2ª EDICIÓN

MANUAL SEOM DE CUIDADOS CONTINUOS

SEOM
Sociedad Española
de Oncología Médica

Sección SEOM
de Cuidados Continuos

© 2014. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)

Reservados todos los derecho.
Esta publicación no puede ser reproducida o transmitida, total o parcialmente por cualquier medio, electrónico o mecánico, ni por fotocopia, grabación u otro sistema de reproducción de información sin el permiso por escrito de los titulares del Copyright.

ISBN-10.: 84-697-1440-6
ISBN-13.: 978-84-697-1440-9

Maquetación: Gonext Producciones S.L.

Edita: Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)

SEOM
Sociedad Española
de Oncología Médica

Sección SEOM
de Cuidados Continuos

2ª EDICIÓN

MANUAL SEOM DE CUIDADOS CONTINUOS

Gracias a la colaboración de:

GRÜNENTHAL

mundipharma

Otsuka
Otsuka-people creating new products for better health worldwide

ProStrakan
KYOWA KIRIN A member of the Kyowa Hakko Kirin group

COMITÉ EDITORIAL:

Dra. Yolanda Escobar Álvarez
Coordinadora
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Dra. Ana Blasco Cordellat
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica
Consorcio Hospital General Universitario. Valencia

Dr. Javier Espinosa Arranz
Jefe de Sección de Oncología Médica
Hospital General de Ciudad Real

Dr. Ramón de las Peñas Bataller
Jefe de Servicio de Oncología Médica
Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón

Dra. Mª del Mar Muñoz Sánchez
F.E.A. Servicio de Oncología Médica.
Hospital General Virgen de la Luz. Cuenca

Dr. Juan Antonio Virizuela Echaburu
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica
Hospital Regional Virgen Macarena. Sevilla

Dra. Ana Mª Casa Fernandez de Tejerina
Coordinador Hospital de Día Oncohematología Servicio de Oncología Médica
Complejo Hospitalario Virgen del Rocío. Sevilla

Dra. Pilar Lianes Barragán
Jefe de Servicio de Oncología Médica
Hospital de Mataró. Barcelona

Asesor Editorial / Científico:
Dr. Carlos Camps Herrero
Jefe de Servicio de Oncología Médica
Consorcio Hospital General Universitario. Valencia

AUTORES

Dra. Encarnación Adrover Cebrián
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario. Albacete

Dr. Emilio Alba Conejo
Jefe de Servicio. Servicio de Oncología Médica Complejo Hospitalario Regional. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga

Dr. Miguel Ángel Alonso Bermejo
F.E.A. Servicio de Oncología Médica. Complexo Hospitalario de Ourense (CHOU). Ourense

Dr. Juan Victor Apala Zúñiga
M.I.R. IV Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara

Dra. Isabel Aragón Manrique
F.E.A. Servicio de Oncología Médica. Hospital General Juan Ramón Jiménez. Huelva

Dr. Enrique Aranda Aguilar
Jefe de Servicio. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Dr. José Ángel Arranz Arija
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Dr. Ángel Artal Cortés
Jefe de Sección. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Dra. Elvira del Barco Morillo
F.E.A. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca

Dr. Isidoro Carlos Barneto Aranda
F.E.A. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Dr. Francisco Javier Barón Duarte
F.E.A. Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. A Coruña

Dra. Carmen Beato Zambrano
F.E.A. Servicio de Oncología Médica. Hospital NISA Sevilla-Aljarafe. Sevilla

Dr. Jose Manuel Beato Zambrano
Fisioterapeuta. Servicio de Oncología Médica. Hospital NISA Sevilla-Aljarafe. Sevilla

Dra. Ana Blasco Cordellat
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. Consorcio Hospital General Universitario. Valencia

Dra. Cristina Caballero Díaz
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. Consorcio Hospital General Universitario. Valencia

Dra. Lourdes Calera Urquizu
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Dr. Carlos Camps Herrero
Jefe de Servicio. Servicio de Oncología Médica. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Valencia

Dra. Juana María Cano Cano
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. Hospital General de Ciudad Real. Ciudad Real

Dr. Alberto Carmona Bayonas
Director Médico. Servicio de Oncología Médica. Hospital J.M. Morales Meseguer. Murcia

Dr. Javier Cassinello Espinosa
Jefe de Sección. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara

Dra. Beatriz Castelo Fernández
F.E.A. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario la Paz. Madrid

Dr. Edinson Caviedes Sánchez
M.I.R. III Servicio. de Oncología Médica. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara

Dr. Antonio Colmenarejo Rubio
Jefe de Servicio. Servicio de Oncología Médica. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid

Dr. Luis de la Cruz Merino
F.E.A. Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Regional Virgen Macarena. Sevilla

Dª. María Die Trill
Coordinador. Unidad Psiconcología. Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Dra. Leyre Díez Porres
Internista. Unidad de Cuidados Paliativos. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Dra. Olga Donnay Candil
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica.Hospital Universitario de la Princesa. Madrid

Dra. Yolanda Escobar Álvarez
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Dra. Olga Donnay Candil
Médico Adjunto Adjunto. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid

Dr. Javier Espinosa Arranz
Jefe de Sección. Servicio de Oncología Médica. Hospital General de Ciudad Real. Ciudad Real

Dr. Jaime Feliu Batlle
Jefe de Servicio. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario la Paz. Madrid

