la experiencia clínica y los pocos estudios retrospectivos, los expertos sugieren mantener a estos pacientes en observación, sin transfusión profiláctica, reservando las transfusiones para los episodios de hemorragia o durante el tiempo en el que reciben tratamiento activo.

Transfusión profiláctica de plaquetas en pacientes con tumores sólidos

En pacientes con tumores sólidos, el riesgo de hemorragia durante la trombocitopenia inducida por la quimioterapia está relacionado con la profundidad del nadir plaquetario, aunque también contribuyen otros factores. Los datos procedentes de estudios observacionales apoyan el beneficio clínico de la transfusión profiláctica con un umbral de plaquetas de 10.000/ μ l o menos. No obstante, el grupo sugiere, basándose en la opinión clínica de los expertos, considerar la transfusión profiláctica con un umbral de 20.000/ μ l en pacientes con tumores de vejiga que reciben tratamiento intensivo, así como en aquellos en los que se han documentado tumores necróticos, debido a un mayor riesgo de hemorragia en estas localizaciones.

Procedimientos quirúrgicos o invasivos en pacientes trombocitopénicos

Los pacientes trombocitopénicos suelen requerir procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos. Entre los procedimientos habituales se encuentran la colocación permanente o temporal de catéteres venosos centrales, las biopsias endoscópicas transbronquiales y esofágicas, las biopsias de médula ósea, las aspiraciones de los senos paranasales y, ocasionalmente, la cirugía mayor. A partir de la experiencia clínica acumulada, los expertos sugieren, y así consta en una serie de conferencias de consenso, que se pueden realizar con seguridad procedimientos invasivos con recuentos plaquetarios de 40.000/ μ l a 50.000/ μ l, si no hay anomalías de la coagulación asociadas. Ciertos procedimientos, como

las biopsias y aspiraciones de médula ósea, pueden realizarse con seguridad con recuentos inferiores a 20.000/ μ l. No se dispone de muchos datos sobre la seguridad de otros procedimientos invasivos con recuentos mucho menores. Si se administra una transfusión de plaquetas antes de un procedimiento invasivo, es muy importante obtener un recuento tras la transfusión para demostrar que se han alcanzado las concentraciones deseadas. Conviene disponer de un recuento plaquetario rápido en caso de que haya alguna hemorragia durante la operación o en el posoperatorio. En estas circunstancias hay que contar con plaquetas histocompatibles para los pacientes aloimmunizados.

Prevención de la aloimmunización a los antígenos RhD

En niños RhD negativos (especialmente en las niñas) y en mujeres RhD negativas en edad gestacional, se debería considerar la prevención de la aloimmunización RhD resultante de las transfusiones de plaquetas contaminadas con hematíes, bien mediante el uso exclusivo de plaquetas provenientes de donantes RhD negativos, bien mediante inmunoprofilaxis anti-D.

Prevención de la aloimmunización con hemoderivados leucorreducidos

Es posible disminuir la incidencia de resistencia a la transfusión de plaquetas mediada por aloanticuerpos en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) que reciben quimioterapia de inducción cuando los productos con plaquetas, así como con hematíes, son leucorreducidos por filtración antes de la transfusión. Por tanto, es adecuado proporcionar hemoderivados leucorreducidos a pacientes con LMA desde el momento del diagnóstico para aliviar este importante problema clínico. Aunque no se han realizado ensayos aleatorizados en otros grupos de pacientes, es probable que también se pueda disminuir la aloimmunización en pacientes con otros tipos de leucemia y otras formas de cáncer que reciben quimioterapia. No hay datos sobre pacientes que no reciben quimioterapia en los mismos periodos de tiempo en que se administran las transfusiones (por ejemplo, anemia aplásica, mielodisplasia), aunque está consensuado su uso también en estos pacientes. Como la leucorreducción aumenta considerablemente los costes de la transfusión, sólo se debería realizar en pacientes que previsiblemente vayan a requerir múltiples transfusiones y no está indicada en pacientes con cáncer que reciben hematíes o tratamientos que no causan una trombocitopenia importante y mantenida. En algunos países, todos los hemoderivados sufren un proceso de leucorreducción en el momento de la extracción de sangre y preparación del componente. Cuando en los Estados Unidos se realice sistemáticamente dicha leucorreducción previa al almacenaje, se aliviará la necesidad del filtrado adicional en el momento de la transfusión.

Diagnóstico de resistencia a la transfusión de plaquetas

Aunque no hay datos empíricos que indiquen que el control y la actuación sobre los recuentos posteriores a la transfusión de plaquetas disminuyan la incidencia de acontecimientos hemorrágicos, hay consenso entre los expertos en que se deberían realizar recuentos plaquetarios después de cada transfusión, siempre que sea

posible. También recomiendan realizar transfusiones adicionales si el recuerdo posterior a la transfusión es menor que el umbral plaquetario apropiado para la situación clínica. Como los pacientes pueden presentar incrementos mínimos del recuento plaquetario después de una sola transfusión y excelentes tras las transfusiones ulteriores, sólo se debería realizar el diagnóstico de resistencia a la transfusión plaquetaria cuando, después de al menos dos transfusiones compatibles ABO, que hayan estado almacenadas durante menos de 72 horas, se observen incrementos muy pequeños, según lo establecido en el texto complementario de la recomendación.

Tratamiento de la resistencia a la transfusión plaqueta

El mejor tratamiento de los pacientes con trombocitopenia aloinmune refractaria, anteriormente definida, son las transfusiones de plaquetas procedentes de donantes con antígenos seleccionados HLA-A y HLA-B. La mayoría de los bancos de sangre tienen acceso a listas computarizadas de dichos donantes. Para los pacientes (a) en los que no se pueda determinar su tipo de HLA, (b) que tengan tipos de HLA poco frecuentes de los cuales no se puedan encontrar donantes adecuados o (c) que no respondan a las plaquetas adecuadamente tipificadas en cuanto a HLA, se pueden identificar con frecuencia donantes de plaquetas histocompatibles utilizando las técnicas de tipaje cruzado. En muchos pacientes, estas dos técnicas son complementarias. No hay datos de que los pacientes aloinmunizados se beneficien de las transfusiones profilácticas de plaquetas no tipadas que no producen incrementos postransfusionales; los expertos recomiendan transfundir a dichos pacientes solamente en el caso de que presenten episodios hemorrágicos.

Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, et al. ASCO special article: platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1519–1538.

Niveles de certeza (ASCO)

Nivel	Tipo de prueba
I	Metaanálisis de múltiples ensayos controlados, o algún ensayo aleatorizado de alto poder
II	Al menos un ensayo experimental bien diseñado, o un ensayo aleatorizado de bajo poder
III	Estudios cuasiexperimentales, tales como ensayos no aleatorizados, con grupo único controlado, pre-post, cohorte, de casos y controles
IV	Estudios bien diseñados pero no experimentales, tales como comparativos, descriptivos y series de casos
V	Casos y ejemplos clínicos

Grados de recomendación (ASCO)

Grado	Tipo de apoyo
A	Prueba de tipo I o bien hallazgos consistentes en múltiples estudios de tipo II, III o IV
B	Pruebas de tipo II, III o IV, con observaciones generalmente consistentes
C	Pruebas de tipo II, III o IV, pero con hallazgos discrepantes
D	Información sistemática escasa o nula

Sección 9

Sitios web de interés para profesionales que atienden a pacientes oncohematológicos

Organismo	URL	Contenido
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEM)	http://www.agemed.es/Index.htm http://www.agemed.es/Index.htm	Información general, legislación española y de la Unión Europea, artículos científicos, noticias
Agency for Healthcare Research and Quality	http://www.ahrq.gov/	Directrices para el tratamiento agudo del dolor crónico en el cáncer
American Cancer Society	http://www.cancer.org/	Directrices para el tratamiento del cáncer de mama (conjuntamente con la National Comprehensive Cancer Network) Recomendaciones para la detección precoz del cáncer de mama, próstata, colon y recto, y útero
American College of Physicians	http://www.acoline.org/journals/annals/02mar99/compend.htm	Artículo en que se discuten los compendios de directrices prácticas para mejorar la asistencia al paciente El apéndice incluye los criterios para juzgar la calidad de las directrices; se ofrece una lista de los compendios de directrices disponibles en cuidados preventivos Acceso a las directrices clínicas (p. ej., próstata, cribado y prevención del cáncer) restringido a los colegiados
American Pain Society	http://www.ampainsoc.org/	Directrices para mejorar la calidad del tratamiento del dolor agudo y crónico en el cáncer
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	http://www.asco.org/	Directrices clínicas desarrolladas por un conjunto de expertos de ASCO (conjuntamente con el Health Services Research Department) para el tratamiento del cáncer de pulmón no reseccable no microcítico, seguimiento del cáncer de mama y colonorrectal, uso de marcadores tumorales en el cáncer de mama y colonorrectal, uso de factores hematopoyéticos estimuladores de colonias y de tamoxifeno y raloxifeno para reducir el riesgo de cáncer de mama Documentos sobre criterios para utilizar los recursos, personal para la administración del tratamiento antineoplásico parenteral, currículo formativo en genética del cáncer, etc. Declaraciones sobre criterios de eficacia en el cáncer para evaluar la tecnología, guías terapéuticas oncológicas, evaluación del dolor en el cáncer y directrices terapéuticas
American Society of Health-System Pharmacists (ASHP)	http://www.ashp.org/	Boletín de asistencia técnica sobre fármacos citotóxicos y peligrosos Directrices sobre el tratamiento de las náuseas y vómitos posoperatorios e inducidos por quimioterapia y radiación en adultos y pacientes pediátricos
American Society of Hematology (ASH)	http://www.hematology.org/index.cfm/	Directrices para el diagnóstico y tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática
Asociación Española de Hematología y Hemoterapia (AEHH)	http://www.aehh.org/	Informes y documentos de consenso elaborados por la AEHH, sus comisiones o en colaboración con otras instituciones; normativa legal y otros documentos de interés Biblioteca virtual, revista de la sociedad, protocolos de tratamiento
BC Cancer Agency	http://www.bccancer.bc.ca/cmm/#Contents/	Directrices terapéuticas generales o detalladas, dependiendo del tumor; clasificadas por grupos, incluyendo cáncer de mama, gastrointestinal, genitourinario, ginecológico, de cabeza y cuello, de pulmón, sarcoma, neurológico, ocular y orbital, y cutáneo Directrices para el cuidado de lesiones cutáneas malignas crónicas ulceradas, control del dolor, alivio de los síntomas y asesoramiento nutricional

Organismo	URL	Contenido
Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI)	http://hiru.mcmaster.ca/ccopgi/index.html	Recopilación de directrices clínicas para el tratamiento del cáncer gastrointestinal, genitourinario, ginecológico, de cabeza y cuello, de pulmón y neurológico, así como tumores pediátricos; tratamiento del melanoma, leucemias, linfomas, sarcomas, anemias, hemofilia y enfermedad de Von Willebrand; uso de eritropoyetina en pacientes que desarrollan anemia durante la quimioterapia antineoplásica; uso de G-CSF en pacientes que reciben quimioterapia mielosupresora; uso de PSA en la detección precoz del cáncer de próstata; y cribado de cáncer cervical Directrices recientes para el uso de dexrazoxano en pacientes que reciben doxorubicina o epirubicina y empleo de antagonistas de la serotonina Directrices publicadas en Cancer Prevention and Control y también en el sitio web de la Canadian Medical Association (http://www.cma.ca/cpgs/index.htm)
Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP)	http://ctep.info.nih.gov/	Directrices para grupos que cooperan en estudios clínicos, incluyendo expresión y nomenclatura del tratamiento; estudios con agentes potencialmente teratogénicos en hombres y mujeres con capacidad reproductiva; pacientes positivos a VIH, mujeres embarazadas y lactantes, mujeres y minorías, y seguimiento de estudios clínicos Directrices para compuestos en investigación, incluyendo el transporte, la distribución y la devolución del fármaco, su uso compasivo, contabilidad y almacenaje, y presentación para uso clínico Políticas de renuncia por desviación del protocolo Recomendaciones para la seguridad en el manejo de los fármacos citotóxicos
Cancer Trials (patrocinado por el National Cancer Institute)	http://cancertrials.nci.nih.gov/NCL_CANCER_TRIALS/	Recomendaciones para la tramitación del consentimiento informado en estudios clínicos
Centers for Disease Control and Prevention (CDC)	http://www.cdc.gov/	Directrices para la prevención de la infección asociada a dispositivos intravasculares Directrices sobre sanidad y seguridad laboral frente a accidentes químicos Prevención y control del cáncer oral y faríngeo
Department of Health and Human Services	http://www.healthfinder.gov	Búsqueda utilizando la frase "pain management"
European Medicines Agency (EMA)	http://www.emea.eu.int/	Gran variedad de documentos, incluyendo notas de prensa, documentos de información general, informes anuales y programas de trabajo, informes de farmacovigilancia, etc.
European Society for Medical Oncology (ESMO)	http://www.esmo.org/	Guías clínicas, reseñas de congresos, noticias, foro de discusión clínica Anales de oncología y libros de referencia "on line" para miembros
European Society of Oncology Pharmacy (ESOP)	http://www.esop.li/ http://www.esop.li/countries/es/index.html	Boletín de noticias Diversos documentos en español (descontaminación tras extravasación)
Grupo Español para el Desarrollo de la Farmacia Oncológica (GEDEFO)	http://cancer.amgen.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/amgen/grupos_2002.farma	Diversas publicaciones: Guía de cáncer de mama, Estudio sobre fármacos de riesgo, Guía de actualización en terapia oncológica, Información al paciente oncológico, etc. Documentos de consenso: Prevención de errores de medicación en quimioterapia, Utilización de medicamentos en la modalidad de uso compasivo en la terapéutica oncohematológica
International Association for the Study of Pain (IASP)	http://halcyon.com/iasp	Página para profesionales con boletines y directrices clínicas sobre el dolor
International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP)	http://www.isopp.org/	Boletín de noticias

Organismo	URL	Contenido
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	http://www.nccn.org	Extensa recopilación de directrices clínicas aprobadas por instituciones miembro del NCCN sobre evaluación, tratamiento y seguimiento del cáncer de vejiga, mama, cerebral, colonorrectal, esofágico, gástrico, de cabeza y cuello, renal, ovárico, de próstata, testicular y pulmonar microcítico y no microcítico; leucemia, linfoma no hodgkiniano; melanoma; mieloma; sarcomas; síndrome mielodisplásico; tumores primarios ocultos; tumores neuroendocrinos, y enfermedades malignas seleccionadas en pediatría Directrices de terapia antiémetica
National Guideline Clearinghouse	http://www.guideline.gov/index.asp	Patrocinado por la AHCPH en colaboración con la American Medical Association y la American Association of Health Plans Directrices por categorías nosológicas, terapéuticas y de intervención, u organizativas Directrices de la US Preventive Services Task Force, que incluyen cribado del cáncer colonorrectal, cervical, cutáneo, de vejiga, ginecológico, de mama, de pulmón, de próstata, testicular, ovárico, pancreático, bucal y de tiroides; anemias, y hemoglobinopatías
PDQ®-NCI's ComprehensiveCancer Database	http://cancernet.nci.nih.gov/pdq.htm	Resúmenes sobre cribado, prevención y tratamiento del cáncer de mama, cervical, colonorrectal, de endometrio, gástrico, de pulmón, oral, de ovario, de próstata, cutáneo y testicular, y del neuroblastoma Resumen de las pruebas genéticas para el riesgo de cáncer
Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL)	http://www.secpal.com/	Biblioteca telemática, revista de medicina paliativa, guía de cuidados paliativos, banco de archivos, foro de discusión
Sociedad Española de Enfermería Oncológica (SEEO)	http://www.seeo.org/	Publicaciones "on line" (Libro de farmacia hospitalaria, Manual del residente, monografías de formación continuada, encuestas, programas informáticos, legislación, etc.), cursos virtuales para la formación de residentes, normas y procedimientos recomendados por la SEFH, boletines farmacoterapéuticos, fichas técnicas de medicamentos
Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)	http://www.sefh.es/	Vademécum oncológico, consensos en tratamiento oncológico (cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de mama) y complementario (cáncer de mama, tumores digestivos), bases de la oncología, bibliografía e imágenes oncológicas, boletín de la SEOM.
Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)	http://www.seom.org/seom/index.html	Diversos documentos (Terapias biológicas en el cáncer. Manual educativo para enfermería) Revista de enfermería oncológica
Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ)	http://www.seq.es/seq/home.htm	Revista de la SEQ, documentos de consenso de la SEQ y otras sociedades, artículos seleccionados, información de cursos, cursos "on line"
Society of Nuclear Medicine	http://www.snm.org/policy/guidelines_download.html	Guías de procedimiento, incluidas las de tratamiento del dolor óseo, uso de radiofármacos, escintigrafía para el cáncer de tiroides, diversos procedimientos de escintigrafía (de pulmón, hueso, mama, tiroides, galio, hepatobiliar) y oncografía mediante fludeoxiglucosa F-18