Dr. Manuel Fernández Bruno
M.I.R. V Servicio de Oncología Médica. Hospital de Mataró. Barcelona

Dra. María José Fernández Cordero
F.E.A. de Oncologia Radioterápica. Servicio de Radioterapia. Hospital General Juan Ramón Jiménez. Huelva

Dra. Mª Nieves Galán Cerrato
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica y Cuidados Paliativos. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

Dra. Rocío Galán Moral
M.I.R III. Servicio de Oncología Médica. Hospital General de Ciudad Real. Ciudad Real

Dra. Pilar García Alfonso
Jefe de Sección. Servicio de Oncología Médica Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Dra. Marian García del Barrio
Colaborador. Departamento de Farmacia Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona

Dr. Jesús García Mata
Jefe de Servicio. Servicio de Oncología Médica. Complexo Hospitalario de Ourense (CHOU). Ourense

Dra. Sandra García Nieto
M.I.R. IV Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario. Albacete

Dra. Mª Pilar Garrido López
Jefe de Sección. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Dr. Ismael Ghanem Cañete
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario la Paz. Madrid

Dra. Alejandra Giménez Ortiz
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari I Politècnic la Fe. Valencia

Dr. Joaquín Gimeno Pelegrín
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

Dr. Roberto Gómez Díaz
F.E.A. Servicio de Oncología Médica. Hospital General de Ciudad Real. Ciudad Real

Dra. Ana María González Ageitos
Médico Adjunto. Sección de Oncología Médica. Hospital Nuestra Señora del Prado. Toledo

Dra. Vega Iranzo González-Cruz
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Valencia

Dra. Begoña Graña Suarez
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario. A Coruña

Dra. Cristina Grávalos Castro
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre

Dr. Alfonso Gúrpide Ayarra
Consultor de Oncología Médica. Servicio de Oncología Médica. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona

Dr. Fernando Henao Carrasco
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Regional Virgen Macarena. Sevilla

Dra. Cristina Hernando Meliá
M.I.R. V Servicio de Oncología Médica. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Valencia

Dra. Ana Herrero Ibáñez
F.E.A. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Dra. Leticia Iglesias Rey
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. Complexo Hospitalario de Ourense (CHOU). Ourense

Dr. Ángel Inoriza Rueda
Médico Adjunto. Servicio de Oncología. Médica Hospital General Juan Ramón Jiménez. Huelva

Dra. Vega Iranzo González-Cruz
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Valencia

Dr. Jerónimo Jiménez Castro
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Dra. Paula Jiménez Fonseca
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

Dª. María Antonia Lacasta Reverte
Psicólogo Clínico. Unidad de Cuidados Paliativos. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Dra. Yolanda Lage Alfranca
M.I.R. V Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid

Dr. Francisco Javier Lavernia Giner
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. Fundación Instituto Valenciano de Oncología. Valencia

Dra. Mª Pilar Lianes Barragán
Jefe de Servicio. Servicio de Oncología Médica Hospital de Mataró. Barcelona

Dra. Rebeca Lozano Mejorada
M.I.R. V Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca

Dra. Montserrat Mangas Izquierdo
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

Dª. Mónica Martí Sastre
Psicooncóloga, Servicio de Oncología Médica. Fundacion Hospital Comarcal D'Inca. Illes Balears

Dra. Purificación Martínez del Prado
Jefe de Servicio. Servicio de Oncología Médica Hospital de Basurto. Bilbao

Dra. Susana Martínez Peralta
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. Hospital de Mataró. Barcelona

Dr. Ignacio Matos García
M.I.R. V Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca

Dra. Mª. José Molina Garrido
Médico Adjunto. Unidad de Oncología Médica. Hospital General Virgen de la Luz. Cuenca

Dra. Rebeca Mondejar Solis
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. Hospital General Virgen de la Luz. Cuenca

Dr. Joaquín Montalar Salcedo
Jefe de Servicio. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari I Politècnic la Fe. Valencia

Dr. Ignacio Moreno Pérez
M.I.R. III Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Regional. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga

Dr. Andrés Jesús Muñoz Martín
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Dra. María del Mar Muñoz Sánchez
F.E.A. Servicio de Oncología Médica. Hospital General Virgen de la Luz. Cuenca

Dra. Berta Mª Obispo Portero
M.I.R. IV Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid

Dra. Mª Eugenia Olmedo García
F.E.A. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Dr. Francisco Javier Pascual López
M.I.R. III Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Regional. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga

Dr. Ramón de las Peñas Bataller
Jefe de Servicio. Servicio de Oncología Médica. Consorcio Hospitalario Provincial. Castellón

Dr. José Luis Pérez Gracia
Consultor. Servicio de Oncología Médica. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona

Dra. Sara Pérez Ramírez
M.I.R. V Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Dr. Pedro Pérez Segura
F.E.A. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid

Dra. Begoña Pérez Valderrama
F.E.A. Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Virgen del Rocío. Sevilla

Dr. Josep Manuel Piera Pibernat
Jefe de Servicio. Servicio de Oncología Médica. Hospital Donostia de San Sebastián. Guipúzcoa

Dra. Mª Dolores Pineda Pineda
F.E.A. Servicio de Oncología Médica. Hospital General de Ciudad Real. Ciudad Real

Dr. Nofre Pons Sureda
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. Fundacion Hospital Comarcal D'Inca. Illes Balears

Dra. María Ramírez Rotger
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari Son Espases de Palma de Mallorca. Illes Balears

Dr. John Hayler Reyes Díaz
MIR Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid

Dr. César A. Rodríguez Sánchez
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Salamanca

Dra. Isabel Ruiz Martín
Médico Adjunto. Sección de Oncología Médica. Hospital Río Carrión. Palencia

Dra. Mª Ángeles Sala González
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. Hospital de Basurto. Bilbao

Dra. Belén Sánchez Gil
F.E.A. Sección de Oncología Médica. Hospital General la Mancha Centro de Alcázar de San Juan. Ciudad Real

Dra. Laura Sande Sardina
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. Hospital de Basurto. Bilbao

Dr. Jaime Sanz-Ortiz
Jefe de Servicio. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

Dr. Alejandro Tres Sánchez
Jefe de Servicio Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario Lozano Bles. Zaragoza

Dr. Albert Tuca Rodríguez
Médico Coordinador. Servicio de Cuidados Paliativos. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona

Dr. Antonio Viana Alonso
Coordinador de Sección de Oncología Médica. Hospital Nuestra Señora del Prado. Toledo

Dr. David Vicente Baz
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Dra. Yolanda Vidal Insua
F.E.A. Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. A Coruña

Dra. Yolanda Vilches Aguirre
Médico Adjunto. Unidad de Cuidados Paliativos. Hospital Universitario la Paz. Madrid

Dr. Jose Carlos Villa Guzmán
F.E.A. Oncología Médica. Servicio de Oncología Médica. Hospital General de Ciudad Real. Ciudad Real

Dr. Juan Antonio Virizuela Echaburu
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Regional Virgen Macarena. Sevilla

ÍNDICE

17 INTRODUCCIÓN

CONCEPTOS

21 **LOS CUIDADOS CONTINUOS (TERAPIA DE SOPORTE Y CUIDADOS PALIATIVOS)**
Dra. Ana Blasco Cordellat. Consorcio Hospital General Universitario. Valencia.

33 **CONCEPTO DE CALIDAD DE VIDA. MÉTODOS DE EVALUACIÓN ÚTILES Y DE FÁCIL APLICABILIDAD CLÍNICA**
Dr. César A. Rodríguez Sánchez Hospital Universitario. Salamanca.

43 **DOCENCIA EN CUIDADOS CONTINUOS**
Dr. Carlos Camps Herrero Consorcio Hospital General Universitario. Valencia.

57 **OBJETIVOS Y PLANIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN EN CUIDADOS PALIATIVOS**
Dr. Javier Espinosa Arranz. Hospital General de Ciudad Real.

ÁREA DE CUIDADOS CONTÍNUOS

65 **TERAPIAS PALIATIVAS ESPECÍFICAS EN ONCOLOGÍA**
Dra. Pilar García Alfonso Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

73 **EMESIS EN ONCOLOGÍA**
Dr. Enrique Aranda Aguilar. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

85 **OTRAS COMPLICACIONES DIGESTIVAS**
Dr. Jaime Feliu Batlle Hospital Universitario la Paz. Madrid.

95 **ASTENIA: PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO**
Dr. Francisco Javier Lavernia Giner. Fundación Instituto Valenciano de Oncología (IVO). Valencia.

105 **ANEMIA: PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO**
Dra. Mª Dolores Pineda Pineda Hospital General de Ciudad Real.

119 **ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN MANEJO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA Y TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA**
Dr. Andrés Jesús Muñoz Martín. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

133 **SÍNDROME FEBRIL EN ONCOLOGÍA**
Dra. Elvira del Barco Morillo Hospital Universitario. Salamanca.

151 **MANEJO DE LA TOXICIDAD NEUROLÓGICA**
Dr. Ramón de las Peñas Bataller, Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón.

163 **TOXICIDAD RENAL Y VESICAL**
Dr. Josep Manuel Piera Pibernat, Hospital Donostia. San Sebastián.

173 **TOXICIDAD CARDIACA Y PULMONAR EN LARGOS SUPERVIVIENTES DE CÁNCER**
Dr. Jesús García-Mata. Complexo Hospitalario de Ourense.

181 **DISFUNCIÓN GONADAL Y VIDA SEXUAL EN PACIENTES ONCOLÓGICOS**
Dr. Pedro Pérez Segura. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid

193 **TOXICIDAD CUTÁNEA, ALOPECIA Y ÓRGANOS DE LOS SENTIDOS**
Dra. Encarna Adrover Cebrián
Complejo Hospitalario Universitario. Albacete

203 **TOXIDAD DE LOS NUEVOS AGENTES BIOLÓGICOS DIANA - ESPECÍFICOS**
Dra. Cristina Caballero.
Consorcio Hospital General Universitario. Valencia

231 **METÁSTASIS ÓSEAS. TRATAMIENTO MULTIDICISCIPLINAR**
Dr. José Ángel Arranz Arija
Hospital General Universitario Gregorio Marañón

241 **DERRAME PLEURAL, ASCITIS Y DERRAME PERICÁRDICO**
Dr. Francisco Javier Barón Duarte
Complejo Hospitalario Universitario. Santiago de Compostela

251 **SÍNDROME DE VENA CAVA SUPERIOR**
Dra. Purificación Martínez del Prado.
Hospital de Basurto. Vizcaya

261 **MANEJO DEL ENFERMO CON COMORBILIDADES**
Dra. Pilar Garrido López
Hospital Ramón y Cajal. Madrid