Sección 10

Correspondencias nombres genéricos-comerciales

Nombre genérico	Nombre comercial	Nombre genérico	Nombre comercial	Nombre genérico	Nombre comercial	Nombre genérico	Nombre comercial
Aldesleukina	Proleukin	Docetaxel	Taxotere	Interferón alfa 2b	Intron A	Tiotepa	Onco Tiotepa
Alemtuzumab	Mabcampath	Doxorubicina	Genéricos (Ferrer Farma, Tedec), Farmiblastina	Irinotecán	Campto	Topotecán	Hycamtin
Altretamina	Hexinawas	Doxurubicina liposomal	Caelix, Myocet	Letrozol	Femara	Toremifeno	Fareston
Aminoglutetimida	Orimeten	Epirubicina	Farmorubicina	Leuprorelina, acetato	Procrin, Ginecrin	Trastuzumab	Herceptin
Amsacrina	Amsacrina Parke Davis	Estramustina	Estracyt	Lomustina	CCNU Almirall, Benustine	Tretinoína (ATRA)	Vesanoid
Anastrozol	Arimidex	Etopósido	Vepesid, Eposin, Lastet, Etopósido Ferrer Farma	Mecloretramina	Mustargen, Cariolisine	Triptorelina	Decapeptyl
Arsénico, trióxido	Trisenox	Exemestano	Aromasil	Megestrol	Maygace, Borea, Megefren	Trofosfamida	Genoxal Trofosfamida
Asparaginasa	Kidrolase	Fludarabina, fosfato	Beneflur	Melfalán	Melfalán GSK, Melfalán Welcome	Vinblastina	Genéricos (Ciclum Farma, Faulding)
Bexaroteno	Targetin	Fluorouracilo	Fluoro uracil, genérico Ferrer farma	Mercaptopurina	Mercaptopurina GSK	Vincristina	Vincrisil, Vincristina Pharmacia
Bicalutamida	Casodex	Flutamida	Eulexin, genéricos (Bayvit, Edigen, Merck, Elfar, etc.)	Metotrexato	Emthexate, genéricos (Almirall, Pharmacia, etc.)	Vindesina	Enison
Bleomicina	Bleomicina Almirall	Formestano	Lentarón	Mitomicina	Mitomycin C	Vinorelbina	Navelbine
Buserelina	Suprefact	Fosfestrol	Honvan	Mitoxantrona	Novantrone, Pralifan	Factores de crecimiento	
Busulfano	Busulfan Allen	Fotemustina	Mustoforan	Oxaliplatino	Eloxatin	Darbepoetin Alfa	Aranesp
Capecitabina	Xeloda	Fulvestrant	Faslodex	Paclitaxel	Taxol	Epoetin Alfa	Epopen, Eprex
Carboplatino	Genéricos (Ferrer Farma, Pharmacia, etc.) Paraplatin, Ercar, Nealorin, etc.	Gemcitabina	Gemzar	Pentostatin	Nipent	Epoetin Beta	Neorecomon
Carmustina (implante)	Gliadel	Gemtuzumab ozogamicina	Mylotarg	Pirarubicina	Genérico Almirall	Filgrastim	Neupogen
Carmustina	Nitrourean	Gestonorona, caproato	Depostat	Procabazina	Natulan	Molgramostim	Leucomax
Cetuximab	Erbitux	Goserelina	Zoladex	Raltitrexed	Tomudex	Pegfilgrastim	Neulasta
Ciclofosfamida	Genoxal	Hidroxicarbamida	Hydrea	Rasburicasa	Fasturtec	Factores de protección y rescate	
Cisplatino	Genéricos (Ferrer Farma, Pharmacia y Mayne)	Idarubicina	Zavedos	Rituximab	Mabthera	Amifostina	Ethylol
Citarabina	Citarabina Pharmacia	Ibritumomab	Zevalin	Talidomida	Talidomida	Desrazoxano	Cardioxane
Cladribina	Leustatin	lfosfamida	Tronoxal	Tamoxifeno	Nolvadex, genéricos (Cinfa, Edigen, Ferrer Farma, etc.)	Leucovorina (folinato cálcico)	Lederfolin, Folidan, genérico Ferrer
Clorambucilo	Leukeran	Interferón alfa 2a	Roferon A	Tegafur	Utefos	Mesna	Uromitexan
Dacarbazina	Genéricos (Mayne y Almirall)			Tegafur (+ uracilo)	UFT	Octreotida	Sandostatin
Dactinomicina	Lyovac Cosmegen			Temozolomida	Temodal	Pamidrónico, ácido	Aredia
Daunorubicina	Daunoblastina			Tenipósido	Vumon	Zoledrónico, ácido	Zometa
Daunorubicina liposomal	Daunoxome			Tioguanina	Tioguanina GSK		

Correspondencias nombres comerciales-genéricos

Nombre comercial	Nombre genérico	Nombre comercial	Nombre genérico	Nombre comercial	Nombre genérico	Nombre comercial	Nombre genérico
Amsacrina Parke Davis	Amsacrina	Fareston	Toremifeno	Mercaptopurina GSK	Mercaptopurina	Utefos	Tegafur
Arimidex	Anastrozol	Farmiblastina	Doxorubicina	Mitomycin C	Mitomicina	Vepesid	Etopósido
Aromasil	Exemestano	Farmorubicina	Epirubicina	Mustargen	Mecloretamina	Vesanoid	Tretinoína (ATRA)
Beneflur	Fludarabina, fosfato	Faslodex	Fulvestrant	Mustoforan	Fotemustina	Vincristina Pharmacia	Vincristina
Benustine	Lomustina	Fasturtec	Rasburicasa	Mylotarg	Gemtuzumab ozogamicina	Vincrisul	Vincristina
Bleomicina Almirall	Bleomicina	Femara	Letrozol	Myocet	Doxorubicina liposomal	Vumon	Tenipósido
Borea	Megestrol	Fluoro uracil	Fluorouracilo	Natulan	Procabazina	Xeloda	Capecitabina
Busulfan Allen	Busulfano	Gemzar	Gemcitabina	Navelbine	Vinorelbina	Zavedos	Idarubicina
Caelix	Doxorubicina liposomal	Genoxal	Ciclofosfamida	Nealorin	Carboplatino	Zevalin	Ibritumomab
Campto	Irinotecán	Genoxal Trofosfamida	Trofosfamida	Nipent	Pentostatin	Zoladex	Goserelina
Cariolisine	Mecloretamina	Ginecrin	Leuprorelina, acetato	Nitrourean	Carmustina	<u>Factores de crecimiento</u>	
Casodex	Bicalutamida	Gliadel	Carmustina (implante)	Nolvadex	Tamoxifeno	Aranesp	Darbepoetin Alfa
CCNU Almirall	Lomustina	Glivec	Imatinib	Novantrone	Mitoxantrona	Epopen	Epoetin Alfa
Citarabina Pharmacia	Citarabina	Herceptin	Trastuzumab	Onco Tiotepa	Tiotepa	Eprex	Epoetin Alfa
Daunoblastina	Daunorubicina	Hexinawas	Altretamina	Orimeten	Aminoglutetimida	Leucomax	Molgramostim
Daunoxome	Daunorubicina liposomal	Honvan	Fosfestrol	Paraplatin	Carboplatino	Neorecormon	Epoetin Beta
Decapeptyl	Triptorelina	Hycamtin	Topotecán	Pralifan	Mitoxantrona	Neulasta	Pegfilgrastim
Depostat	Gestonorona, caproato	Hydrea	Hidroxicarbamida	Procrin	Leuprorelina, acetato	Neupogen	Filgrastim
Eloxatin	Oxaliplatino	Intron A	Interferón alfa 2b	Proleukin	Aldesleukina	<u>Factores de protección y rescate</u>	
Emthexate	Metotrexato	Kidrolase	Asparaginasa	Roferon A	Interferón alfa 2a	Aredia	Pamidrónico, ácido
Enison	Vindesina	Lastet	Etopósido	Suprefact	Buserelina	Cardioxane	Desrazoxano
Eposin	Etopósido	Lentarón	Formestano	Talidomida	Talidomida	Ethyol	Amifostina
Erbitux	Cetuximab	Leukeran	Cloramubucilo	Targretin	Bexaroteno	Folidan	Leucovorina (folinato cálcico)
Ercar	Carboplatino	Leustatin	Cladribina	Taxol	Paclitaxel	Lederfolin	Leucovorina (folinato cálcico)
Estracyt	Estramustina	Lyovac Cosmegen	Dactinomicina	Taxotere	Docetaxel	Sandostatin	Octreotida
Etopósido Ferrer Farma	Etopósido	Mabcampath	Alemtuzumab	Temodal	Temozolomida	Uromitexan	Mesna
Eulexin	Flutamida	Mabthera	Rituximab	Tomudex	Raltitrexed	Zometa	Zoledrónico, ácido
		Maygace	Megestrol	Trisenox	Arsénico, trióxido		
		Megefren	Megestrol	Tronoxal	Ifosfamida		
		Melfalán GSK	Melfalán	UFT	Tegafur (+uracilo)		
		Melfalán Wellcome	Melfalán				

Sección 11

Interacciones de fármacos citostáticos

Relación de fármacos citostáticos que son inductores, inhibidores o sustratos de las diferentes isoenzimas del citocromo P450

Isoenzimas CYP	Inductores	Inhibidores	Sustratos
1A2		Anastrozol Interferón alfa-2a y 2b	Dacarbazina Etopósido Imatinib Tamoxifeno Testosterona
2A6		Letrozol Ketoconazol	Ifosfamida Letrozol Tamoxifeno Tretinoína
3A4	Corticosteroides Paclitaxel	Anastrozol Corticosteroides Doxorubicina Etopósido Exemestano Imatinib Ketoconazol Lomustina Tamoxifeno Topotecán Vincristina	Anastrozol Bexaroteno Busulfán Ciclofosfamida Dexametasona Docetaxel Doxorubicina Etopósido Exemestano Flutamida Ifosfamida Imatinib Irinotecán Ketoconazol Letrozol Paclitaxel Progesterona Tamoxifeno Tenipósido Testosterona Toremifeno Tretinoína Alcaloides de la vinca
3A5-7			Vinblastina Vincristina
2B6	Ciclofosfamida	Tamoxifeno	Ciclofosfamida Ifosfamida Irinotecán Tamoxifeno Tretinoína

Relación de fármacos citostáticos que son inductores, inhibidores o sustratos de las diferentes isoenzimas del citocromo P450 (continuación)

Isoenzimas CYP	Inductores	Inhibidores	Sustratos
2C8	Ciclofosfamida	Anastrozol Etopósido Tamoxifeno Tretinoína	Ifosfamida Imatinib Paclitaxel Tretinoína
2C9	Ciclofosfamida	Anastrozol Etopósido Imatinib Tamoxifeno Tretinoína	Ifosfamida Imatinib Paclitaxel Tretinoína
2C19		Letrozol	Ifosfamida Imatinib
2D6		Doxorubicina Imatinib Lomustina Vinblastina Vincristina Vinorelbina	Ciclofosfamida Imatinib Tamoxifeno
2E1	Tretinoína		Etopósido Tamoxifeno

Interacciones descritas entre los citostáticos y otros fármacos

Citostáticos	Fármacos con que interactúa	Efectos	Posible mecanismo de acción
Aldesleukina	Corticosteroides	↓ efecto aldesleukina	Efecto farmacológico opuesto en la liberación de TNF
	Inhibidores proteasa (ej.: indinavir)	↑ efecto inhibidor proteasa	Inhibición metabolismo inhibidor proteasa en CYP3A4 (↑ AUC indinavir en más de un 75%)
Bicalutamida	Anticoagulantes orales	Ver página 310	
Busulfán	Fenitoína	↓ efecto busulfán	Inducción metabolismo busulfán
	Itraconazol y otros inhibidores potentes de CYP3A4	↑ toxicidad busulfán	Inhibición metabolismo busulfán en CYP3A4 (↑ AUC busulfán en más de un 25%)
Capecitabina	Anticoagulantes orales	Ver página 310	
Carmustina	Cimetidina	↑ efecto y toxicidad carmustina	Inhibición metabolismo carmustina en citocromo P450
	Fenobarbital	↓ efecto carmustina	Inducción metabolismo carmustina
Ciclofosfamida	Digoxina	↓ concentraciones plasmáticas de digoxina	Disminución de la absorción oral de digoxina en comprimidos
	Cimetidina	↑ toxicidad de ciclofosfamida	Inhibición metabolismo ciclofosfamida
	Fenobarbital	↑ metabolismo de ciclofosfamida a metabolitos activos (4-hidroxi-ciclofosfamida)	Inducción metabolismo vía CYP3A4
Cisplatino	Fármacos nefrotóxicos (ej.: aminoglucósidos, amfotericina B, ciclosporina)	↑ toxicidad renal	Efecto aditivo de la lesión renal
	Fármacos ototóxicos (aminoglucósidos y diuréticos)	↑ ototoxicidad	Efecto aditivo de la ototoxicidad
	Antiepilépticos	↑ riesgo de convulsiones	Posiblemente por ↓ absorción oral de los antiepilépticos
Citarabina	Digoxina	↓ concentraciones plasmáticas de digoxina	Disminución de la absorción oral de digoxina en comprimidos

Interacciones descritas entre los citostáticos y otros fármacos (continuación)

Citostáticos	Fármacos con que interactúa	Efectos	Posible mecanismo de acción
Corticosteroides	Inhibidores CYP3A4	↑ efecto y supresión adrenal	Inhibición metabolismo corticosteroides
	Inductores CYP3A4	↓ efecto y supresión adrenal	Inducción metabolismo corticosteroides
Docetaxel	Inhibidores CYP3A4	↑ toxicidad de docetaxel	
Doxorubicina	Ciclosporina	↑ toxicidad de doxorubicina	Inhibición de glucoproteína P y metabolismo vía citocromo P450 (↑ AUC doxorubicina en más de un 48% y doxorubicinol en 443%)
Epirubicina	Cimetidina	↑ toxicidad de epirubicina	Inhibición metabolismo vía citocromo P450
Estramustina	Calcio y derivados lácteos	↓ efecto de estramustina	↓ absorción gastrointestinal de estramustina por formación de complejos calcio-fosfato
Etopósido	Ciclosporina	↑ toxicidad de etopósido	Inhibición de glucoproteína P (↑ AUC etopósido en más de 80%)
	Antiepilépticos inductores de citocromo P450 (fenitoína, fenobarbital)	↓ efecto de etopósido	Inducción metabolismo vía CYP3A4
	Anticoagulantes orales	Ver página 310	
Fluorouracilo (5FU)	Metronidazol	↑ toxicidad de 5FU	↓ aclaramiento de 5FU por metronidazol
	Anticoagulantes orales	Ver página 310	
	Cimetidina	↑ toxicidad de 5FU	Inhibición metabolismo vía citocromo P450
	Brivudina	↑ toxicidad de 5FU	Inhibición irreversible de la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)
Flutamida	Anticoagulantes orales	Ver página 310	
Gemcitabina	Anticoagulantes orales	Ver página 310	
Hidroxiurea	Didanosina y/o estavudina	↑ riesgo de pancreatitis y neuropatía periférica	Hidroxiurea potencia la toxicidad intracelular de didanosina y estavudina

Interacciones descritas entre los citostáticos y otros fármacos (continuación)

Citostáticos	Fármacos con que interactúa	Efectos	Posible mecanismo de acción
Ifosfamida	Anticoagulantes orales	Ver página 310	
	Ketoconazol y otros inhibidores de CYP3A4	↓ metabolismo de ifosfamida a metabolitos activos (4-hidroxi-ifosfamida)	Inhibición metabolismo vía CYP3A4
	Rifampicina y otros inductores de CYP3A4	↑ metabolismo de ifosfamida a metabolitos activos (4-hidroxi-ifosfamida)	Inducción metabolismo vía CYP3A4 y CYP2B6
Imatinib	Inhibidores de CYP3A4	↑ toxicidad de imatinib	Inhibición metabolismo imatinib vía CYP3A4
	Inductores de CYP3A4	↓ efecto de imatinib	Inducción metabolismo imatinib vía CYP3A4
	Anticoagulantes orales	Ver página 310	
	Simvastatina y otras estatinas	↑ toxicidad de estatinas (rabdomiólisis y otras)	Inhibición metabolismo estatinas vía CYP3A4
	Fármacos sustrato de CYP2C9	↑ toxicidad de estos fármacos	Inhibición metabolismo de estos fármacos vía CYP2C9
	Fármacos sustrato de CYP2D6	↑ toxicidad de estos fármacos	Inhibición metabolismo de estos fármacos vía CYP2D6
Interferón alfa	Teofilina	↑ toxicidad de teofilina	Posiblemente por inhibición metabolismo de teofilina
	Zidovudina	↑ toxicidad hematológica	Toxicidad aditiva
Irinotecán	Ketoconazol y otros inhibidores de CYP3A4	↑ toxicidad de irinotecán	Inhibición metabolismo irinotecán y consecuentemente ↑AUC de irinotecán y del metabolito activo SN38 en un 109%
	Hierba de San Juan y otros inductores de CYP3A4	↓ efecto de irinotecán	Inducción metabolismo irinotecán y consecuentemente ↓AUC irinotecán y SN38
	Antiepilépticos inductores de citocromo P450 (fenitoína, fenobarbital)	↓ efecto de irinotecán	Inducción metabolismo irinotecán y consecuentemente ↓AUC irinotecán en 63% y SN38 en 60%
	Dexametasona	↓ efecto de irinotecán	↑ aclaramiento plasmático de irinotecán

Interacciones descritas entre los citostáticos y otros fármacos (continuación)

Citostáticos	Fármacos con que interactúa	Efectos	Posible mecanismo de acción
Lomustina	Cimetidina	↑ toxicidad de lomustina	Inhibición metabolismo vía citocromo P450
	Fenobarbital	↓ efecto de lomustina	Inducción metabolismo vía citocromo P450
Melfalán	Cimetidina	↓ efecto de melfalán	Por ↓ absorción por cambio en el pH gástrico
	Digoxina	↓ efecto de digoxina	↓ absorción de digoxina en un 45%
Mercaptopurina	Alopurinol	↑ toxicidad de mercaptopurina	Inhibición xantina oxidasa por alopurinol que conduce a ↑ exposición a mercaptopurina
	Anticoagulantes orales	Ver página 310	
Metotrexato	Ver página 335		
Mitoxantrona	Ciclosporina	↑ toxicidad de mitoxantrona	Inhibición de glucoproteína P
Paclitaxel	Inductores de CYP3A4	↓ efecto de paclitaxel	Inducción metabolismo paclitaxel vía CYP3A4
Porfímero	Agentes fotosensibilizadores	↑ reacciones de fotosensibilidad	Efecto aditivo
Procarbazina	Inhibidores monoaminoxidasa (IMAO)	↑ riesgo de crisis hipertensivas o convulsiones	Efecto aditivo
	Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina	↑ riesgo de síndrome serotoninérgico y toxicidad en SNC	Efecto aditivo
	Antiepilépticos inductores de citocromo CYP3A4	↑ riesgo de hipersensibilidad a procarbazina	Posiblemente debido a inducción enzimática
	Simpaticomiméticos	↑ riesgo de hipertensión	Efecto aditivo
	Alimentos ricos en tiramina	↑ riesgo de cefalea, crisis hipertensiva y hemorragia intracraneal	Concentraciones altas de tiramina circulante pueden desplazar a noradrenalina y otras catecolaminas y el efecto tipo IMAO de procarbazina puede inhibir la degradación de las catecolaminas

Interacciones descritas entre los citostáticos y otros fármacos (continuación)

Citostáticos	Fármacos con que interactúa	Efectos	Posible mecanismo de acción
Estreptozocina	Fenitoína	↓ efecto de estreptozocina	Desconocido, fenitoína protege a las células beta de la acción citotóxica de estreptozocina
Tamoxifeno	Anticoagulantes orales	Ver página 310	
Tenipósido	Antiepilépticos inductores de citocromo P450 (fenitoína, fenobarbital)	↓ efecto de tenipósido	Inducción metabolismo vía CYP3A4
Topotecán	Fenitoína	↓ efecto de topotecán	Inducción metabolismo vía CYP3A4
Toremifeno	Anticoagulantes orales	Ver página 310	
	Inhibidores de CYP3A4	↑ toxicidad de toremifeno	Inhibición metabolismo toremifeno vía CYP3A4
	Rifampicina y otros inductores de CYP3A4	↓ efecto antiestrógeno	Inducción metabolismo vía CYP3A4
Tretinoína	Inductores de CYP3A4	↓ efecto tretinoína	Inducción metabolismo vía CYP3A4
Alcaloides de la vinca	Inhibidores CYP3A4	↑ toxicidad de alcaloides de la vinca	Inhibición metabolismo vía CYP3A4
	Inductores CYP3A4, incluidos antiepilépticos	↓ efecto de alcaloides de la vinca	Inducción metabolismo vía CYP3A4
Vinblastina	Eritromicina	↑ toxicidad de vinblastina	Inhibición por eritromicina de glucoproteína P y metabolismo vía citocromo P450
Vincristina	Ciclosporina	↑ toxicidad de vincristina	Inhibición por ciclosporina de glucoproteína P y metabolismo vía citocromo P450
	Nifedipino	↑ toxicidad de vincristina	Inhibición por nifedipino de glucoproteína P

Referencias

Michalets EL. Update: clinically significant cytochrome P450 drug interactions. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 84-112.
 Lam MS, Ignoffo RJ. A guide to clinically relevant drug interactions in oncology. *J Oncol Pharm Practice* 2003; 9: 45-85.
 Lacy C, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug Information Handbook 11th Edition, 2003 Lexi-Comp Inc, Ohio EEUU, pp.: 1558-1570.