269 **ATENCIÓN AL ANCIANO ONCOLÓGICO**
Dra. Mª del Mar Muñoz Sánchez
Hospital General Virgen de la Luz. Cuenca

277 **CUIDADOS CONTÍNUOS EN LARGOS SUPERVIVIENTES**
Dr. Emilio Alba Conejo
Hospital Virgen de la Victoria. Málaga

287 **MANEJO DE METÁSTASIS CEREBRALES**
Dr. Antonio Viana Alonso
Hospital Nuestra Señora del Prado, Talavera de la Reina, Toledo

295 **SÍNDROME DE COMPRESIÓN MEDULAR**
Dr. Ángel Artal Cortes.
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

305 **LINFEDEMA EN EL LARGO SUPERVIVIENTE DE CÁNCER**
Dra. Carmen Beato Zambrano
Hospital Regional Virgen Macarena. Sevilla

315 **URGENCIAS METABÓLICAS EN ONCOLOGÍA**
Dr. Fernando Henao Carrasco
Hospital Regional Virgen Macarena. Sevilla

325 **EXTRAVASACIONES Y TOXICIDAD VASCULAR. ACCESOS VENOSOS**
Dr. Alfonso Gúrpide Arraya
Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona

333 **OSTOMÍAS**
Dr. Antonio Colmenarejo Rubio
Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid

351 **NUTRICIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER**
Dr. Juan Antonio Virizuela Echaburu.
Hospital Regional Virgen Macarena. Sevilla

363 **DETERIORO COGNITIVO Y ALTERACIONES DEL SUEÑO EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO**
Dr. Alejandro Tres Sánchez
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

375 **DOLOR: DEFINICIÓN, TIPOS PATOGÉNICOS, ETIOLOGÍA Y EVALUACIÓN DEL DOLOR**
Dr. Javier Cassinello Espinosa
Hospital Universitario de Guadalajara

385 **TRATAMIENTO DEL DOLOR**
Dra. Yolanda Escobar Álvarez
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

CUIDADOS DEL FINAL DE LA VIDA

399 **EL FINAL DE LA VIDA. SÍNTOMAS Y COMPLICACIONES MÁS COMUNES**
Dr. Nofre Pons Sureda.
Fundacion Hospital Comarcal de Inca.
Islas Baleares

409 **TRATAMIENTO DE SÍNTOMAS REFRACTARIOS EN EL FINAL DE LA VIDA. SEDACIÓN PALIATIVA Y TERMINAL, SUS INDICACIONES Y CONSIDERACIONES ÉTICAS**
Dr. Albert Tuca Rodríguez
Instituto de Enfermedades Hematológicas y Oncológicas. Hospital Clínico de Barcelona.

417 **CUIDADOS Y TRATAMIENTO DURANTE LA AGONÍA**
Dra. Yolanda Vilches Aguirre.
Hospital Universitario la Paz. Madrid

ÁREA DE HABILIDADES

433 **COMUNICACIÓN E INFORMACIÓN. APOYO PSICOEMOCIONAL**
Dr. Angel Inoriza Rueda
Hospital General Juan Ramón Jiménez. Huelva

443 **LA FAMILIA COMO DADORA Y RECEPTORA DE CUIDADOS**
Dra. Olga Donnay Candil.
Hospital Universitario de la Princesa. Madrid

451 **EL PROCESO DE DUELO DURANTE Y DESPUÉS DEL PROCESO ONCOLÓGICO: UNA ACTUALIZACIÓN**
Dª. María Die Trill.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

461 **PREVENCIÓN DEL ESTRÉS PROFESIONAL**
Dra. Cristina Grávalos Castro
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

473 **BIOÉTICA EN CUIDADOS CONTINUOS**
Dr. Joaquín Montalar Salcedo
Hospital Universitari I Politècnic la Fe. Valencia

489 **MEDICINA INTEGRATIVA EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO**
Dra. Pilar Lianes Barragán
Hospital de Mataró. Barcelona

APÉNDICE

501 **EL HUMOR COMO VALOR TERAPÉUTICO**
Dr. Jaime Sanz-Ortiz
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

PRÓLOGO

El incremento de la población, el envejecimiento y los hábitos de vida explican en gran parte que la incidencia de cáncer aumente año tras año. Afortunadamente las tasas de mortalidad disminuyen en la mayoría de tumores gracias a la prevención y a los avances en el diagnóstico y en el tratamiento.

En este contexto, el cuidado del paciente con cáncer está sufriendo grandes cambios y somos conocedores de que tanto ellos como sus familiares tienen unas necesidades físicas y psicológicas cada vez más complejas que exigen ser abordadas adecuadamente. Por ello, los cuidados continuos y el tratamiento de soporte -que abarcan desde el momento del diagnóstico hasta la etapa final de la vida- forman parte de nuestro quehacer cotidiano.

La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), consciente del compromiso que esto representa, se implica activamente velando por ofrecer a sus socios formación continuada que favorezca una atención integral e individualizada a todos los pacientes con cáncer.

Fruto de ello es esta segunda edición del Manual SEOM de Cuidados Continuos que recoge a lo largo de 43 capítulos el manejo de los síntomas más habituales pero también los cuidados al final de la vida y una serie de capítulos sobre aspectos tan diversos como la importancia de la comunicación, la bioética en cuidados continuos, la prevención del estrés laboral, la medicina integrativa o el valor terapéutico del humor.

Este segundo Manual SEOM de Cuidados Continuos no hubiera sido posible sin la inestimable colaboración y el trabajo de la Sección SEOM de Cuidados Continuos y los 98 autores - todo ellos profesionales de reconocido prestigio- que a través de sus páginas hacen un repaso exhaustivo pero eminentemente práctico de los diferentes ámbitos que se engloban dentro del Cuidados Continuos. El resultado es un Manual que sin duda será de gran ayuda para los médicos que en su día se enfrentan a estas situaciones y que servirá como referencia para nuestra práctica asistencial.

Gracias a todos los autores, a la coordinadora del Manual, Dra. Yolanda Escobar y a todo el Comité editorial por el excelente trabajo realizado.

Dra. Pilar Garrido
Presidente SEOM 2013-2015

Dr. Juan Jesús Cruz
Presidente SEOM 2011-2013

INTRODUCCIÓN

Dra. Yolanda Escobar Álvarez
Coordinadora de la 2ª Edición del Manual SEOM de Cuidados Continuos

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

El cisplatino fue aprobado para su uso en el cáncer de testículo y ovario por la FDA en 1978. Por esas fechas yo estaba estudiando la carrera de Medicina, de forma que, cuando me incorporé como MIR, el producto era una novedad en España; por supuesto, no existían gran parte de los actuales citostáticos y de los fármacos biológicos no se había oído hablar. La especialidad era joven, los médicos residentes de Oncología Médica éramos pocos y la tarea por hacer, enorme. Desde el principio fui consciente de que los fármacos eran eficaces para el tratamiento de muchos tumores (el binomio cisplatino-cáncer de testículo era extraordinario por sus resultados) pero sucedían cosas que, claramente, se nos escapaban de las manos.

Las nauseas y vómitos del propio cisplatino ocurrían muchas veces en la propia sala de tratamiento, de forma incesante y violenta, produciendo en los pacientes un inevitable rechazo a la quimioterapia. Para controlar esa emesis usábamos dosis altas de metoclopramida que, en ocasiones, producían unas disquinesias musculares muy molestas.

Por supuesto, se respetaba la pauta de pre y posthidratación pero ¡qué poco sabíamos de los mecanismos de la nefrotoxicidad y qué ajenos vivíamos al mundo hidroelectrolítico!

La mielotoxicidad de la quimioterapia nos preocupaba, y mucho, pero no se habían sintetizado los factores estimulantes de colonias de granulocitos, de forma que la profilaxis de la neutropenia no era factible y creo que, en muchas ocasiones, eso limitaba las dosis que utilizábamos. Por supuesto, las trasfusiones ya se usaban pero los años 80 coincidieron con la aparición del SIDA y los casos de contagio a través de sangre y hemoderivados. Los análogos de la eritropoyetina aún no existían.

Y luego estaba el dolor de los pacientes oncológicos, al que hacíamos poco caso. No preguntábamos sistemáticamente por él, no lo evaluábamos y, realmente, no usábamos opioides, o apenas, para tratarlo.

Los pacientes asumían los síntomas y las complicaciones como un peaje inevitable y nosotros hacíamos lo mismo. Pero eso es el pasado.

Ahora, cuando contemplo la cantidad y variedad de fármacos y técnicas que se han desarrollado desde entonces, tanto para el tratamiento específico como para el control de los síntomas y complicaciones de la enfermedad y su tratamiento, me parece que hemos dado pasos de gigante en nuestra especialidad.

Por supuesto, se curan más pacientes, se cronifican muchos tumores y las fases avanzadas de la enfermedad también se controlan mejor y durante más tiempo pero la emesis, la mielotoxicidad, la nefrotoxicidad, el dolor y tantos otros problemas vinculados al cáncer siguen ahí, mezclados con las nuevas toxicidades causadas por los fármacos de últimas generaciones, las cuales aún estamos empezando a conocer y manejar.

Afortunadamente, los conceptos de soporte y cuidados continuos han calado en nosotros y, mediante un gran esfuerzo de formación y un evidente incremento de la complejidad de nuestra asistencia clínica, los oncólogos estamos, en el presente, en condiciones de prestar a nuestros pacientes un servicio integral que atienda al mejor manejo de su enfermedad tumoral y también al mejor control de esa constelación de síntomas y complicaciones que siempre empeoran la calida de su vida y, muchas veces, acortan sus duración.

El mejor conocimiento de la fisiopatología de los procesos clínicos, el extraordinario desarrollo de fármacos para el tratamiento de soporte por parte de la industria farmacéutica y su rápida asimilación en el contexto oncológico han permitido que, en la actualidad, estemos en condiciones de controlar gran parte de esas situaciones.

La SEOM, a través de la sección de Cuidados Continuos, es un referente permanente de interés y trabajo en esta dirección y la segunda edición del Manual de Cuidados Continuos que tienes en las manos, un ejemplo palpable de ello.

Al leerlo comprobarás que se han abordado todos los temas relevantes y se han actualizado de una forma didáctica y atractiva para los lectores.

Como coordinadora del Manual quiero agradecer el gran trabajo que han hecho autores y correctores, la ayuda inestimable del personal de SEOM, la generosa colaboración de Grünenthal, Mundipharma, Prostrakan y Otsuka y, por supuesto, tu interés al consultarlo.

Espero y deseo que el contenido de este libro te sirva de ayuda y dentro de unos años asistas a su tercera edición, a la que se habrán incorporado los conocimientos que, a día de hoy, son futuro. Tu futuro.