Interacciones clínicamente relevantes entre anticoagulantes orales y fármacos citostáticos

Citostáticos	↓ efecto anticoagulante	↑ efecto anticoagulante	Posible mecanismo de acción
Bicalutamida		♦	Desplazamiento unión a proteínas plasmáticas
Capecitabina		♦	Interacción metabolismo CYP2C9
Etopósido		♦	Desplazamiento unión a proteínas plasmáticas
Fluorouracilo		♦	Interacción metabolismo CYP2C9
Flutamida		♦	Desplazamiento unión a proteínas plasmáticas
Gemcitabina		♦	Hepatotoxicidad por gemcitabina modifica metabolismo hepático
Ifosfamida		♦	Interacción metabolismo CYP3A4
Imatinib		♦	Interacción metabolismo CYP3A4
Mercaptopurina	♦		Desconocido
Tamoxifeno		♦	Interacción metabolismo CYP3A4
Toremifeno		♦	Interacción metabolismo CYP3A4

Sección 12

Tabla resumen de reconstitución y estabilidad de medicamentos citostáticos

Citostático	Reconstitución	Administración	Estabilidad fisicoquímica	Precauciones especiales
Aldesleukina (IL-2)	Disolver cada vial con 1,2 ml de a.p.i. C 18x10 ⁶ UI (1 mg)/ml	Perfusión i.v. G5% 15 minutos	Vial reconstituido 48 h F o TA Diluido en G5% 48 h F o TA	No utilizar equipos de perfusión con filtro Evitar diluciones <30 µg/ml o >70 µg/ml
Alemtuzumab	C 10 mg/ml	Perfusión i.v. en SF o G5% 100 ml en 2 horas	Solución 8 h TA protegida de la luz	Añadir la cantidad necesaria mediante un filtro estéril de 5 µm
Amsacrina	Ampolla 75 mg amsacrina en 1,5 ml DMA + 1 amp. 13,5 ml de ácido láctico C 5 mg/ml	Perfusión i.v. en G5% 500 ml durante 30-90 minutos por vía central para minimizar riesgo de flebitis	Solución reconstituida 48 h TA o 72 h F Solución de 75 mg/500 ml de G5% 48 h TA	No utilizar soluciones que contengan sodio Utilizar jeringas de propileno o vidrio
Asparaginasa	1-2 ml de SF C 10.000 UI/1-2 ml	Perfusión i.v. en SF o G5% Vía i.m.	Solución reconstituida 24 h F Diluida en SF o G5% 7 días	
Bevacizumab	C 25 mg/ml	Perfusión i.v. en 100 ml SF en 90 minutos	Diluido en 100 ml SF 8 h F	
Bleomicina	15 UI con 10 ml SF C 1,5 UI/ml	Bolo i.v. Perfusión 250 ml SF	Solución reconstituida 7 días F y protegida de la luz Diluida en SF 7 días F y protegida de la luz	Perfusiones prolongadas deben dispensarse en envases de vidrio
Bortezomib	3,5 ml SF C 1 mg/ml	Bolo i.v.	Vial reconstituido 8 h	
Carboplatino	C 10 mg/ml	Perfusión en G5% 250 ml 30 minutos	Diluido en G5% 24 h TA	
Carmustina	Diluir cada vial con 3 ml de etanol y 27 ml de a.p.i. La solución resultante contiene 3,3 mg en 1 ml de etanol 10%	Perfusión G5% volumen >500 ml en envases de vidrio o polietileno	Solución reconstituida 48 h F Diluida en 500 SF o G5% 48 h F	Proteger de la luz No es estable en envase de PVC
Cetuximab	C 25 mg/ml	Perfusión i.v. en 100 ml SF. Dosis inicial en 90 minutos; si es bien tolerada, 2ª dosis en 60 minutos y las siguientes en 30 minutos	Diluido en SF 8 h F	Si se ha practicado cirugía mayor, iniciar el tratamiento al menos 28 días después

a.p.i.: agua para inyectables; C: concentración; F: en refrigerador;
G5%: solución de glucosa al 5%; i.v.: por vía intravenosa; SF: solución de cloruro sódico al 0,9%;
TA: a temperatura ambiente

Citostático	Reconstitución	Administración	Estabilidad fisicoquímica	Precauciones especiales
Ciclofosfamida	Disolver 49 ml a.p.i. C 20 mg/ml	Bolo i.v. 2-3 minutos Perfusión en SF, G5% o glucosalino	Solución reconstituida 6 días F Diluida en SF o G5% 100 mg/l o 3,1 g/l 6 días F	
Cisplatino	C 1 mg/ml, 0,5 mg/ml según fabricantes	Perfusión i.v. en SF o G5%	Vial utilizado 28 días protegido de la luz TA Diluido en SF 1,25 mg/ml 5 días TA	Se recomienda pre y posthidratación para reducir la toxicidad renal Se recomienda evitar F por riesgo de precipitación
Citarabina	100 mg con 1,9 ml a.p.i. 500 mg con 9,5 ml a.p.i. C 20 mg/ml	Bolo i.v. Perfusión intratecal en SF o G5% durante 24 h	Vial reconstituido durante 1 mes F Diluido en G5% o SF 7 días TA	
Cladribina	C 1 mg/ml	Perfusión continua en 100- 500 ml SF durante 24 h y durante 7 días	Infusiones 24 h TA Diluido en 500 ml SF 96 horas F seguido de 48 h TA	
Dacarbacina	Vial 100 mg reconstituir con 9,9 ml de a.p.i. Vial 200 mg reconstituir con 19,7 ml de a.p.i. C 10 mg/ml	Bolo i.v. lento Perfusión i.v. 125-250 ml SF o G5% 15-30 minutos	Vial reconstituido 96 h F Diluido en SF o G5% 24 h F	Proteger de la luz
Dactinomicina	Disolver con 1,1 ml de a.p.i. C 0,5 mg/ml	Bolo i.v. a través de una vía por la que fluya SF o G5% Perfusión i.v.	Vial reconstituido 7 días F Diluido en SF o G5% 24 h TA protegido de la luz	
Daunorubicina	a.p.i. C 5 mg/ml	Bolo i.v.; diluir con SF hasta al menos una C de 1 mg/ml a pasar en 20 minutos	Vial reconstituido 24 h TA y 48 h F Diluido en SF o G5% 100 mg/ml 28 días en F	
Daunorubicina liposomal	C 2 mg/ml	Perfusión i.v. diluido en 100 ml G5% en 60 minutos	Vial reconstituido 6 h F Diluido en G5% 6 horas	No utilizar filtros en la línea de perfusión
Docetaxel	20 mg con 1,5 ml 80 mg con 6 ml de disolvente específico C 10 mg/ml	Perfusión i.v. en 250 ml de G5% o SF. Si la dosis es >240 mg es necesario más volumen para no exceder una C de 0,9 mg/ml	Vial reconstituido 8 h F o TA Diluido en G5% o SF 4 horas incluyendo 1 hora para la administración	
Doxorubicina	C 2 mg/ml	Bolo i.v. 2-3 minutos Perfusión 15 minutos	Vial reconstituido 7 días TA y 15 días F Diluido en G5% o SF 28 días F	Dosis máxima acumulativa 450-550 mg/m ²

Citostático	Reconstitución	Administración	Estabilidad fisicoquímica	Precauciones especiales
Doxorubicina liposomal Myocet®	Doxorubicina HCl 50 mg/50 ml + 1,9 ml liposomas + 3 ml tampón C 2 mg/ml	Perfusión i.v. 50-100 ml SF o G5% en 1 hora	Vial reconstituido 8 h TA y 5 días F	No utilizar filtros en la línea de perfusión
Doxorubicina liposomal Caelyx®	C 2 mg/ml	Perfusión en G5% 250 ml en 30 minutos	Diluido en G5% 24 horas F	No utilizar filtros en la línea de perfusión
Edrecolomab	C 10 mg/ml	Perfusión i.v. en 200-250 ml SF en 2 horas	Diluido en SF 24 h TA	
Epirubicina	C 2 mg/ml	Bolo i.v. 3-5 minutos. A través de una vía por la que fluya SF	Vial reconstituido 14 días F Diluido en SF o G5% 28 días F	Dosis máxima acumulativa 900-1000 mg/m ²
Estreptozocina	1 g con 9,5 ml de SF o G5% C 100 mg/ml	Perfusión i.v., diluida en 250-500 ml SF o G5% durante 30-60 minutos	Solución reconstituida 48 h TA o 96 h F	
Etopósido	C 20 mg/ml	Perfusión i.v. de al menos 30 minutos en SF o G5% C _{min} 0,4 mg/ml	Diluido en G5% o SF (0,4 mg/ml) 4 días TA	
Floxuridina	5 ml de a.p.i. C 100 mg/ml	Perfusión SF o G5%	Vial reconstituido 14 días en F Diluido en SF o G5% 1-50mg/ml 21 días TA	
Fludarabina Fosfato	2 ml de a.p.i. C 25 mg/ml	Bolo i.v. diluido en más de 10 ml de SF Perfusión i.v. 100 ml SF en 30 minutos	Vial reconstituido 16 días TA Diluido en SF o G5% 1 mg/ml 16 días TA	
Fluorouracilo	C 50 mg/ml	Bolo i.v. 3-5 minutos Perfusión i.v. diluido en G5% o SF durante 30-60 minutos o 4-24 horas	Diluido en G5% o SF 1,5 g/l en bolsa de PVC 28 días TA Infusores 50 mg/ml 7 días a 37°C	Riesgo de precipitación de soluciones que contengan más de 25 mg/ml a 4°C
Fotemustina	Vial 208 mg + 4 ml de disolvente (etanol 80%) C 50 mg/ml	Perfusión en G5% 60 minutos	Solución reconstituida 8 horas por debajo de 25°C protegida de la luz o durante 72 horas en F Diluida en G5% a una C 0,5-2 mg/ml puede conservarse durante 8 h por debajo de 25°C protegida de la luz o durante 72 h. A C > 2-4 mg/ml, el tiempo límite para el uso de la solución es 4 h por debajo de 25°C protegida de la luz.	

Citostático	Reconstitución	Administración	Estabilidad fisicoquímica	Precauciones especiales
Gemcitabina	SF, cada 200 mg en 5 ml CF: 38 mg/ml	Perfusión i.v. de 30 minutos	Vial reconstituido con SF o a.p.i. estable durante 24 h TA. Diluido en SF o G5% 24 h a C 0,1-40 mg/ml TA	Las soluciones no deben refrigerarse porque pueden cristalizar
Idarubicina	5 mg con 5 ml a.p.i. 10 mg con 10 ml a.p.i. C 1 mg/ml	Vía i.v., a través de un tubo de infusión i.v. por el que se pasa SF Perfusión i.v. 4, 24 o 72 h	Vial reconstituido estable 7 días F y 72 horas TA Diluido en SF 1 mg/ml 7 días F Diluido en SF o G5% 100 mg/ml 28 días TA	
Ifosfamida	Reconstituir vial de 1 g con 20 ml a.p.i. C 50 mg/ml	Perfusión i.v. 30-120 minutos o durante 24 h	Vial reconstituido 7 días TA y 6 semanas F Diluido en SF o G5% 0,6-16 mg/ml 7 días TA y 6 semanas F	
Interferón alfa-2a	Varias presentaciones	Vía subcutánea o intramuscular		
Interferón alfa-2b	C 10 MIU/ml	Bolo subcutáneo Perfusión i.v.	Vial abierto 2 años F o 4 semanas TA Diluido a una concentración <1 MIU/ml en PVC o vidrio y a menos de 25°C estable 24 h	
Irinotecán	C 20 mg/ml	Perfusión i.v. hasta una CF de 0,12-2,8 mg/ml preferiblemente en G5% en 30-90 minutos	Solución diluida en G5% es estable durante 24 h TA y durante 48 h F protegida de la luz Las soluciones preparadas en SF pueden ocasionalmente precipitar si se refrigeran, por lo que es conveniente mantenerlas TA	
Mecloretamina = Mustina	Vial 10 mg/2 ml trietilenglicol Disolvente 8 ml CF 1 mg/ml	Perfusión i.v. en SF durante 15 minutos	Vial estable 4 h TA o 6 h F	
Melfalán	50 mg con 10 ml disolvente C 5 mg/ml	Bolo i.v.: inyectar lentamente en una solución de perfusión de flujo rápido a través de catéter o en infusión en una bolsa de perfusión. Perfusión i.v. en SF durante 2 h	Vial reconstituido debe disolverse en los próximos 30 minutos Diluido, no debe almacenarse durante más de 2 horas. No guardar F porque precipita Melfalán 0,2 mg/ml en SF 6 h F y 3 h TA	
Metotrexato	C 25 mg/ml	Bolo i.m., i.v., intratecal, intraarterial, o intraventricular Perfusión i.v. para altas dosis durante 4 h	Vial abierto 1 mes F Vial diluido en SF a 2,5 mg/ml 6 días F Diluido en G5% 1-10 mg/ml o SF 1,25-12,5 mg/ml 1 mes F o 5 días TA	

Citostático	Reconstitución	Administración	Estabilidad fisicoquímica	Precauciones especiales
Mitomicina C	2 mg con 4 ml a.p.i. 10 mg con 20 ml a.p.i. C 0,5 mg/ml	Bolo i.v. Perfusión i.v. con SF durante 1 h	Vial reconstituido 24 h TA Diluida en SF 12 h TA	La refrigeración puede causar precipitación
Mitoxantrona	C 2 mg/ml	Perfusión i.v. diluida en al menos 50 ml de SF o G5%	Diluida a 5 mg/l SF o G5% 48 h TA Jeringas que contienen 2 mg en 10 ml 14 días entre 4°C y 20°C	
Oxaliplatino	50 mg con 10 ml a.p.i. 100 mg con 20 ml a.p.i. C 5 mg/ml	Perfusión i.v. diluido en G5% 200-500 ml durante 2-6 h	Vial reconstituido 48 h F Diluido en G5% 48 h F	
Paclitaxel	C 6 mg/ml	Perfusión i.v. Diluido en SF, G5% o solución Ringer hasta una concentración final de 0,3-1,2 mg/ml durante al menos 60 minutos	Soluciones diluidas a 0,3-1,2 mg/ml son estables 27 horas TA	Evitar PVC Utilizar equipos con filtro de 0,22 µm que retengan posi- bles fibras que puedan for- marse tras la dilución del paclitaxel
Pentostatina	10 mg con 5 ml a.p.i. o SF C 2 mg/ml	Perfusión i.v. en 50-100 ml solución isotónica en 30 minutos Bolo i.v. 2-3 minutos	Vial reconstituido 72 h TA Diluida en SF o solución Ringer 20 mg/ml 48 h TA Diluida en G5% y SF 20 mg/ml 4 días F	
Raltitrexed	Reconstituir con 4 ml de a.p.i. C 0,5 mg/ml	Perfusión i.v. en 50-250 ml de SF o G5%	Vial reconstituido estable 24 h F Solución diluida es estable 6 h protegida de la luz	
Rasburicasa	Vial 1,5 mg, reconstituir con 1 ml de a.p.i. C 1,5 mg/ml	Perfusión i.v. en 50 ml SF en 30 minutos	Vial reconstituido es estable 24 h F Solución diluida es estable 24 h F	No utilizar soluciones que contengan glucosa No utilizar filtro durante la perfusión
Rituximab	10 mg/ml	Perfusión i.v., diluido en SF o G5% hasta una C 1-4 mg/ml	Las soluciones diluidas deben utilizarse inmediatamente después de su preparación y son estables durante 12 h TA Se puede conservar F durante 24 h	
Tenipósido	C 10 mg/ml C 2 mg/ml	Perfusión i.v., diluido en SF o G5% a C 0,1-1 mg/ml durante al menos 30-60 minutos	Diluido en SF o G5%, debe administrarse en las primeras 4 h para concentraciones >0,2 mg/ml, o en las primeras 24 h si C <0,2 mg/ml Diluido en G5% 0,5 mg/ml 8 h <23°C	