CONCEPTOS

LOS CUIDADOS CONTINUOS. TERAPIA DE SOPORTE Y CUIDADOS PALIATIVOS

Dra. Ana Blasco Cordellat
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica
Hospital General Universitario de Valencia

Dra. Cristina Caballero Díaz
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica
Hospital General Universitario de Valencia

Dr. Carlos Camps Herrero
Jefe de Servicio de Oncología Médica
Hospital General Universitario de Valencia

El cáncer es un problema sanitario de primera magnitud a nivel mundial, debido a su elevada incidencia y mortalidad. El mayor conocimiento de los mecanismos de la carcinogénesis -con importantes avances en la investigación básica y aplicada- asociado a la aparición de tratamientos con mayor especificidad y eficacia han producido una mejoría en el pronóstico de los pacientes con cáncer y un aumento de su supervivencia. En los países desarrollados, la mortalidad por cáncer está disminuyendo a un ritmo de un 0.7% anual. En 2012 se registraron 215.534 casos nuevos de cáncer en España (2/3 partes en >65 años), con un riesgo de presentarlo antes de los 75 años del 25.1%; la predicción para 2015 es de 227.076 casos, con un incremento a expensas de la población > 65 años. Con respecto a la mortalidad, el número de muertes en 2012 fue de 102.762 (3/4 partes en >65 años), con un riesgo de fallecer por cáncer antes de los 75 años del 10.2%. [1,2].

Las estimaciones de la OMS indican que cerca de 20 millones de personas padecerán cáncer en 2020 y fallecerán debido a la enfermedad unos 12 millones, los cuales precisarán tratamientos paliativos durante la evolución de su enfermedad hasta la muerte. Estos datos muestra la relevancia que tiene en la actividad cotidiana de los oncólogos conocer no sólo las actuaciones terapéuticas encaminadas al control de los procesos tumorales sino también aquellas otras que intentan mejorar el estado general, incluyendo el control de la toxicidad y los efectos secundarios del tratamiento antitumoral, pautas y consejos dietéticos, prevención y tratamiento de las infecciones, medidas de soporte hematológico, rehabilitación en todos sus aspectos, apoyo psicológico, social y espiritual y la resolución de las urgencias oncológicas.

La visión del cáncer como una enfermedad sistémica, heterogénea y de una elevada complejidad ha llevado a una toma de conciencia acerca de que los pacientes deben recibir una atención oncológica de calidad proporcionada por equipos multidisciplinares altamente cualificados, [3,4] siendo el miembro principal de este equipo el oncólogo médico, capaz de ofrecer un enfoque integral que acerque la investigación clínica y traslacional al área de los cuidados más básicos [5]. Esta atención integral debe cubrir todas las fases de la enfermedad, desde la prevención y el diagnóstico hasta los cuidados paliativos del enfermo en fase avanzada y el manejo del final de la vida.

LOS CUIDADOS CONTINUOS

El compromiso de la oncología médica de intentar curar al paciente, no debe excluir el "cuidarlo" durante el curso de su enfermedad. Los avances producidos en la última década han puesto a nuestra disposición un amplio arsenal de medios técnicos y científicos, incluso para las fases más avanzadas de la enfermedad; pese a estos esfuerzos, un porcentaje importante de pacientes no se curarán y morirán por la enfermedad; aunque apliquemos múltiples líneas de tratamiento, algunas de ellas con el único objetivo de mejorar la calidad de vida, los pacientes irán deteriorándose conforme avance la enfermedad, a lo que se sumarán los efectos derivados de los tratamientos. La especialización cada vez mayor de la oncología puede llevarnos a considerar que esta faceta de cuidar debe relegarse a un segundo plano, quedando como opción cuando han fracaso los tratamientos mal llamados "activos". Este planteamiento puede suponer una ruptura en la línea asistencial, al pasar de "curar" a "cuidar o paliar", asumiendo esta situación como una derrota, tanto el paciente como el oncólogo.

En la práctica clínica es difícil plantear la atención al paciente como una ruptura, pues los efectos secundarios de los tratamientos y el deterioro clínico van apareciendo de forma progresiva; de ahí que se superpongan los tratamientos específicos con los tratamientos de soporte o de control sintomático, formando parte de un todo "continuo". De esta forma, desde la Oncología Médica, surgió el concepto de "cuidados continuos".

En 1998, desde la American Society of Clinical Oncology (ASCO) se subrayó la necesidad de que el oncólogo fuera responsable del "cuidado continuo" de sus pacientes, a lo largo del curso de la enfermedad [6]. En esta misma línea, Catane y Cherny lideraron una serie de iniciativas para facilitar la integración de los cuidados paliativos en la oncología médica [7,8]; así, en 1999, desde el seno de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) y liderado por Catane, se constituye el Palliative Care Workig Group, cuyo principal objetivo es sentar las bases del cuidado integral del paciente oncológico [7].

Siguiendo este modelo de atención continuada al enfermo oncológico, en el año 2000 la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) creó el Grupo de Cuidados Paliativos, cuyos objetivos eran analizar la actividad paliativa de los servicios de oncología médica, planificar, desarrollar y potenciar los cuidados continuos dentro de la práctica clínica habitual; este grupo se transformaría, en 2003, en la actual Sección de Cuidados Continuos, dedicada a establecer directrices para mejorar los cuidados de soporte y paliativos que se ofrecen en y desde la oncología médica, colaborando estrechamente con los diferentes profesionales implicados en la mejora de la calidad de vida de los pacientes con cáncer. [9,10]

Entendemos por cuidados continuos la atención a la persona enferma en su realidad total: biológica, psicológica, familiar, laboral y social mediante un manejo integral, atendiendo a las necesidades de cada una de las fases de la enfermedad (figura 1), sin que se produzca una ruptura en la atención del paciente y aplicando, en función de las necesidades, tratamientos de soporte, control sintomático y cuidados paliativos y atendiendo tanto al paciente como a los familiares en la etapa final de la vida (figura 2).