Citostático	Reconstitución	Administración	Estabilidad fisicoquímica	Precauciones especiales
Tiotepa		Perfusión i.v. rápida de 15 minutos Bolo intraarterial, intratecal o intramuscular Instilación vesical	Diluido en G5% 5 mg/ml 3 días TA o 14 días F Diluido en SF 1-3 mg/ml 24 h TA o 48 h F Diluido en SF 0,25-0,5 mg/ml <8h	
Topotecán	4 mg con 4 ml a.p.i. C 1 mg/ml	Perfusión i.v., diluido en 50-100 ml SF o G5% durante al menos 30 minutos	Vial reconstituido 28 días F o TA Diluido SF o G5% 0,025-0,05 mg/ml 28 días F o TA protegido de la luz	No diluir en glucosa porque se produce agregación de la proteína
Trastuzumab	Vial 150 mg, disolver con 7,2 ml de a.p.i. C 21 mg/ml	Perfusión i.v. en SF 250 ml Dosis de inicio en 90 minutos; si es bien tolerada, dosis sucesivas en 30 minutos	Soluciones diluidas en SF 24 h TA	
Treosulfano	1 g con 20 ml a.p.i. 5 g con 100 ml a.p.i. C 50 mg/ml	Bolo i.v. Perfusión i.v. 5 g/15-30 minutos	Solución reconstituida 5 días TA Diluida en SF o G5% 5 días TA	
Trióxido de arsénico	C 1 mg/ml	Perfusión i.v. en SF o G5% 100-250 ml 1-2 horas o hasta 4 h si se observan reacciones vasomotoras	Soluciones diluidas 24 h TA y 48 h F	
Vinblastina	10 mg con 10 ml SF C 1 mg/ml	Bolo i.v. Perfusión i.v. continua por vía central	Solución reconstituida 28 días F o TA protegida de la luz o 7 días TA sin proteger de la luz Diluida en SF, G5% o solución Ringer 20 mg/ml 21 días F	
Vincristina	a.p.i. o SF C 1 mg/ml	Bolo i.v., a través de una vía por la que fluya SF Perfusión i.v.	Solución 1 mg/ml o diluido con SF 0,1-0,2 mg/ml en jeringa 28 días F	
Vindesina	5 mg con 5 ml a.p.i. C 1 mg/ml	Bolo i.v. Perfusión i.v.	Vial reconstituido 30 días F Diluido en G5% o SF 24 h TA Diluido en G5% o SF 20 mg/ml 21 días F o TA protegido de la luz	
Vinorelbina	C 10 mg/ml	Bolo i.v. 6-10 minutos diluido en 20-50 ml de SF Perfusión i.v. 100-250 ml durante 20 minutos	Diluido en SF o G5% 24 horas F	

Referencias

- The Cytotoxic Handbook. Michael Allwood, Andrew Stanley, Patricia Wright. 4th Edition 2002
- Micromedex
- Fichas técnicas de cada medicamento

Sección 13

Criterios de toxicidad del NCI

	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Hemoglobina	< LIN-10,0 g/dl	< 10,0-8,0 g/dl	< 8,0-6,5 g/dl	< 6,5 g/dl
Leucocitos (total)	< LIN-3000/mm ³	< 3000-2000/mm ³	< 2000-1000/mm ³	< 1000/mm ³
Neutrófilos/Granulocitos (RAN/RAG)	< LIN-1500/mm ³	< 1500-1000/mm ³	< 1000-500/mm ³	< 500/mm ³
Plaquetas	< LIN-75000/mm ³	< 75.000-50.000/mm ³	< 50.000-25.000/mm ³	< 25.000/mm ³
Fatiga	Fatiga ligeramente por encima de lo normal	Moderada o que dificulta algunas actividades cotidianas	Grave o que interfiere con las actividades cotidianas	Incapacitante
Fiebre	38 °C-39 °C	> 39°C-40°C	> 40°C durante ≤ 24 horas	> 40°C durante > 24 horas
Mucositis/Estomatitis	Eritema de la mucosa	Úlceras o pseudomembranas dispersas	Úlceras o pseudomembranas confluyentes	Necrosis tisular; hemorragia espontánea significativa; consecuencias potencialmente mortales
Náuseas	Pérdida de apetito sin alteración de los hábitos alimentarios	Disminución de la ingesta sin pérdida de peso significativa, deshidratación ni malnutrición; indicación fluidos i.v. < 24 horas	Ingesta calórica o de fluidos inadecuada; indicación fluidos i.v., alimentación enteral o parenteral total ≥ 24 horas	Consecuencias potencialmente mortales
Vómitos	1 episodio/24 h	2-5 episodios/24 h; indicación fluidos i.v. < 24 horas	≥ 6 episodios/24 horas; indicación fluidos i.v. o alimentación parenteral total ≥ 24 horas	Consecuencias potencialmente mortales
Neutropenia febril			Presente	Consecuencias potencialmente mortales (p.e., choque septicémico, hipotensión acidosis, necrosis)
Infección		Localizada, intervención local indicada	Indicación antibióticos, antifúngicos o antivirales i.v.; indicación radiología intervencionista o intervención quirúrgica	Consecuencias potencialmente mortales (p.e., choque septicémico, hipotensión acidosis, necrosis)

LIN: Límite inferior de la normalidad

Common terminology criteria for adverse events, Versión 3.0. DCTD, NCI, NIH, DHHS. Dic 2003. Cancer Therapy Evaluation Program Web site: <http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html>.

Recomendaciones de la OMS para la clasificación de las toxicidades agudas y subagudas

Tocidad	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Hematológica (Adultos)					
Hemoglobina	≥6,8 mmol/l >110 g/l	5,6 - 6,7 mmol/l 95 - 109 g/l	4,95 - 5,8 mmol/l 80 - 94 g/l	4,0 - 4,9 mmol/l 65 - 79 g/l	<4,0 mmol/l <65 g/l
Leucocitos (10 ⁹ /l)	≥4,0	3,0 - 3,9	2,0 - 2,9	1,0 - 1,9	<1,0
Granulocitos (10 ⁹ /l)	≥2,0	1,5 - 1,9	1,0 - 1,4	0,5 - 0,9	<0,5
Plaquetas (10 ⁹ /l)	>100	75 - 99	50 - 74	25 - 49	<25
Hemorragia	Ninguna	Moderada, petequias, no transfusión	Pérdida de sangre moderada, transfusión de 1 o 2 unidades por episodio	Pérdida de sangre abundante, transfusión de 3 o 4 unidades por episodio	Pérdida de sangre masiva, transfusión de >4 unidades por episodio
Hepática					
Bilirrubina	≤1,25 x N(a)	1,26 - 2,5 x N(a)	2,6 - 5 x N(a)	5,1 - 10 x N(a)	>10 x N(a)
Transaminasas (ASAT/ALAT)	≤1,25 x N(a)	1,26 - 2,5 x N(a)	2,6 - 5 x N(a)	5,1 - 10 x N(a)	>10 x N(a)
Fosfatasa alcalina	≤1,25 x N(a)	1,26 - 2,5 x N(a)	2,6 - 5 x N(a)	5,1 - 10 x N(a)	>10 x N(a)
Clínica	No incluida	No incluida	No incluida	Precoma	Coma hepático
Gastrointestinal					
Oral (mucositis; estomatitis)	Sin cambios	Dolor/eritema	Eritema, úlceras, es posible comer sólido	Úlceras, sólo es posible una dieta líquida	Úlceras con hemorragia y necrosis, no es posible la alimentación por boca
Esófago	Sin cambios	Fibrosis moderada, sin dolor, ligera dificultad para tragar alimentos sólidos	Fibrosis, dolor moderado, sólo es posible tragar alimentos semisólidos	Fibrosis grave, dolor intenso, sólo líquidos, es necesaria dilatación	Necrosis, fístula, perforación
Anorexia/pérdida de peso	Ninguna	Anorexia sin pérdida de peso	Pérdida de peso <5%	Pérdida de peso 5%-10%	Pérdida de peso >10%
Náuseas/vómitos	Ninguno	Náuseas sin vómitos	Vómitos transitorios; 1-5 episodios de emesis/día	Vómitos que requieren terapia; 6-10 episodios de emesis/día	Vómitos intratables
Diarrea	Ninguna	Transitoria (<2 días); 3-4 deposiciones/día	Tolerable, pero >2 días; 5-7 deposiciones/día	Intolerable, requiere tratamiento; >7 deposiciones/día	Hemorrágica; deshidratación y desequilibrio hidroelectrolítico

Tocidad	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Renal, vesical					
Uricemia (urea nitrogenada) o creatininemia	≤1,25 x N(a)	1,26 - 2,5 x N(a)	2,6 - 5 x N(a)	5,1 - 10 x N(a)	>10 x N(a)
Aclaramiento de creatinina	Rango normal	0,75 - 0,99 L(a)	0,5 - 0,74 L(a)	0,25 - 0,49 L(a)	<0,25 L(a)
Proteinuria	Sin cambios	1+, <3 g/l	2 - 3+, 3 - 10 g/l	4+, > 10 g/l	Síndrome nefrótico
Hematuria	Sin cambios	Microscópica	Macroscópica	Macroscópica + coágulos	Uropatía obstructiva
Pulmonar					
Síntomas respiratorios	Ninguno	Disnea moderada o transitoria	Disnea de esfuerzo	Disnea en reposo que requiere oxigenación intermitente	Reposo absoluto en cama, requiere oxigenación continua o respiración asistida
Rayos X	Normal	Bandas lineales	Bilateral, opacificación <50% del volumen pulmonar	Opacificación 50% - 75%	Opacificación >75%
Función	Normal	Disminución DCD o VC 25%-50%	Disminución DCD o VC >50%	No incluida	No incluida
Alérgica					
	Ninguna	Exantema transitorio, edema	Urticaria, broncospasmo; terapia parenteral innecesaria	Enfermedad del suero, broncospasmo; requiere terapia parenteral	Anafilaxia
Cutánea					
	Sin cambios	Eritema, máculas, pápulas, pigmentación, atrofia superficial, cambios en las uñas	Descamación seca, vesículas, prurito	Descamación blanda, ulceración	Dermatitis exfoliante, necrosis que requiere intervención quirúrgica
Pelo					
	Ausencia de pérdida	Mínima caída	Alopecia moderada, en placas	Alopecia completa pero reversible	Alopecia completa e irreversible
Infección, especificar localización					
	Ninguna	Infección leve, no requiere tratamiento	Infección moderada que requiere tratamiento	Infección grave, hospitalización	Infección grave que pone en peligro la vida, infección con hipotensión
Cardiaca					
Ritmo	Normal	Cambios en ST-T, taquicardia sinusal >110 en reposo	Contracción ventricular prematura unifocal, arritmia auricular	Contracción ventricular prematura multifocal	Taquicardia ventricular, insuficiencia cardíaca congestiva intratable

Tocidad	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Función	Sin cambios	Señal cardíaca asintomática pero anómala	Disfunción asintomática transitoria; no requiere tratamiento	Disfunción sintomática que responde al tratamiento	Disfunción sintomática que no responde al tratamiento
Fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI)	No caída FEVI con respecto al valor inicial	Caída FEVI 1% - 5%	Caída FEVI 6% - 10%	Caída FEVI 11% - 15%	Caída FEVI >15%
Isquemia	Inapreciable	Inapreciable	Inapreciable	Angina de pecho transitoria o cambios isquémicos en ECG	Infarto de miocardio
Pericarditis	Sin cambios	Derrame asintomático y/o ECG sugestivo de pericarditis	Sintomática que no requiere punción	Derrame que requiere punciones o pericarditis constrictiva que no precisa cirugía	Taponamiento pericárdico o pericarditis constrictiva que requiere pericardectomía
Neurológica					
Estado de conciencia, cortical	Alerta	Letargia o agitación transitorias	Somnolencia <50% de horas de vigilia o agitación moderada	Fuerte somnolencia >50% de horas de vigilia; agitación o confusión; desorientación, alucinaciones	Coma, convulsiones o psicosis tóxica
Estado de ánimo	Sin cambios	Ligera alteración, que se menciona sólo tras preguntar	Moderada afectación, llora con facilidad	Grave, ansiedad/depresión manifiesta, farmacoterapia indicada	Ideación suicida, tratamiento clínico indicado
Cerebelosa	Ninguna	Leve descoordinación	Temblores intencionales, dismetría, balbuceo, nistagmo	Ataxia locomotriz	Necrosis cerebelosa
Periférica, sensorial	Normal	Parestesias leves y/o disminución de los reflejos tendinosos	Parestesias moderadas, abolición de reflejos profundos	Parestesias graves y/o hipoestesia incapacitante que afecta la funcionalidad	Parestesias intolerables y/o afuncionalidad
Periférica, motriz	Normal	Debilidad subjetiva	Leve debilidad objetiva sin disfuncionalidad significativa	Debilidad objetiva con disfuncionalidad	Parálisis
Estreñimiento (b)	No	Leve	Moderado	Distensión abdominal	Estreñimiento, distensión y vómitos que requieren intervención quirúrgica
Función vesical	Normal	Disfunción leve	Disfunción moderada	Disfunción profunda	Disfunción y distensión que requieren intervención quirúrgica

Tocidad	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Dolor (c)	No	Ligero	Moderado	Intenso	Intratable
Otras toxicidades					
Fiebre farmacológica	Temperatura normal	Fiebre <38°C	Fiebre 38°C - 40°C	Fiebre >40°C o con escalofríos	Fiebre con hipotensión
Fatiga	No	Leve, sin disminución de las actividades cotidianas	Moderada, periódica, que interfiere con las actividades; en cama <50% del día	Intensa, que obstaculiza claramente la actividad; en cama >50% del día	Extenuación, actividad muy limitada; incapacidad para cuidar de sí mismo
Síndrome seudogripal	No	Leve	Moderado	Grave	Intratable
Cefalea	No	Leve	Moderada	Fuerte	Intratable
Eritema	No	Leve	Moderado	Intenso	Intratable
Mialgia/artralgia	No	Leve	Moderada	Grave	Incapacitante
Reacción local (en el lugar de la inyección)	Ninguna	Dolor	Dolor + inflamación	Ulceración	Indicada la cirugía
Vasculitis	No	Cutánea restringida	Cutánea generalizada	Hemorrágica	Sistémica
Otras	Ninguna	Leve	Moderada	Grave	Potencialmente mortal

N(a) = Limite superior de la normalidad en la población estudiada. L(a) = Limite inferior de la normalidad en la institución local
b = No incluye el estreñimiento por el uso de narcóticos.
c = Sólo se considera el dolor relacionado con el tratamiento, no el relacionado con la enfermedad (el uso de narcóticos puede ser útil para atenuar el dolor, siempre que el paciente los tolere).

Sección 14

Recomendaciones de monitorización de metotrexato en su administración en dosis altas y dosis de folínico

Determinación del riesgo de toxicidad del metotrexato a dosis alta según la concentración plasmática

Posología metotrexato	Tiempo de extracción del nivel respecto al inicio de la infusión (horas)	Concentraciones plasmáticas determinantes de alto riesgo
1 g/m ² en infusión 24 horas	42 horas	>0,5 mmol/l
≥1,5 g/m ² en infusión 24 horas	42 horas	>1 mmol/l
8-12 g/m ² en infusión 4-6 horas	24 horas	>10 mmol/l
	28 horas	>5 mmol/l
	48 horas	>1 mmol/l
	72 horas	>0,2 mmol/l

Modificación de la dosis de folínico según las concentraciones plasmáticas de metotrexato

Concentración plasmática de MTX a las 42 horas del inicio de la infusión	Dosis de folínico requerida
20-50 µmol/l	500 mg/m ² cada 6 h i.v.
10-20 µmol/l	200 mg/m ² cada 6 h i.v.
5-10 µmol/l	100 mg/m ² cada 6 h i.v.
1-5 µmol/l	30 mg/m ² cada 6 h i.v. o PO
0,6-1 µmol/l	15 mg/m ² cada 6 h PO
0,1-0,5 µmol/l	15 mg/m ² cada 12 h PO
0,05-0,1 µmol/l	5-10 mg/m ² cada 12 horas PO

Crom WR, Evans WE. Methotrexate. En: Applied pharmacokinetics principles of therapeutic drug monitoring. Eds. Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ (Third Edition). Applied Therapeutics 1992, Vancouver.

Interacciones de fármacos con metotrexato

Fármaco	Mecanismo de interacción	Recomendación
Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)	↑ riesgo toxicidad por desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas y ↓ secreción tubular renal	Evitar administración conjunta y esperar al menos 10 días desde la administración de MTX a dosis alta
Colestiramina	↓ efecto de MTX por ↑ eliminación al interrumpir el ciclo enterohepático	No administrar conjuntamente o separar como mínimo 4 horas
Ciclosporina	↑ riesgo toxicidad por interacción en la eliminación renal de ambos fármacos	Monitorizar niveles de ambos fármacos
Fármacos hepatotóxicos	↑ riesgo hepatotoxicidad	Monitorizar pruebas de función hepática
Aminoglucósidos orales (neomicina y paromomicina)	Administración concomitante ↓ absorción de MTX	Separar como mínimo 4 horas la administración de ambos
Penicilinas	↑ riesgo toxicidad por ↓ aclaramiento de MTX por ↓ secreción tubular renal	Evitar administración conjunta
Fenitoína	↑ eliminación de fenitoína	Monitorizar niveles de fenitoína
Probenecid	↑ riesgo toxicidad por ↓ aclaramiento de MTX por ↓ secreción tubular renal y por desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas	Evitar administración conjunta y monitorizar concentraciones de MTX
Cotrimoxazol	Sulfametoxazol: ↑ riesgo toxicidad por ↓ aclaramiento de MTX por ↓ secreción tubular renal y por desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas. Trimetoprima: ↑ riesgo toxicidad por efecto aditivo al inhibir DHFR	Evitar administración conjunta

Lam MS, Ignoffo RJ. A guide to clinically relevant drug interactions in oncology. J Oncol Pharm Practice 2003; 9: 45-85.

Lacy C, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug Information Handbook 11th Edition, 2003 Lexi-Comp Inc, Ohio EEUU, pp.: 1558-1570.

Sección 15

Ecuaciones para la dosificación de carboplatino en función del área bajo la curva (AUC)

Fórmula de Calvert

$$\text{Dosis (mg)} = \text{AUC} \times (\text{GFR} + 25)$$

AUC = Área bajo la curva deseada, medida en mg/ml/min

GFR: Filtración glomerular determinada experimentalmente (ml/min)

Esta fórmula no es aplicable a niños. Tampoco a pacientes adultos con insuficiencia renal grave (GFR <20 ml/min)

Algunos clínicos aplican esta fórmula estimando el GFR a partir de la creatinina sérica, mediante la

Fórmula de Cockcroft

$$\text{GFR} = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso ideal} \times \text{sexo}}{72 * \text{creatinina sérica}}$$

Edad en años

Peso ideal en kg

Sexo (hombre = 1 ; mujer = 0,85)

Creatinina sérica en mg/dl

Fórmula de Chatelut

$$\text{Dosis (mg)} = \text{AUC} \times \text{CL}_{\text{CBCDA}}$$

AUC: Area bajo la curva deseada, medida en mg/(ml x min)

$$\text{CL}_{\text{CBCDA}} = (0,134 \times \text{peso}) + \frac{218 \times \text{peso} \times (1 - 0,457 \times \text{edad}) - (1 - 0,134 \times \text{sexo})}{\text{Creatinina sérica (micromol/l)}}$$

Peso en kg

Edad en años

Sexo (hombre = 0 ; mujer = 1)

Esta fórmula no es aplicable a niños ni a adultos con insuficiencia renal grave (GFR < 20 ml/min)

Bibliografía

- Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol* 1989;7(11):1748-56.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16(1):31-41.
- Chatelut E, Canal P, Brunner V, et al. Prediction of carboplatin clearance from standard morphological and biological patient characteristics. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(8):573-80.

DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NEUPOGEN® 30 MU/1 ml solución inyectable y para perfusión, NEUPOGEN® 30 MU/0,5 ml y NEUPOGEN® 48 MU/0,5 ml solución inyectable y para perfusión en jeringas precargadas. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Cada vial contiene 30 millones de unidades (300 µg) de filgrastim en 1 ml (0,3 mg/ml). Cada jeringa precargada contiene 30 millones de unidades (300 µg) de filgrastim en 0,5 ml (0,6 mg/ml) o 48 millones de unidades (480 µg) de filgrastim en 0,5 ml (0,96 mg/ml). Filgrastim (factor metionil-recombinante estimulador de las colonias de granulocitos humanos) se obtiene por tecnología DNA recombinante en *E. coli* (K12). **FORMA FARMACÉUTICA** Solución inyectable en vial y en jeringas precargadas. Concentrado para solución para perfusión en vial y en jeringa precargada. Solución transparente incolora. **DATOS CLÍNICOS** **Indicaciones terapéuticas** NEUPOGEN® está indicado para reducir la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril en los pacientes tratados con quimioterapia citotóxica convencional con enfermedades malignas (con la excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos) y en la reducción de la duración de la neutropenia en los pacientes sometidos a tratamiento mieloablatoivo seguido de trasplante de médula ósea y que se considere presenten un mayor riesgo de experimentar neutropenia grave prolongada. La eficacia y seguridad de NEUPOGEN® es similar en adultos y en niños que están recibiendo quimioterapia citotóxica. NEUPOGEN® está indicado para la movilización de las células progenitoras de sangre periférica (PBPC). En pacientes, tanto niños como adultos, con neutropenia congénita grave, cíclica o idiopática, con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\leq 0,5 \times 10^9/l$, y con una historia de infecciones severas o recurrentes, la administración prolongada de NEUPOGEN® está indicada para aumentar el recuento de neutrófilos y reducir la incidencia y duración de los acontecimientos relacionados con las infecciones. NEUPOGEN® está indicado en el tratamiento de la neutropenia persistente (RAN igual o inferior a $1,0 \times 10^9/l$) en pacientes con infección avanzada por VIH para reducir el riesgo de desarrollar infecciones bacterianas cuando otras opciones para tratar la neutropenia no sean adecuadas. **Posología y forma de administración** *Quimioterapia citotóxica convencional* La dosis recomendada de NEUPOGEN® es de 0,5 MU (5 µg)/kg/día. La primera dosis de NEUPOGEN® deberá administrarse a partir de las 24 horas siguientes de finalizada la quimioterapia citotóxica. NEUPOGEN® se administra en inyección subcutánea diaria o en perfusión intravenosa diaria, diluido en una solución de glucosa al 5% y aplicado durante 30 minutos (ver Sección 6.6 “Instrucciones de uso, manipulación y eliminación” sobre normas de dilución). La vía subcutánea es de preferencia en la mayoría de los casos. Existen algunas evidencias provenientes de un estudio de administración de dosis única que indican que la dosificación por vía intravenosa puede acortar la duración del efecto. No está clara la relevancia clínica de este hallazgo en la administración de dosis múltiples. La elección de la ruta depende de la situación clínica individual. Durante los ensayos clínicos aleatorios se utilizó una dosis subcutánea de 230 µg/m²/día (4,0-8,4 µg/kg/día). La dosificación diaria de NEUPOGEN® se debe mantener hasta sobrepasar el nadir teórico de neutrófilos y hasta el momento en que el recuento de estas células retorne a su rango normal. Después de quimioterapia convencional en tumores sólidos, linfomas y leucemias linfoblásticas se requiere un tratamiento de hasta 14 días para alcanzar este objetivo. Tras el tratamiento de inducción y consolidación en leucemia mieloide aguda, la duración del tratamiento puede ser bastante mayor (hasta 38 días) dependiendo del tipo, posología y pautas de administración de la quimioterapia citotóxica. Los pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica experimentan un aumento transitorio del recuento de neutrófilos que ocurre típicamente 1-2 días después de iniciar la administración de NEUPOGEN®. Sin embargo, no se debe suspender el tratamiento con NEUPOGEN® hasta que haya pasado el nadir teórico de neutrófilos y el recuento celular retorne a su rango normal, si se desea obtener una respuesta terapéutica mantenida. No se recomienda, por tanto, la interrupción prematura del tratamiento con NEUPOGEN® antes de alcanzar el nadir teórico de neutrófilos. *Pacientes tratados con terapia mieloablatoiva seguida de trasplante de médula ósea* La dosis inicial recomendada de NEUPOGEN® es de 1,0

MU (10 µg)/kg/día, que se administra en perfusión intravenosa de 30 minutos o de 24 horas o bien 1,0 MU (10 µg)/kg/día en perfusión subcutánea continua de 24 horas al día. NEUPOGEN® debe diluirse en 20 ml de una solución de glucosa al 5% (ver Sección 6.6 “Instrucciones de uso, manipulación y eliminación” sobre normas de dilución). La primera dosis de NEUPOGEN® no debe aplicarse en las primeras 24 horas después de la quimioterapia citotóxica, pero sí que deberá ser administrada durante las primeras 24 horas de la perfusión de la médula ósea. Una vez superado el nadir de neutrófilos, la dosis diaria de NEUPOGEN® se ajustará según la respuesta celular obtenida de la siguiente forma: Recuento de neutrófilos $>1,0 \times 10^9/l$ durante 3 días consecutivos, ajuste de la dosis de NEUPOGEN®: reducir a 0,5 MU/kg/día, si el RAN permanece $> 1,0 \times 10^9/l$ durante 3 días consecutivos más, suspender NEUPOGEN®. Si el RAN desciende a $<1,0 \times 10^9/l$ durante el período de tratamiento, se debe ajustar de nuevo la dosis de NEUPOGEN® siguiendo las etapas indicadas.

Para la movilización de las células progenitoras de sangre periférica (PBPCs) en pacientes sometidos a terapia mielosupresora o mieloablata seguida de trasplante autólogo de células progenitoras de sangre periférica. La dosis recomendada de NEUPOGEN® cuando se administra solo en la movilización de PBPC, es de 1,0 MU (10 µg)/kg/día que se administra en perfusión subcutánea continua de 24 horas o bien en inyección subcutánea en dosis única diaria durante 5 a 7 días consecutivos. En perfusión NEUPOGEN® debe diluirse en 20 ml de glucosa al 5% (ver Sección 6.6 “Instrucciones de uso, manipulación y eliminación” sobre normas de dilución). Tiempo de leucaféresis: Una o dos leucaféresis en los días 5 y 6 suelen ser suficientes. En otras circunstancias, leucaféresis adicionales pueden ser necesarias. La administración de NEUPOGEN® debe mantenerse hasta la última leucaféresis. La dosis recomendada de NEUPOGEN®, para movilizar PBPC tras una quimioterapia mielosupresora, es de 0,5 MU (5 µg)/kg/día, que se administra diariamente, en inyección subcutánea, desde el primer día tras concluir la quimioterapia hasta superar el nadir teórico de neutrófilos y hasta el momento en que el recuento de estas células alcance los niveles normales. Se debe realizar la leucaféresis en el periodo comprendido entre el aumento de RAN de $0,5 \times 10^9/l$ a $> 5,0 \times 10^9/l$. En aquellos pacientes que no hayan sido sometidos a quimioterapia intensiva, una única leucaféresis suele ser suficiente. En otras circunstancias, se recomiendan leucaféresis adicionales.

Para la movilización de las células progenitoras hematopoyéticas de sangre periférica (PBPCs) en donantes sanos previa al trasplante de células progenitoras de sangre periférica alogénica. Para la movilización de PBPC en donantes sanos, NEUPOGEN® debe administrarse por vía subcutánea a dosis de 10 µg/kg/día durante 4 o 5 días consecutivos. Las leucaféresis deben iniciarse en el día 5 y, si fuera necesario, continuar el día 6 con objeto de obtener 4×10^6 células CD34⁺/kg de peso del receptor.

Pacientes con neutropenia crónica grave *Neutropenia congénita* La dosis inicial recomendada es de 1,2 MU (12 µg)/kg/día, que se administra por vía subcutánea como dosis única o en varias tomas. *Neutropenia idiopática o cíclica:* La dosis inicial recomendada es de 0,5 MU (5 µg)/kg/día, que se administra por vía subcutánea en dosis única o repartida en varias tomas. Ajuste de la dosis: NEUPOGEN® se debe administrar diariamente en inyección subcutánea para alcanzar y mantener el recuento de neutrófilos por encima de $1,5 \times 10^9/l$. Una vez alcanzada la respuesta se establecerá la dosis mínima efectiva para mantener este nivel. Si se desea mantener un nivel de neutrófilos adecuado, es necesaria la administración diaria y prolongada de NEUPOGEN®. La dosis inicial se puede duplicar o dividir por la mitad al cabo de 1 a 2 semanas de tratamiento, dependiendo de la respuesta del paciente. Luego, la dosis se puede ajustar individualmente en intervalos de 1-2 semanas con el fin de mantener un recuento medio de neutrófilos entre $1,5 \times 10^9$ y $10 \times 10^9/l$. En los pacientes con infecciones graves se puede proceder a un aumento más rápido de la dosis. En los ensayos clínicos, el 97% de los pacientes que respondieron al tratamiento presentaron una respuesta completa a dosis ≤ 24 µg/kg/día. En pacientes con neutropenia crónica grave (NCG), no se ha establecido la seguridad a largo plazo de la administración de NEUPOGEN® por encima de 24 µg/kg/día.

Otras particularidades El tratamiento con NEUPOGEN® debe administrarse únicamente en un centro oncológico

gico con experiencia en la terapia con G-CSF y en hematología, que disponga de las facilidades diagnósticas necesarias. Los procedimientos de movilización y aféresis se deberían realizar en colaboración con un centro de oncología-hematología con una aceptable experiencia en este campo y donde la monitorización de las células progenitoras hematopoyéticas pueda ser realizada correctamente. Los ensayos clínicos con NEUPOGEN® han incluido un pequeño número de pacientes ancianos, pero no se ha realizado ningún estudio especial en este grupo de población, por lo que no puede establecerse ninguna recomendación sobre una posología específica. Los estudios de NEUPOGEN® en pacientes con alteración grave en la función hepática o renal demuestran que el perfil farmacodinámico y farmacocinético es similar al observado en individuos normales. No se requiere ajuste de dosis en estas circunstancias. *Uso pediátrico en la neutropenia crónica grave (NCG) y el cáncer* El 65% de los pacientes estudiados en el programa de ensayo sobre NCG eran menores de 18 años. La eficacia del tratamiento fue evidente en este grupo de edad, que incluía a la mayoría de los pacientes con neutropenia congénita. No se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad de los pacientes pediátricos tratados por neutropenia crónica grave. Los datos procedentes de estudios clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y eficacia de NEUPOGEN® es similar en adultos y niños tratados con quimioterapia citotóxica. Las dosis recomendadas en pacientes pediátricos tratados con quimioterapia mielosupresora son las mismas que en adultos.

En pacientes con infección por VIH *Para la recuperación de la neutropenia* La dosis inicial recomendada de NEUPOGEN® es 0,1 MU (1 µg)/kg/día administrado diariamente mediante inyección subcutánea, ajustando la dosis hasta un máximo de 0,4 MU (4 µg)/kg/día hasta que se alcance y mantenga un recuento normal de neutrófilos (RAN $> 2,0 \times 10^9/l$). En los ensayos clínicos, $> 90\%$ de los pacientes respondieron a estas dosis, recuperándose de la neutropenia en una mediana de 2 días. En un pequeño número de pacientes ($< 10\%$) se necesitaron dosis de hasta 1,0 MU (10 µg)/kg/día para revertir la neutropenia.

Para mantener el recuento normal de neutrófilos Una vez lograda la recuperación de la neutropenia, se debe determinar la dosis mínima efectiva necesaria para mantener el recuento normal de los neutrófilos. Se recomienda comenzar el ajuste de dosis administrando subcutáneamente 30 MU (300 µg)/día cada dos días. Dependiendo del RAN del paciente podrá ser necesario continuar con el ajuste de la dosis con objeto de mantener el recuento de neutrófilos $> 2,0 \times 10^9/l$. En los ensayos clínicos, se requirió la administración de 30 MU (300 µg)/día de 1 a 7 días a la semana para mantener el RAN $> 2,0 \times 10^9/l$, siendo la mediana de la frecuencia de dosis de 3 días a la semana. Puede ser necesaria una administración prolongada para mantener el RAN $> 2,0 \times 10^9/l$.

Contraindicaciones NEUPOGEN® no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad al filgrastim o a cualquiera de sus excipientes. NEUPOGEN® tampoco debe aplicarse para aumentar la dosis de la quimioterapia citotóxica más allá de las pautas establecidas. Por lo general, NEUPOGEN® no debe administrarse a pacientes con neutropenia congénita grave (Síndrome de Kostmann) con citogenética anormal (ver Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Advertencias y precauciones especiales de empleo *Crecimiento de las células malignas* El factor estimulador de las colonias de granulocitos puede promover el crecimiento *in vitro* de las células mieloides y se han observado efectos similares en algunas células no mieloides *in vitro*. La seguridad y eficacia de la administración de NEUPOGEN® en los pacientes con síndromes mielodisplásicos o leucemia mieloide crónica no se conoce todavía. NEUPOGEN® no está indicado en estas enfermedades. Se pondrá atención especial para distinguir el diagnóstico de leucemia mieloide crónica en transformación blástica del de leucemia mieloide aguda. Debido a los pocos datos disponibles sobre la seguridad y eficacia en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) secundaria, NEUPOGEN® debe administrarse con precaución. La seguridad y eficacia de la administración de NEUPOGEN® en pacientes menores de 55 años y con LMA *de novo* con buena citogenética (t(8;21), t(15;17) e inv(16)) no está establecida.