Las distintas etapas de la evolución de la enfermedad se deben entender como una continuidad, con posibilidades de retorno a fases previas, lo que hace que los pacientes puedan recibir, en función de sus necesidades, un tipo u otro de atención e, incluso, en un mismo momento se puedan solapar varios tipos de atención. Debemos tener siempre presente que los tratamientos curativos y sintomáticos no son excluyentes, de ahí la necesidad de plantear los cuidados del paciente con cáncer como un modelo de atención continuada.

Los cuidados continuos están dirigidos a disminuir los síntomas de la enfermedad, proporcionar un apoyo psicosocial y prestar ayuda en la toma de decisiones respecto al tratamiento. Entre otros beneficios, los cuidados continuos permiten un adecuado control del dolor, la ansiedad y la pérdida de apetito. Este modelo de atención debe ser supervisado y coordinado por el oncólogo, en estrecha relación con un equipo multidisciplinar del que formarían parte: enfermería, psicólogos, equipos de atención domiciliaria y cuidados paliativos, trabajadores sociales y equipos de Atención Primaria [5]. El oncólogo tiene un papel fundamental de comunicación, participación, información y atención compartida con Atención Primaria y el resto del equipo.

Hoy en día no hay dudas sobre la superioridad en muchos pacientes con enfermedad avanzada del tratamiento oncológico activo (quimioterapia, inmunoterapia, fármacos antidiana...) respecto al mejor tratamiento de soporte pero también se ha demostrado que la atención continuada aporta al enfermo un aumento de su calidad de vida, además de influir en el aumento de la supervivencia. En el estudio de Temel, publicado en 2010, se comprobó que los pacientes que recibían cuidados continuos tenían una mejor calidad de vida, con una menor incidencia de depresión (casi un 50% menos) que los pacientes que no los recibían [11]; además, los pacientes vivían más tiempo y un porcentaje menor de ellos precisaban cuidados muy intensivos en las fases más avanzadas de la enfermedad, como quimioterapia, hospitalizaciones o visitas a urgencias.

Por tanto, los cuidados continuos deben ser aplicables a lo largo de todo el proceso evolutivo, empleando los recursos adecuados en función de las necesidades del paciente en cada momento. La continuidad de los cuidados durante el transcurso de la enfermedad y en todos los ámbitos del sistema sanitario es una necesidad básica tanto para el paciente con cáncer como para sus cuidadores [12].

LOS CUIDADOS DE SOPORTE

Entendemos por cuidados de soporte aquellos que previenen y abordan los efectos adversos producidos por los tratamientos oncológicos, los cuales comprenden desde síntomas físicos y psicosociales hasta los efectos secundarios tardíos de los tratamientos. Esta definición es acorde con la de la MASCC (Multinational Association os Supportive Care in Cancer), organización internacional multidisciplinar fundada en 1990 en la que participan expertos de mas de 60 países de los 5 continentes dedicados a la investigación y educación en todas las áreas del tratamiento de soporte del paciente oncológico [13]. Muchos de los avances que se han producido en el tratamiento del cáncer en las últimas dos décadas han sido posibles gracias a las avances en los tratamientos de soporte.

Así, los objetivos de los cuidados de soporte que plantea la MASCC son:

- Aliviar los síntomas y las complicaciones del cáncer.
- Reducir o prevenir las toxicidades de los tratamientos.
- Ofrecer información a los pacientes sobre su enfermedad y su pronóstico.
- Mejorar la tolerancia y aumentar el beneficio de los tratamientos activos.
- Facilitar el acceso al apoyo psicológico a los pacientes y sus familiares.
- Ayudar a los supervivientes con problemas psicológicos o de reinserción socio- laboral

El campo de acción de los cuidados de soporte es muy amplio, por lo que existen múltiples posibilidades para la investigación y la mejora continua en forma de:

- Prevención y tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia.
  Manejo de la mucositis.
- Manejo y control de efectos secundarios de los agentes orales contra el cáncer.
- Toxicidad cutánea, especialmente centrada en los fármacos inhibidores de la tirosinkinasa.
- Toxicidad hematológica, con especial atención a la neutropenia.
  Manejo del dolor.

Desarrollo de nuevas herramientas telemáticas y aplicaciones informáticas para autoevaluación de la toxicidad por quimioterapia.

Aunque el concepto de tratamiento de soporte se solapa con otros tipos de tratamiento (tratamientos paliativos), cada vez hay un mayor acuerdo en diferenciar ambos conceptos, quedando los cuidados de soporte como aquellos tratamientos de apoyo que se proporcionan a los pacientes que están recibiendo terapias antineoplásicas [14]

LOS CUIDADOS PALIATIVOS

Un porcentaje considerable de pacientes evolucionará desfavorablemente pese a los tratamientos aplicados y sus necesidades en la fase avanzada y terminal serán distintas. Las prioridades de los pacientes en fases avanzadas de la enfermedad son: el alivio de los síntomas, evitar la prolongación inapropiada de su situación, tener sensación de control en la toma de decisiones, no ser una carga y estrechar los lazos con sus seres queridos [15].