Otras precauciones especiales La monitorización de la densidad ósea probablemente debe realizarse en todo paciente tratado con NEUPOGEN® durante más de 6 meses que

presente una enfermedad osteoporótica de base. La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltración pulmonar y deterioro de la función pulmonar, pueden ser los síntomas preliminares del síndrome de distrés respiratorio en el adulto (ARDS). Se deberá suspender la administración de NEUPOGEN® y administrar el tratamiento apropiado. **Precauciones especiales en los pacientes con cáncer Leucocitosis** La administración de NEUPOGEN® a dosis superiores a 0,3 MU/kg/día (3 µg/kg/día) se acompaña de un recuento leucocitario de $100 \times 10^9 / l$ o superior en menos del 5% de los casos. No se ha observado ningún efecto adverso directamente atribuible a este grado de leucocitosis. Sin embargo, dada la posibilidad de que aparezcan reacciones asociadas a esta leucocitosis tan intensa, se debe controlar periódicamente el recuento de leucocitos durante el tratamiento con NEUPOGEN®. Si el recuento leucocitario supera $50 \times 10^9 / l$ después del nadir teórico, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con NEUPOGEN®. Sin embargo, durante la movilización de PBPCs, la administración de NEUPOGEN® debe suspenderse o disminuirse la dosis si el recuento de leucitos aumenta por encima de $70 \times 10^9 / l$. **Riesgos asociados con el aumento de la dosis de la quimioterapia** Se deberá tener especial cautela con los pacientes tratados con quimioterapia de altas dosis, ya que no se ha demostrado una mejora de los resultados obtenidos sobre el tumor y la intensificación de las dosis de quimioterapia puede conducir a una mayor toxicidad cardiaca, pulmonar, neurológica o dermatológica (consulte la ficha técnica de los distintos agentes quimioterápicos). El tratamiento con NEUPOGEN® solo no evita la trombopenia y anemia secundaria a la quimioterapia mielosupresora. Los pacientes tratados con altas dosis de quimioterapia (p. ej., con las dosis plenas de acuerdo al protocolo prescrito), muestran un mayor riesgo de trombopenia y anemia. Por eso, debe vigilarse periódicamente el recuento plaquetario y el valor hematocrito. Deberán tomarse medidas de precaución especiales cuando se administran agentes quimioterápicos, tanto solos como combinados, con capacidad conocida de producir trombopenia grave. Se ha demostrado que el uso de PBPCs movilizadas por NEUPOGEN® reduce la intensidad y duración de la trombopenia tras la quimioterapia mieloablativa o mielosupresora. **Otras precauciones especiales** Aún no se conoce el efecto de NEUPOGEN® en los pacientes con una reducción considerable de los progenitores mieloides. NEUPOGEN® actúa fundamentalmente sobre los precursores de los neutrófilos, aumentando el recuento de estas células. Por eso, la respuesta podría disminuir en los pacientes con disminución de las células precursoras (como aquellos tratados con radioterapia o quimioterapia intensiva, o aquellos con infiltración tumoral de médula ósea). No se ha determinado el efecto de NEUPOGEN® en la enfermedad de injerto contra huésped. **Casos de intolerancia heredada a la fructosa (IHF)**. NEUPOGEN® contiene como excipiente sorbitol a una concentración de 50 mg/ml. Es poco probable que como consecuencia del tratamiento con NEUPOGEN® solo se produzca suficiente sorbitol como para que se produzca una toxicidad clínica significativa en estos pacientes. Aun así, se recomienda precaución en caso de IHF. **Precauciones especiales en pacientes sometidos a movilización de células progenitoras de sangre periférica Movilización** No hay datos comparativos randomizados prospectivamente de los dos métodos de movilización recomendados (NEUPOGEN® solo, o en combinación con quimioterapia mielosupresora) dentro de la misma población de pacientes. El grado de variación entre cada paciente así como entre las pruebas de laboratorio de las células CD 34+ indica que es difícil establecer una comparación directa entre los diferentes estudios. Es difícil, por lo tanto, recomendar un método óptimo. La elección del método de movilización se debería considerar en relación con todos los objetivos del tratamiento para cada paciente en particular. **Exposición previa a agentes citotóxicos** Los pacientes que han sido sometidos a una terapia mielosupresora previa muy intensiva pueden no manifestar una movilización suficiente de PBPC para alcanzar el rendimiento mínimo recomendado ($\geq 2,0 \times 10^6 / \text{cél CD34+} / \text{kg}$) o una aceleración en la recuperación plaquetaria, en el mismo grado. Algunos agentes citotóxicos muestran toxicidad especial en el reservorio progenitor hematopoyético, y ello puede afectar negativamente a la movilización de las células progenitoras.

Agentes tales como melfalán, carmustina (BCNU) y carboplatino, cuando se administran durante periodos prolongados, previos al intento de movilización de las células progenitoras, pueden reducir el rendimiento del mismo. Sin embargo, la administración de melfalán, carboplatino o BCNU junto con NEUPOGEN® ha mostrado ser efectiva en la movilización de las células progenitoras. Cuando se requiera efectuar trasplante de células progenitoras de sangre periférica, se recomienda planificar el procedimiento de movilización de células madre al comienzo del periodo de tratamiento del paciente. En estos pacientes, *antes de* administrar altas dosis de quimioterapia, se prestará especial atención al número de células progenitoras movilizadas. Si los rendimientos no son adecuados, según el valor citado, se deben considerar otras formas alternativas de tratamiento que no requieran el soporte de células progenitoras. **Valoración del rendimiento de células progenitoras** Se recomienda prestar especial atención al método de cuantificación para valorar el número de células progenitoras recolectadas en los pacientes tratados con NEUPOGEN®. Los resultados de los análisis de la citometría de flujo del número de células CD34+ varían en función de la precisión de la metodología usada, debiéndose interpretar con precaución las recomendaciones numéricas basadas en estudios realizados en otros laboratorios. Los análisis estadísticos de la relación entre el número de células CD34+ transfundidas y la velocidad de recuperación plaquetaria tras altas dosis de quimioterapia indican que dicha relación es compleja pero continua. La recomendación de un rendimiento mínimo de $\geq 2,0 \times 10^6$ cél. CD34+/kg se basa en las experiencias publicadas resultantes de una reconstitución hematológica adecuada. Los rendimientos superiores parecen estar en correlación con una recuperación más rápida, y los inferiores con una recuperación más lenta. **Precauciones especiales en donantes sanos sometidos a movilización de células progenitoras de sangre periférica** La movilización de PBPC no ofrece ningún beneficio clínico directo a los donantes sanos y solamente debe considerarse en el marco de un trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas. La movilización de PBPC solamente debe considerarse en donantes que cumplan los criterios de elegibilidad clínicos y de laboratorio estándar para la donación de células madre prestando especial atención a los valores hematológicos y a las infecciones. La seguridad y eficacia de NEUPOGEN® en donantes menores de 16 años o mayores de 60 años no está establecida. Después de la administración de filgrastim y los procesos de leucaféresis se ha observado trombopenia transitoria (plaquetas $< 100 \times 10^9 / l$) en el 35% de los sujetos estudiados. Entre ellos, se comunicaron dos casos con plaquetas $< 50 \times 10^9 / l$ que se atribuyeron al procedimiento de leucaféresis. En caso de ser necesaria más de una leucaféresis, se debe prestar especial atención a los donantes que previo a la aféresis tengan plaquetas $< 100 \times 10^9 / l$; en general no se recomienda hacer aféresis si las plaquetas están por debajo de $75 \times 10^9 / l$. No deben realizarse leucaféresis a donantes tratados con anticoagulantes o que se sepa que tengan defectos en la homeostasis. Debe suspenderse la administración de NEUPOGEN® o reducirse la dosis si el recuento de leucocitos supera los $70 \times 10^9 / l$. Los donantes tratados con G-CSF para la movilización de PBPC deben controlarse hasta que los índices hematológicos vuelvan a los valores normales. La seguridad a largo plazo de los donantes continúa en evaluación. Durante 4 años no ha habido ninguna comunicación de hematopoyesis anormal en donantes sanos. Aun así, no se puede descartar el riesgo de estimulación de algún clon mielóide maligno. Se recomienda que el centro de aféresis lleve un control y seguimiento sistemático de los donantes de células progenitoras hematopoyéticas para garantizar la seguridad a largo plazo. Se han descrito casos aislados de ruptura esplénica en donantes sanos después de la administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos (G-CSF). Por lo tanto, el tamaño del bazo debe controlarse cuidadosamente (p. ej., examen clínico, ultrasonido). Debe considerarse un diagnóstico de ruptura esplénica en los donantes que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro. **Precauciones especiales para los receptores de células progenitoras hematopoyéticas alogénicas movilizadas con NEUPOGEN®** Los datos disponibles indican que, en comparación con el trasplante de médula ósea, las interacciones inmunológicas entre el injerto alogénico y el receptor pueden estar asociadas a un mayor riesgo de enfer-

medad del injerto contra el huésped (EICH) aguda o crónica. **Precauciones especiales en los pacientes con neutropenia crónica grave (NCG) Hemograma** El recuento de plaquetas se debe controlar cuidadosamente, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento con NEUPOGEN®. En los pacientes que desarrollen trombopenia, es decir, en aquellos con un recuento de plaquetas persistentemente <100.000/mm³ debe valorarse la posibilidad de suspender el tratamiento con NEUPOGEN® de forma intermitente o, al menos, reducir la dosis. Existen también otros cambios del hemograma como la anemia y el aumento transitorio de los progenitores mieloides que obligan a vigilar cuidadosamente el recuento celular. **Transformación hacia leucemia o preleucemia** Conviene establecer cuidadosamente el diagnóstico de neutropenia crónica grave y diferenciarlo de otros procesos hematológicos como anemia aplásica, mielodisplasia y leucemia mieloide. Antes del tratamiento debe realizarse un hemograma completo con fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas, así como un estudio de la morfología de la médula ósea y del cariotipo. Se han descrito casos poco frecuentes (aproximadamente 3%) de síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia en pacientes incluidos en ensayos clínicos con neutropenia crónica grave tratados con NEUPOGEN®. Esta observación sólo se ha hecho en pacientes con neutropenia congénita. El síndrome mielodisplásico y las leucemias son complicaciones naturales de la enfermedad y su relación con el tratamiento de NEUPOGEN® es incierta. Un subgrupo de aproximadamente 12% de pacientes cuyas evaluaciones citogenéticas fueron normales a nivel basal, presentaron posteriormente anomalías, incluyendo monosomía 7, en la evaluación repetida de rutina. Si los pacientes con neutropenia crónica grave desarrollan una citogenética anormal, se debe sopesar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo de continuar con el tratamiento con NEUPOGEN®; se debe interrumpir la administración de NEUPOGEN® si se desarrolla síndrome mielodisplásico o leucemia. No está claro en la actualidad si el tratamiento mantenido de los pacientes con NCG predispone hacia anomalías citogenéticas, síndrome mielodisplásico o transformación leucémica. Se recomienda efectuar a los pacientes exámenes morfológicos y citogénicos de la médula ósea a intervalos regulares (aproximadamente cada 12 meses). **Otras precauciones especiales** Se deben excluir las causas que provoquen neutropenia transitoria, como es el caso de las infecciones víricas. El aumento de tamaño del bazo es una consecuencia directa del tratamiento con NEUPOGEN®. El 31% de los pacientes presentaron esplenomegalia detectable por palpación. El aumento del volumen del bazo, medido radiográficamente, se presentó al comienzo del tratamiento con NEUPOGEN® y tendió a estabilizarse. La progresión del aumento del tamaño del bazo disminuyó o quedó frenada al reducir la dosis y sólo un 3% de los pacientes requirieron esplenectomía. Se evaluará de forma regular el tamaño del bazo. Para detectar un aumento anómalo del volumen esplénico basta con realizar palpación abdominal. La hematuria/proteinuria ocurren en un pequeño número de pacientes, por lo que es necesario efectuar un análisis regular de la orina para controlar esta complicación. La seguridad y la eficacia de NEUPOGEN® no están establecidas en los recién nacidos y en pacientes con neutropenia autoinmune. **Precauciones especiales en pacientes con infección por VIH Hemograma** El recuento absoluto de neutrófilos (RAN) debe monitorizarse cuidadosamente, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento con NEUPOGEN®. Algunos pacientes responden rápidamente a la dosis inicial de NEUPOGEN® con un aumento considerable del recuento de neutrófilos. Se recomienda la medición diaria del RAN durante los 2-3 primeros días de la administración de NEUPOGEN®. Después, se recomienda que el RAN se mida al menos dos veces por semana durante las dos primeras semanas y posteriormente una vez a la semana o una vez cada dos semanas durante la terapia de mantenimiento. Durante la administración intermitente de 30 MU (300 µg)/día de NEUPOGEN® pueden producirse grandes fluctuaciones del RAN a lo largo del tiempo. Con objeto de determinar el nadir del RAN del paciente, se recomienda que se tomen muestras sanguíneas para medir el RAN inmediatamente antes de la administración de la dosis prevista de NEUPOGEN®. **Riesgos asociados con dosis más altas de medicamentos mielosupresores** El tratamiento con NEUPOGEN® no evita la trombopenia ni la ane-

mia causada por los medicamentos mielosupresores. Como consecuencia de la posibilidad de poder recibir dosis más altas o un mayor número de estos medicamentos con el tratamiento con NEUPOGEN®, el paciente puede presentar un riesgo mayor de desarrollar trombopenia o anemia. Se recomienda vigilar el recuento sanguíneo de forma regular (ver más arriba). **Infecciones y neoplasias que causan mielosupresión** La neutropenia puede deberse a la infiltración de la médula ósea por infecciones oportunistas tales como el complejo *Mycobacterium avium* o a tumores como los linfomas. En los pacientes con tumores o infecciones que han infiltrado la médula ósea, se debe considerar la administración de un tratamiento adecuado para dichas condiciones, además de la administración de NEUPOGEN® para el tratamiento de la neutropenia. El efecto de NEUPOGEN® sobre la neutropenia causada por tumores o por infecciones con infiltración de la médula ósea no está bien establecido. **Precauciones especiales en pacientes con anemia de células falciformes** En la literatura hay publicaciones indicando que recuentos elevados de leucocitos son un factor pronóstico desfavorable para los pacientes con anemia de células falciformes. Por tanto, los médicos deben tener precaución durante la administración de NEUPOGEN® a pacientes con anemia de células falciformes, debiendo instituirse un control estrecho de los parámetros clínicos y de laboratorio y estar alerta sobre la posible asociación de NEUPOGEN® con el aumento del tamaño del bazo y una crisis venooclusiva. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** No se ha establecido definitivamente la seguridad y eficacia de NEUPOGEN®, administrado el mismo día que la quimioterapia citotóxica mielosupresora. No se recomienda el empleo de NEUPOGEN® desde 24 horas antes hasta 24 horas después de la quimioterapia, debido a la sensibilidad de las células mieloides, en fase de replicación rápida, a la quimioterapia citotóxica mielosupresora. Las evidencias preliminares provenientes de un pequeño número de pacientes tratados concomitantemente con NEUPOGEN® y 5-Fluorouracilo indican que se puede exacerbar la gravedad de la neutropenia. Todavía no se ha investigado en ensayos clínicos la posible interacción con otros factores de crecimiento hematopoyético o citocinas. Debido a que el litio estimula la liberación de neutrófilos, es probable que potencie el efecto de NEUPOGEN®. Aunque esta interacción no se ha investigado formalmente, no hay evidencia de que pueda ser nociva. **Embarazo y lactancia** No se conoce si NEUPOGEN® se excreta en la leche materna. En la literatura hay publicaciones que demuestran el paso transplacentario de filgrastim en la mujer embarazada. No hay evidencias en los ensayos clínicos en ratas y conejos de que NEUPOGEN® sea teratogénico. Se ha observado una mayor incidencia de pérdidas embrionarias en los conejos, pero ningún tipo de malformación. Por eso, se debe valorar siempre el posible riesgo para el feto del empleo de NEUPOGEN® frente a los beneficios terapéuticos esperados en la mujer embarazada. Se desconoce si NEUPOGEN® se excreta en la leche materna. No se recomienda su uso durante el periodo de lactancia. **Efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** No se ha observado ningún efecto sobre la capacidad para conducir o manejar máquinas. **Reacciones adversas En los pacientes con cáncer** En los ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes atribuibles a NEUPOGEN®, después de aplicar las dosis recomendadas, consistieron en dolor musculoesquelético leve a moderado en un 10% de los pacientes y grave en un 3%. En general, el dolor musculoesquelético responde a los analgésicos habituales. Otras reacciones adversas menos frecuentes comprenden anomalías urinarias, especialmente, disuria leve o moderada. En los ensayos clínicos aleatorios y controlados con placebo, NEUPOGEN® no aumentó la incidencia de reacciones adversas asociadas a la quimioterapia citotóxica. Los efectos adversos que ocurrieron con la misma frecuencia en los pacientes tratados con NEUPOGEN®/quimioterapia y placebo/quimioterapia consistieron en náuseas y vómitos, alopecia, diarrea, fatiga, anorexia, mucositis, cefalea, tos, erupción cutánea, dolor torácico, debilidad generalizada, dolor faríngeo, estreñimiento y dolor inespecífico. La administración de NEUPOGEN® a las dosis recomendadas produjo un aumento reversible, dependiente de la dosis y, en general, leve a moderado de la lactodeshidrogenasa, fosfatasa alcalina, ácido úrico sérico y gamma-glutamil transpeptidasa en aproximadamente el

50%, 35%, 25% y 10% de los pacientes, respectivamente. Se han descrito ocasionalmente descensos transitorios de la presión arterial, que no requieren tratamiento clínico. De forma esporádica se han observado también problemas vasculares del tipo de enfermedad venoclusiva y alteraciones del volumen de los líquidos corporales en pacientes tratados con quimioterapia a dosis altas seguida de trasplante autólogo de médula ósea. No se ha podido establecer una relación causal con NEUPOGEN®. Se han observado casos muy raros de vasculitis cutánea en pacientes tratados con NEUPOGEN®. Se desconoce el mecanismo de vasculitis en pacientes tratados con NEUPOGEN®. Ocasionalmente se ha informado de la aparición del síndrome de Sweet (dermatosis febril aguda). Sin embargo, no se ha establecido una relación causal con NEUPOGEN®, ya que un porcentaje importante de estos pacientes padecían leucemia, condición que se conoce que se asocia al síndrome de Sweet. En algunos casos individuales se ha observado exacerbación de la artritis reumatoide. *Se han descrito casos de infiltración pulmonar resultando, en algunos casos, en insuficiencia respiratoria o síndrome de distrés respiratorio en el adulto, que pueden llegar a ser fatales.* En raros casos se han comunicado síntomas que sugieren reacciones de tipo alérgico; aproximadamente la mitad de ellos se asociaron a la dosis inicial. En conjunto, estas reacciones son más frecuentes tras la administración IV y la reexposición puede inducir, en ciertos casos, una recidiva sintomática. Muy frecuentes (> 10%): Náuseas/Vómitos, GGT elevada, Fosfatasa alcalina elevada, LDH elevada, Ácido úrico elevado; Frecuentes (1%-10%): Fatiga, Debilidad generalizada, Cefalea, Estreñimiento, Anorexia, Diarrea, Mucositis, Dolor torácico, Dolor musculoesquelético, Tos, Dolor faríngeo, Alopecia, Sarpullido; Poco frecuentes (<1%): Dolor inespecífico; Raras (<0,1%): Trastornos vasculares; Muy raras (< 0,01%): Reacciones alérgicas, Exacerbación de la artritis reumatoide, Infiltración pulmonar, Síndrome de Sweet, Vasculitis cutánea, Anomalías urinarias. **En la movilización de células progenitoras de sangre periférica en donantes sanos** La reacción adversa comunicada más frecuentemente fue dolor musculoesquelético transitorio, de leve a moderado. Se ha observado leucocitosis (leucocitos >50 × 10⁹/l) en el 41% de los donantes y trombopenia transitoria (plaquetas < 100 × 10⁹/l) después de la administración de filgrastim y los procesos de aféresis en el 35% de los donantes. Se han comunicado aumentos leves, transitorios de la fosfatasa alcalina, LDH, SGOT y el ácido úrico en donantes sanos tratados con filgrastim, sin secuelas clínicas. Raramente se ha observado exacerbación de la artritis reumatoide. Raramente se han comunicado síntomas sugerentes de una reacción de tipo alérgico. Se ha comunicado dolor de cabeza, atribuido a filgrastim, en los ensayos de PBPC con donantes sanos. Se han descrito casos aislados de ruptura esplénica en donantes sanos que han recibido G-CSF (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Muy frecuentes (> 10%): Cefalea, Leucocitosis, Trombopenia, Dolor musculoesquelético; Frecuentes (1%-10%): Fosfatasa alcalina elevada, LDH elevada; Poco frecuentes (<1%): Reacción alérgica grave, Trastornos esplénicos, SGOT incrementada, Hiperuricemia, Exacerbación de la artritis reumatoide. **En pacientes con neutropenia crónica grave (NCG)** Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento de NEUPOGEN® en los pacientes con NCG ocurren con muy poca frecuencia y tienden a reducirse con el tiempo. Las reacciones adversas más frecuentes atribuibles a NEUPOGEN® son el dolor óseo y el dolor musculoesquelético generalizado. Otras reacciones adversas observadas comprenden el aumento de tamaño del bazo, que generalmente no es progresivo, y la trombopenia. Generalmente en menos del 10% de los pacientes, se ha observado cefalea y diarrea al comienzo de la terapia con NEUPOGEN®. También se ha observado anemia y epistaxis. Asimismo, se han observado aumentos transitorios de tipo asintomático de los niveles séricos del ácido úrico, lactodeshidrogenasa y fosfatasa alcalina. También, se han observado de forma transitoria descensos moderados de glucosa en sangre en situaciones de no ayuno. Otros efectos adversos, posiblemente relacionados con el tratamiento de NEUPOGEN® observados en menos del 2% de los pacientes con NCG, consisten en reacción en el lugar de inyección, cefalea, hepatomegalia, artralgias, alopecia, osteoporosis y erupción. Se ha observado una vasculitis cutánea tras el empleo prolongado de NEUPOGEN® en el 2% de los pacientes con NCG.

Se han descrito muy pocos casos de proteinuria/hematuria. Muy frecuentes (> 10%): Anemia, Esplenomegalia, Descenso de la glucosa, Fosfatasa alcalina elevada, LDH elevada, Hiperuricemia, Dolor musculoesquelético, Epistaxis. Frecuentes (1%-10%): Cefalea, Diarrea, Trombopenia, Hepatomegalia, Osteoporosis, Alopecia, Vasculitis cutánea, Dolor en el lugar de la inyección, Sarpullido. Poco frecuentes (<1%): Trastornos esplénicos, Hematuria, Proteinuria. **En pacientes con VIH** En los ensayos clínicos, los únicos efectos adversos que se consideraron relacionados con la administración de NEUPOGEN® de un modo consistente fueron dolor musculoesquelético, dolor óseo predominantemente de leve a moderado, y mialgias. La incidencia de dichos efectos era similar a la descrita en los pacientes con cáncer. El aumento del tamaño del bazo se estimó relacionado con el tratamiento con NEUPOGEN® en menos del 3% de los pacientes. En todos los casos, se consideró de leve a moderado durante la exploración física y el deslance clínico fue benigno; a ningún paciente se le diagnosticó hiperesplenismo y ninguno tuvo que someterse a una esplenectomía. Como el aumento del tamaño del bazo es frecuente en los pacientes con infección por VIH y la mayoría de los pacientes con SIDA lo presentan en mayor o menor grado, no está clara su relación con el tratamiento con NEUPOGEN®. Muy frecuentes (> 10%): Dolor musculoesquelético. Frecuentes (1%-10%): Trastornos esplénicos. **Sobredosis** El efecto de la sobredosis de NEUPOGEN® no se conoce. La interrupción del tratamiento con NEUPOGEN® se acompaña, habitualmente, de una disminución a la mitad de los neutrófilos circulantes al cabo de 1-2 días y de una normalización al cabo de 1-7 días. **DATOS FARMACÉUTICOS Lista de excipientes** Acetato de sodio, Sorbitol, Polisorbato 80, Agua para inyección. El acetato de sodio se forma durante la valoración del ácido acético glacial con hidróxido de sodio. **Incompatibilidades** NEUPOGEN® no debe diluirse en soluciones salinas. El filgrastim diluido puede adsorberse al vidrio y materiales plásticos. Este medicamento no debe mezclarse con otros productos excepto los mencionados en 6.6 (Instrucciones de uso, manipulación y eliminación). **Periodo de validez** 2 años. La estabilidad química y física de la solución diluida para perfusión ha sido demostrada durante 24 horas almacenada entre 2 y 8°C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser usado inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones de almacenamiento de la solución diluida son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían sobrepasar las 24 horas entre 2 y 8°C, a no ser que la dilución se haya realizado bajo condiciones de asepsia validadas y controladas. **Precauciones especiales de conservación** Conservar entre 2°C y 8°C. La solución diluida de NEUPOGEN® debe almacenarse entre 2 y 8°C. La exposición accidental a temperaturas de congelación no afecta de forma adversa a la estabilidad de NEUPOGEN®. **Naturaleza y contenido del recipiente** Tamaños de envase: NEUPOGEN® 30 MU/1 ml solución inyectable y para perfusión: Envase con 5 viales PVL NEUPOGEN® 30 MU/0,5 ml solución inyectable y para perfusión en jeringas precargadas. Tamaños de envase: NEUPOGEN® 30 MU/0,5 ml: envase con 1 jeringa precargada PVL 60,70€; PVP 93,13€; PVP IVA 96,85€ ó envase con 5 jeringas precargadas PVL 303,51€; PVP 345,37€, PVP IVA 359,18€. NEUPOGEN® 48 MU/0,5 ml: envase con 1 jeringa precargada PVL 101,66€; PVP 143,52€; PVP IVA 149,26€ o envase con 5 jeringas precargadas PVL 508,31€, PVP 550,17€, PVP IVA 572,18€. Los viales son de vidrio tipo I con tapones de goma. Las jeringas precargadas son de vidrio tipo I con una aguja de acero inoxidable incorporada en su extremo. Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases. **Instrucciones de uso, manipulación y eliminación** NEUPOGEN® se puede diluir, si es necesario, en una solución de glucosa al 5%. No se recomienda en ningún caso diluir a concentraciones finales inferiores a 0,2 MU (2 µg) por ml. La solución debe inspeccionarse visualmente antes de usarla. Solamente deben utilizarse soluciones transparentes sin partículas. Si filgrastim se diluye a concentraciones inferiores a 1,5 MU (15 µg) por ml, debe añadirse albúmina sérica humana (ASH) a una concentración final de 2 µg/ml. Ejemplo: si el volumen de inyección final es de 20 ml y la dosis total de filgrastim inferior a 30 MU (300 µg), deben administrarse 0,2 ml de una solución de albúmina humana al 20% (F. Eur.). NEUPOGEN® no contiene conservantes. En vista de un posible

riesgo de contaminación microbiana, las jeringas precargadas de NEUPOGEN® son para uso único. La eliminación de los productos no utilizados o de los envases se establecerá de acuerdo con las exigencias locales. NEUPOGEN®, diluido en una solución de glucosa al 5%, es compatible con el vidrio y diversos plásticos como PVC, poliolefina (copolímero de polipropileno y polietileno) y polipropileno. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Amgen Europe B.V. Minervum 7061, NL-4817 ZK Breda, Holanda. **Condiciones de prescripción y dispensación** “Uso hospitalario” “Con receta médica”. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** Marzo 2004.

DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO: Aranesp 10 microgramos solución inyectable en jeringa precargada. (*También hay disponibles otras presentaciones con 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 150, 300 y 500 mcg*). **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada jeringa precargada contiene 10 microgramos de darbepoetin alfa en 0,4 ml (25 mcg/ml). Darbepoetin alfa se produce por ingeniería genética en células de ovario de Hamster Chino (CHO-K1). Ver excipientes. **FORMA FARMACÉUTICA.** Solución inyectable en jeringa precargada. **DATOS CLÍNICOS Indicaciones Terapéuticas:** Tratamiento de la anemia asociada a la insuficiencia renal crónica en adultos y niños ≥ 11 años. Tratamiento de la anemia en pacientes adultos con tumores no mieloides tratados con quimioterapia. **Posología y forma de administración:** El tratamiento con Aranesp debe iniciarlo un médico con experiencia en las indicaciones arriba mencionadas. Aranesp se presenta listo para su administración en jeringas precargadas. Ver instrucciones de uso, manipulación y desecho. **Tratamiento de la anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica** Aranesp puede administrarse por vía subcutánea o intravenosa. La vía subcutánea es preferible para los pacientes que no están recibiendo hemodiálisis con objeto de evitar la perforación de venas periféricas. El objetivo del tratamiento es aumentar la hemoglobina por encima de los 11 g/dl (6,8 mmol/l). El nivel exacto de la concentración de hemoglobina por encima de estos 11 g/dl (6,8 mmol/l) debe establecerse individualmente para cada paciente. Deben evitarse aumentos de la hemoglobina superiores a los 2,0 g/dl (1,25 mmol/l) en 4 semanas o niveles de hemoglobina superiores a 14 g/dl (8,7 mmol/l). Los ensayos clínicos realizados muestran que las respuestas de los pacientes son variables. No obstante, las recomendaciones posológicas siguientes deberán seguirse inicialmente tanto en adultos como en niños para posteriormente ajustarse según lo indique la clínica. El tratamiento con Aranesp se divide en dos etapas: fase de corrección y fase de mantenimiento. **Fase de corrección** La dosis inicial tanto por vía subcutánea como intravenosa es de 0,45 mcg/kg de peso corporal administrada en una única inyección semanal. Por otra parte, en pacientes no sometidos a diálisis, se puede administrar una dosis inicial de 0,75 mcg/kg como inyección única una vez cada dos semanas por vía subcutánea. Si el aumento de la hemoglobina fuera inadecuado (menos de 1 g/dl (0,6 mmol/l) en 4 semanas) la dosis se aumentará en aproximadamente un 25%. La dosis no se aumentará más frecuentemente de una vez cada 4 semanas. Si el aumento de la hemoglobina fuera superior a 2,5 g/dl (1,6 mmol/l) en 4 semanas, la dosis se reducirá entre un 25 y un 50%, dependiendo de la velocidad de aumento de la hemoglobina. Si la hemoglobina rebasara los 14 g/dl (8,7 mmol/l), se interrumpirá el tratamiento hasta que baje por debajo de 13 g/dl (8,1 mmol/l), y luego se volverá a iniciar el tratamiento a una dosis aproximadamente 25% inferior a la dosis previa. La hemoglobina se medirá cada una o dos semanas hasta que se establezca. Posteriormente la hemoglobina se medirá periódicamente. **Fase de mantenimiento** Durante la fase de mantenimiento, Aranesp se puede administrar como inyección única una vez cada semana o cada 2 semanas. Por otra parte, en pacientes no sometidos a diálisis, una vez los niveles objetivo de hemoglobina se han alcanzado con una pauta de administración de una vez cada 2 semanas, Aranesp puede ser administrado por vía subcutánea una vez al mes utilizando una dosis inicial igual a 2 veces la dosis previa administrada una vez cada 2 semanas. Después, la dosis se titulará según sea necesario para mantener los niveles objetivo de hemoglobina. La concentración exacta de hemoglobina a alcanzar por encima de 11 g/dl (6,8 mmol/l) se establecerá individualmente para cada paciente. Si fuera necesario ajustar la dosis para mantener el nivel deseado de hemoglobina, se recomienda ajustar la dosis en aproximadamente un 25%. Si la hemoglobina rebasara los 14 g/dl (8,7 mmol/l), se interrumpirá el tratamiento hasta que baje por debajo de 13 g/dl (8,1 mmol/l) y posteriormente se volverá a iniciar el tratamiento a una dosis aproximadamente 25% inferior a la dosis previa. Después de un ajuste de la dosis, se monitorizará la hemoglobina cada una o dos semanas. Los cambios de dosis durante la fase de mantenimiento del tratamiento se realizarán dejando intervalos mín-

imos de dos semanas. Cuando se cambie la vía de administración se mantendrá la misma dosis y se controlará la hemoglobina cada una o dos semanas de manera que se puedan hacer los ajustes necesarios de la dosis para mantener el nivel deseado de hemoglobina. La experiencia clínica ha demostrado que los pacientes tratados con r-HuEPO dos o tres veces a la semana pueden pasar a Aranesp una vez a la semana y que los pacientes tratados con r-HuEPO una vez a la semana pueden cambiar a Aranesp cada dos semanas. La dosis inicial de Aranesp (mcg/semana) puede calcularse dividiendo la dosis semanal total de r-HuEPO (IU/semana) por 200. Debido a la variabilidad individual, la dosis se ajustará a la dosis óptima para cada paciente. Cuando se haga la sustitución de r-HuEPO por Aranesp se monitorizará la hemoglobina cada una o dos semanas y se mantendrá la vía de administración.

Tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer Aranesp deberá administrarse por vía subcutánea a pacientes con anemia (por ejemplo, concentración de hemoglobina ≤ 11 g/dl (6,8 mmol/l). El objetivo del tratamiento es incrementar la concentración de hemoglobina por encima de 12 g/dl (7,5 mmol/l) y reducir la necesidad de transfusiones de sangre. La dosis inicial que se recomienda es de 6,75 mcg/kg administrados una vez cada 3 semanas. En el caso de que la respuesta clínica del paciente (fatiga, respuesta de hemoglobina) sea inadecuada después de 9 semanas, puede no ser efectivo continuar el tratamiento. Por otra parte, se pueden administrar dosis de 2,25 mcg/kg de peso corporal una vez a la semana. En los pacientes que reciben Aranesp semanalmente, si el incremento de la hemoglobina no es adecuado (menos de 1 g/dl (0,6 mmol/l) después de 4 semanas) la dosis deberá duplicarse. Si la respuesta de hemoglobina continúa siendo inadecuada después de 4 semanas de haber duplicado la dosis, puede no ser efectivo continuar el tratamiento. El tratamiento con Aranesp se continuará durante aproximadamente 4 semanas después de terminada la quimioterapia. Si la hemoglobina excede de 14 g/dl (8,7 mmol/l), la dosis de darbepoetin alfa se suspenderá hasta que la hemoglobina baje a 13 g/dl (8,1 mmol/l), reanudándose entonces el tratamiento a aproximadamente un 50% por debajo de la dosis anterior.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a darbepoetin alfa, r-HuEPO o a cualquiera de los excipientes. Hipertensión mal controlada. **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** **General** Con objeto de asegurar una eritropoyesis efectiva, se deben determinar los niveles de hierro en todos los pacientes antes y durante el tratamiento, pudiendo ser necesario un tratamiento con suplemento de hierro. La falta de respuesta al tratamiento con Aranesp debe investigarse para conocer sus causas. Deficiencias de hierro, ácido fólico o de vitamina B12 reducen la efectividad de los factores estimuladores de la eritropoyesis y, por lo tanto, deben corregirse. Las infecciones intercurrentes, los episodios inflamatorios o traumáticos, las hemorragias ocultas, la hemólisis, la toxicidad grave por aluminio, las enfermedades hematológicas subyacentes o la fibrosis de médula ósea pueden comprometer también la respuesta eritropoyética. Se considerará la realización de un recuento de reticulocitos como parte de la evaluación. Si se han excluido las causas comunes de falta de respuesta, y el paciente presenta reticulocitopenia, se considerará la realización de un examen de la médula ósea. Si la biopsia de la médula ósea es compatible con la aplasia eritrocítica pura (PRCA), se realizará un test de anticuerpos antieritropoyetina. Se han descrito casos de eritroblastopenia causada por anticuerpos neutralizantes antieritropoyetina, asociados con tratamientos con eritropoyetina. Se ha observado que estos anticuerpos presentan reacciones cruzadas con todas las proteínas eritropoyéticas, por lo que los pacientes en los que se sospeche o se haya confirmado la presencia de anticuerpos neutralizantes contra eritropoyetina no deben ser tratados con darbepoetin alfa. La enfermedad hepática activa fue un criterio de exclusión en todos los estudios de Aranesp, por lo que no se tienen datos de pacientes con la función hepática alterada. Como se cree que el hígado es la principal vía de eliminación de Aranesp y r-HuEPO, Aranesp se administrará con precaución en pacientes con enfermedad hepática. Aranesp debe utilizarse con precaución en los pacientes con anemia de las células falciformes o epilepsia. El uso indebido de Aranesp por personas sanas

puede producir un aumento excesivo del volumen de la masa globular. Ello puede asociarse a complicaciones del sistema cardiovascular que pueden llegar a tener consecuencias fatales.

Pacientes con insuficiencia renal crónica El tratamiento con suplemento de hierro está recomendado para todos los pacientes cuyos niveles de ferritina sérica sean inferiores a 100 mcg/l o cuya saturación de transferrina esté por debajo del 20%. La presión arterial debe controlarse en todos los pacientes, particularmente durante el inicio del tratamiento con Aranesp. Se debe avisar a los pacientes de la importancia de cumplir con el tratamiento antihipertensivo y con las restricciones de la dieta. Si la presión arterial fuera difícil de controlar mediante la implantación de medidas apropiadas, la hemoglobina puede reducirse disminuyendo o interrumpiendo la dosis de Aranesp (ver Posología y forma de administración). En pacientes con insuficiencia renal crónica y evidencia clínica de enfermedad isquémica coronaria o insuficiencia cardíaca congestiva, los niveles de hemoglobina a alcanzar deben establecerse individualmente. En estos pacientes el límite superior a alcanzar debe ser 12 g/dl, a no ser que una sintomatología grave (p. ej. angina) dicte otro valor. Los niveles séricos de potasio deben vigilarse regularmente durante el tratamiento con Aranesp. Se ha descrito elevación de los niveles de potasio en algunos pacientes tratados con Aranesp, aunque no se ha establecido una relación de causalidad. Si se observaran niveles de potasio altos o una elevación de los mismos debería considerarse la suspensión del tratamiento con Aranesp hasta que dichos niveles sean corregidos.

Pacientes con cáncer En pacientes con tumores sólidos o tumores linfoproliferativos, si los valores de hemoglobina superan los 14 g/dl se seguirá el ajuste de dosis descrito en la sección Posología y forma de administración, con objeto de minimizar el riesgo potencial de accidentes tromboembólicos. El recuento de plaquetas y los niveles de hemoglobina también deberán monitorizarse periódicamente. Darbepoetin alfa es un factor de crecimiento que estimula ante todo la producción de los eritrocitos. Al igual que todos los factores de crecimiento, existe la preocupación teórica de que darbepoetin alfa pueda actuar como factor de crecimiento de cualquier tipo de tumor, sobre todo de los mieloides. No obstante, el seguimiento a largo plazo de la progresión del tumor y de la supervivencia en pacientes con cáncer no ha indicado ningún efecto adverso de darbepoetin alfa comparado con placebo.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción: Los resultados clínicos hasta la fecha no indican ninguna interacción de Aranesp con otras sustancias. Sin embargo, existe una interacción potencial con medicamentos que se unen a los glóbulos rojos, por ejemplo ciclosporina y tacrolimus. Si se administra darbepoetin alfa concomitantemente con cualquiera de estos medicamentos, los niveles de éstos en sangre deberán monitorizarse y sus dosis ajustarse a medida que la hemoglobina aumente.

Embarazo y lactancia: No se dispone de datos clínicos sobre la utilización de Aranesp en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario-fetal, el parto o el desarrollo post-parto. Debe tenerse precaución a la hora de recetararlo a mujeres embarazadas. Aranesp no debe administrarse a mujeres en periodo de lactancia debido a la falta de experiencia clínica. En caso de que la administración de Aranesp fuera absolutamente necesaria, se debería interrumpir la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinaria: No se ha observado que Aranesp tenga efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinaria.

Reacciones Adversas: La seguridad de Aranesp se ha evaluado con los datos de una base de datos integrada de aproximadamente 1.800 pacientes con insuficiencia renal crónica tratados durante un periodo de hasta 24 meses y 1.200 pacientes con cáncer tratados hasta 4 meses. **General:** Se han comunicado casos raros de reacciones alérgicas potencialmente graves asociadas con darbepoetin alfa que incluyen erupciones cutáneas y urticaria.

Pacientes con insuficiencia renal crónica: Los datos de ensayos controlados presentados incluyen 1578 pacientes tratados con Aranesp y 591 tratados con r-HuEPO. El porcentaje de pacientes que abandonaron el tratamiento debido a efectos adversos fue del 2% para Aranesp y del 4% para r-HuEPO. Las reacciones adversas atribuibles al tratamiento con Aranesp fueron hipertensión y trombosis de los accesos vascul-

lares. Sin embargo, en la base de datos integrada, ninguno de estos efectos estuvo asociado con un nivel de hemoglobina (< 12 frente a > 12 g/dl) o de la velocidad de aumento de la hemoglobina (< 1, 1 a < 2, 2 a < 3 y ≥ 3 g/dl hemoglobina durante 4 semanas). En los ensayos en los que Aranesp se administraba por vía subcutánea, se comunicó dolor en el lugar de la inyección atribuido al tratamiento. Este dolor se observó con más frecuencia que con r-HuEPO. El dolor era generalmente leve y transitorio y ocurría predominantemente después de la primera inyección. La incidencia de reacciones adversas consideradas relacionadas con el tratamiento con Aranesp en los ensayos clínicos fueron: dolor de cabeza (Sistema Nervioso Central/Sistema Nervioso Periférico), hipertensión (Sistema Cardiovascular), trombosis en los accesos vasculares (desórdenes vasculares) y dolor en el lugar de la inyección. La incidencia de todas estas reacciones adversas fue frecuente (> 1%, ≤ 10%). Las demás reacciones adversas relacionadas con el tratamiento se observaron en un 1% o menos (poco frecuentes o raras), la mayoría fueron de gravedad leve a moderada y compatibles con la comorbilidad esperada en este grupo de pacientes. **Pacientes con cáncer:** En estudios clínicos con Aranesp administrado por vía subcutánea, la incidencia de hipertensión y episodios cardiovasculares fue comparable en los pacientes con cáncer que recibieron placebo, r-HuEPO o Aranesp. Más aún, dichos acontecimientos adversos no se asociaron ni con concentración de hemoglobina (< 13 comparado con > 13 g/dl) ni con un aumento rápido de hemoglobina (> 2,0 g/dl en 4 semanas). Estudios clínicos han mostrado una frecuencia más alta de reacciones tromboembólicas incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar en pacientes con cáncer tratados con Aranesp comparado con los pacientes que recibieron placebo. En general, los acontecimientos adversos comunicados en ensayos clínicos con Aranesp en pacientes con cáncer tratados con quimioterapia concomitante, resultaron consistentes con la enfermedad subyacente y su tratamiento con quimioterapia. La incidencia de reacciones adversas consideradas relacionadas con el tratamiento con Aranesp en los ensayos clínicos controlados fue: artralgia (músculo esquelético), edema periférico (cuerpo/general), dolor en el lugar de la inyección y reacciones tromboembólicas (trastornos vasculares). La incidencia de todas estas reacciones adversas fue frecuente (> 1%, ≤ 10%). El efecto adverso más frecuentemente comunicado (< 5%) considerado relacionado con el tratamiento con Aranesp, fue dolor en el lugar de la inyección. Dichas molestias fueron, en general, leves y de naturaleza pasajera. **Sobredosis:** El margen terapéutico de Aranesp es muy amplio. Incluso a niveles séricos muy elevados, no se han observado síntomas de sobredosis. En caso de policitemia, se debería suspender temporalmente la administración de Aranesp (ver Posología y forma de administración). Si fuera clínicamente necesario, se puede hacer una flebotomía. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes:** Fosfato sódico monobásico, Fosfato sódico dibásico, Cloruro sódico, Polisorbato 80 y Agua para inyectables. **Incompatibilidades:** En ausencia de estudios de incompatibilidad, Aranesp no debe mezclarse o administrarse en perfusión con otros medicamentos. **Periodo de validez:** 2 años. **Precauciones especiales de conservación:** Conservar entre 2°C y 8°C (en nevera). No congelar. Mantener el envase dentro del embalaje exterior para protegerlo de la luz. Para uso ambulatorio, Aranesp puede mantenerse durante un único periodo de hasta siete días a temperatura ambiente (hasta 25°C). **Naturaleza y contenido del recipiente:** Envases con una o cuatro jeringas precargadas conteniendo una solución inyectable de Aranesp 10 mcg en 0,4 ml (25 mcg/ml). Las jeringas pueden ir acondicionadas en blister (envases con 1 ó 4 jeringas) o sin blister (envase con una jeringa). Las jeringas están hechas con vidrio tipo I con agujas de acero inoxidable de calibre 27 G. Posible comercialización solamente de algunos envases. **Instrucciones de uso y manipulación y eliminación:** Aranesp es un producto estéril sin conservantes. No administrar más de una dosis por jeringa. Cualquier resto de producto que quede en la jeringa después de la administración debe desecharse. Antes de la administración, se debe inspeccionar que la solución de Aranesp no contenga partículas visibles. Solamente se inyectarán las soluciones que sean incoloras, límpidas o ligeramente opalescentes. No agitar. Dejar que el vial o la jeringa precargada alcance la temperatura ambiente antes de inyectarlo. Alternar los lugares

de inyección e inyectar lentamente para evitar molestias. Todo producto no usado o material de desecho deberá eliminarse según los requerimientos locales. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Amgen Europe B.V. Minervum 7061, NL-4817 ZK Breda, Holanda **Régimen de prescripción y dispensación** Con receta médica. **Uso hospitalario Presentación y PVP: Envases con 4 jeringas precargadas:** Aranesp® 10 mcg solución inyectable en jeringa precargada, 117,60 € (IVA); Aranesp® 15 mcg solución inyectable en jeringa precargada, 157,23 € (IVA); Aranesp® 20 mcg solución inyectable en jeringa precargada, 194,26 € (IVA); Aranesp® 30 mcg solución inyectable en jeringa precargada, 267,46 € (IVA); Aranesp® 40 mcg solución inyectable en jeringa precargada, 341,29 € (IVA); Aranesp® 50 mcg solución inyectable en jeringa precargada, 414,72 € (IVA); Aranesp® 60 mcg solución inyectable en jeringa precargada, 488,77 € (IVA); Aranesp® 80 mcg solución inyectable en jeringa precargada, 636,39 € (IVA); Aranesp® 100 mcg solución inyectable en jeringa precargada, 783,60 € (IVA); Aranesp® 150 mcg solución inyectable en jeringa precargada, 1.149,88 € (IVA); **Envases con 1 jeringa precargada:** Aranesp® 300 mcg solución inyectable en jeringa precargada, 594,83 € (IVA); Aranesp® 500 mcg solución inyectable en jeringa precargada, 963,93 € (IVA). **Fecha de revisión del texto** 9 Septiembre 2004.

DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO Neulasta 6 mg solución inyectable. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** 6 mg de pegfilgrastim en 0,6 ml de solución inyectable (10 mg/ml*). Pegfilgrastim se produce por tecnología del DNA recombinante en *E. coli* (K12). Ver excipientes. * Referido sólo a proteína. La concentración es de 20 mg/ml incluyendo el PEG. **FORMA FARMACÉUTICA** Solución inyectable. **DATOS CLÍNICOS Indicaciones terapéuticas** Reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes con tumores malignos tratados con quimioterapia citotóxica (con excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos). **Posología y forma de administración** La dosis recomendada de Neulasta son 6 mg (una jeringa precargada) por cada ciclo de quimioterapia, administrado en inyección subcutánea aproximadamente 24 horas después de la quimioterapia citotóxica. No hay datos suficientes para recomendar el uso de Neulasta en niños o adolescentes menores de 18 años. El tratamiento con Neulasta debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en oncología y/o hematología. **Contraindicaciones** Hipersensibilidad a pegfilgrastim, filgrastim, proteínas producidas en *E. coli* o a alguno de los excipientes. **Advertencias y precauciones especiales de empleo** No se ha investigado la seguridad ni la eficacia de Neulasta en pacientes con leucemia aguda por lo que no deberá usarse en estos pacientes tratados con quimioterapia mielosupresora. No se ha investigado la seguridad y eficacia de Neulasta en pacientes tratados con quimioterapia de altas dosis. La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltración pulmonar y deterioro de la función pulmonar, junto con un aumento del recuento de neutrófilos pueden ser los síntomas preliminares del síndrome de distrés respiratorio en el adulto. En estos casos, se deberá suspender la administración de Neulasta, a discreción del médico, y administrar el tratamiento apropiado. Se han descrito casos aislados de ruptura esplénica después de la administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos. Debe considerarse un diagnóstico de ruptura esplénica en los pacientes que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro. El tratamiento con Neulasta solo no evita la trombocitopenia ni la anemia debidas al mantenimiento de las dosis completas de quimioterapia mielosupresora en el esquema prescrito. Se recomienda controlar regularmente las plaquetas y el hematocrito. Neulasta no deberá utilizarse para aumentar las dosis de quimioterapia citotóxica por encima de los regímenes posológicos establecidos. En la literatura hay publicaciones indicando que recuentos elevados de leucocitos son un factor pronóstico desfavorable para los pacientes con anemia de células falciformes. Por tanto, los médicos deben tener precaución durante la administración de Neulasta a pacientes con anemia de células falciformes, debiendo controlarse los parámetros clínicos y de laboratorio y estar alerta sobre la posible asociación de Neulasta con el aumento del tamaño del bazo y una crisis veno-oclusiva. Se han observado recuentos de los glóbulos blancos iguales o superiores a $100 \times 10^9/l$ en menos del 1% de los pacientes tratados con Neulasta. No se han comunicado acontecimientos adversos directamente atribuibles a este grado de leucocitosis. Dichas elevaciones de los glóbulos blancos son pasajeras, normalmente ocurren de 24 a 48 horas después de la administración y son consistentes con los efectos farmacodinámicos de Neulasta. No se ha evaluado adecuadamente la seguridad y eficacia de Neulasta en la movilización de células madre de la sangre en pacientes o donantes sanos. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** Debido a la potencial sensibilidad a la quimioterapia citotóxica de las células mieloides en rápida división, Neulasta debe administrarse aproximadamente 24 horas después de la administración de la quimioterapia citotóxica. En los estudios clínicos Neulasta ha sido administrado de forma segura 14 días antes de la quimioterapia. La administración simultánea de Neulasta con fármacos quimioterápicos no ha sido evaluada en pacientes. En modelos animales la administración simultánea de Neulasta y 5-fluoracilo (5-FU) u otros antimetabolitos ha aumentado la mielotoxicidad. En los estudios clínicos no se ha investigado específicamente las posibles interacciones con otros factores de crecimiento hematopoyéticos o con citocinas. No se ha investigado especí-

ficamente la posibilidad de interacción con el litio, que también estimula la liberación de los neutrófilos. No hay evidencia de que dicha interacción sea nociva. La seguridad y eficacia de Neulasta no han sido evaluadas en pacientes tratados con fármacos quimioterápicos con acción mielosupresora retardada, p. ej. nitrosoureas. No se han realizados estudios específicos de interacción o metabolismo, sin embargo los ensayos clínicos no han indicado ninguna interacción entre Neulasta y cualquier otro medicamento. **Embarazo y lactancia** Se carece de datos adecuados sobre el uso de pegfilgrastim en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad sobre la reproducción. El posible riesgo sobre humanos es desconocido. Neulasta no debe utilizarse durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario. No se dispone de experiencia clínica en mujeres en periodo de lactancia, por lo tanto Neulasta no debe utilizarse durante la lactancia materna. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **Reacciones adversas** En los ensayos clínicos aleatorizados realizados en pacientes con cáncer tratados con Neulasta después de la quimioterapia citotóxica, la mayoría de los acontecimientos adversos observados fueron causados por la propia enfermedad o la quimioterapia citotóxica. La reacción adversa más frecuentemente comunicada relacionada con el medicamento en investigación, fue dolor de huesos (26%). El dolor fue generalmente de leve a moderado, pasajero y en la mayoría de los pacientes se controló con analgésicos comunes. Tanto con Neulasta como con filgrastim (compuesto relacionado con Neulasta) se han descrito reacciones de tipo alérgico incluyendo anafilaxia, erupciones cutáneas, urticaria, angioedema, disnea e hipotensión que han aparecido de forma inicial o en tratamientos posteriores. En algunos casos los síntomas volvieron a manifestarse al repetirse la exposición al fármaco, lo que sugiere una relación causal. Se produjeron elevaciones reversibles de leves a moderadas del ácido úrico, fosfatasa alcalina y lactato deshidrogenasa, no asociadas a efectos clínicos, en el 7%, 10% y 20% respectivamente de los pacientes tratados con Neulasta después de la quimioterapia citotóxica. Se observó náusea en los voluntarios sanos (11%) y en <1% de los pacientes tratados con quimioterapia. Las reacciones adversas muy frecuentes (> 10%) y frecuentes (> 1%, < 10%) en los ensayos clínicos fueron: **Muy frecuentes:** Sistema musculoesquelético: dolor de huesos; **Frecuentes:** Lugar de la inyección: Dolor en el lugar de la inyección; **Cuerpo en general:** dolor en el pecho (no cardíaco) y dolor; **SNC/SNP:** dolor de cabeza; **Sistema musculoesquelético:** artralgia, mialgia, dolor de espalda, de las extremidades, musculoesquelético y dolor de cuello. **Sobredosis** Se carece de experiencia de sobredosis de Neulasta en humanos. **DATOS FARMACÉUTICOS Lista de excipientes:** Acetato sódico*, Sorbitol (E420), polisorbato 20, agua para inyectables. *El acetato sódico se forma en la titulación del ácido acético glacial con hidróxido sódico. **Incompatibilidades** Neulasta es incompatible con soluciones de cloruro sódico. **Periodo de validez** 30 meses. **Precauciones especiales de conservación** Conservar entre 2 °C – 8 °C (en nevera). Neulasta puede dejarse a temperatura ambiente (que no supere los 30 °C) durante un único periodo de hasta 72 horas. Todo el Neulasta que haya permanecido a temperatura ambiente durante más de 72 horas debe desecharse. No congelar. La exposición accidental a temperaturas de congelación durante un único periodo inferior a 24 horas no afecta la estabilidad de Neulasta. Conservar en el embalaje exterior para preservarlo de la luz. **Naturaleza y contenido del recipiente** Jeringa precargada de un solo uso, de vidrio Tipo I con una aguja de acero inoxidable. Cada envase contiene una jeringa precargada. Las jeringas pueden ir acondicionadas en blíster o sin blíster. Posible comercialización solamente de algunos envases. **Instrucciones de uso, manipulación y eliminación** Neulasta es una solución estéril, sin conservantes. Antes de administrar Neulasta comprobar que la solución esté libre de partículas visibles. Solamente deben inyectarse las soluciones que sean transparentes e incoloras. La agitación excesiva puede producir el agregamiento de pegfilgrastim haciéndolo biológicamente inactivo. Dejar que la jeringa precargada alcance la temperatura ambiente antes de inyectarla. La eliminación de los productos no utilizados o de los envases se establecerá de

acuerdo con las exigencias locales. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Holanda **Régimen de prescripción y dispensación** Con receta médica. Uso hospitalario **Presentación y Precios. Envase con 1 jeringa precargada** Neulasta 6 mg solución inyectable, P.V.L. 1028,80 €; P.V.P. 1070,66 €; P.V.P. (IVA) 1113,49 € **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** 1 Julio 2004.