La mejora de la atención a los enfermos en fase avanzada y terminal es uno de los retos planteados en todos los sistemas sanitarios. La Estrategia en Cáncer del SNS (EC-SNS) contempla, dentro de sus objetivos, que "en los pacientes en situación avanzada y terminal de cáncer se realizará una valoración de las necesidades del paciente y su familia, estableciéndose un plan interdisciplinar de cuidados paliativos en cualquier nivel asistencial" [16].

Los cuidados paliativos ofrecen una atención integral al paciente con enfermedad avanzada o terminal y a sus familiares, entendiéndola como el cuidado total y activo cuando la enfermedad no responde a los tratamientos curativos [14]. La OMS aceptó en 1990 [17] la definición de cuidados paliativos propuesta por la EAPC (Asociación Europea de Cuidados Paliativos) [18], modificándola en 2002 para establecer que "los cuidados paliativos son un enfoque que mejora la calidad de vida de los pacientes y familias que afrontan los problemas de una enfermedad con compromiso vital, a través de la prevención y el alivio del sufrimiento mediante una identificación precoz y una esmerada valoración y tratamiento del dolor y de otros problemas físicos, psicosociales y espirituales" [19].

Los principios sobre los que se fundamentan los cuidados paliativos son [20]:

- Alivio del dolor y otros síntomas prevalentes, con especial atención a las necesidades emocionales, sociales y espirituales, así como a los aspectos prácticos del cuidado de enfermos y familiares.
- Información, comunicación y apoyo emocional, permitiendo al paciente expresarse y decidir sobre las actuaciones a realizar, dándole en todo momento respuestas claras y honestas.
- Considerar la muerte como un proceso normal, sin acelerarla ni retrasarla.
- Ofrecer un sistema de soporte para ayudar a los pacientes a vivir tan activamente como les sea posible hasta la muerte.
- Ayudar a las familias a adaptarse a la enfermedad y al duelo.
- Mejorar la calidad de vida.
- Aplicar estos cuidados de forma precoz en el curso de la enfermedad, junto con otros tratamientos que puedan prolongar la vida o mejorar su calidad.
- Asegurar la continuidad asistencial a lo largo de la evolución, estableciendo mecanismos de coordinación entre todos los niveles y recursos implicados.

Los cuidados paliativos deben de ser interdisciplinares en su enfoque e incluyen al paciente, la familia y su entorno. Ofrecen lo más básico del concepto de cuidar, cubriendo las necesidades del paciente con independencia de dónde esté siendo atendido, ya sea en casa o en el hospital; su objetivo principal es proporcionar la mejor calidad de vida posible hasta el final [14].

Para poder aplicar estos cuidados en la forma y momento adecuados tenemos que reconocer cada una de las fases por las que pasa un paciente oncológico (figura 1) y, especialmente, el hecho de que la enfermedad metastásica avanzada no es sinónimo de enfermedad terminal. De ahí que, en 1993, desde la OMS se considere en fase terminal al "paciente con enfermedad muy avanzada, activa, en progresión y con un pronóstico vital limitado" [21], enumerando los criterios clínicos que la caracterizan:

- Presencia de una enfermedad avanzada, progresiva e incurable.
- Ausencia de posibilidades de respuesta a tratamientos activos específicos para su enfermedad.
- Numerosos problemas o síntomas intensos, múltiples, multifactoriales y cambiantes.
- Gran impacto emocional en paciente, familia y equipo terapéutico, muy relacionado con la presencia, explícita a no, de la muerte.
- Pronóstico vital limitado (inferior a 6 meses +/- 3).

Esta situación debe ser asumida por profesionales cualificados con experiencia asistencial actualizada y se recomienda que sea el oncólogo responsable del paciente el que tome la decisión de su necesidad de cuidados paliativos, la cual quedará sujeta a un ulterior revisión en función de los cambios que puedan producirse en la evolución del paciente. Mediante este

modelo de asistencia continuada se previenen errores, especialmente en la fase avanzada de la enfermedad, se evita el sufrimiento innecesario de los pacientes, y se asegura el respeto a sus decisiones. La estrategia terapéutica en esta fase debe centrarse en el bienestar del paciente, limitando la realización de pruebas diagnósticas y de tratamientos que no le aporten beneficios concretos .

Las necesidades de los pacientes terminales van más allá de los problemas médicos, siendo necesario un abordaje multidisciplinar centrado en el paciente y en su familia y focalizado en el control de los síntomas, la información y la comunicación; esto hace que los cuidados paliativos deban integrarse en todos los ámbitos del sistema sanitario: hospital, Atención Primaria, hospitalización domiciliaria, urgencias, residencias y servicios ambulatorios, mediante equipos con una formación adecuada y una acreditación. [22] (Figura 3)

Dentro del objetivo planteado desde la Sociedad Europea de Oncología Médica de ofrecer una atención continuada e integrada al paciente con cáncer, se creó en 2003 el programa de acreditación de Centros Integrados de Oncología y Cuidados Paliativos, por el que se reconoce la excelencia en el cuidado del paciente oncológico y un alto nivel de integración entre la oncología médica y los cuidados paliativos.

Los objetivos de este programa son:

- Promover la integración de los cuidados paliativos en las guías de cuidados de los pacientes oncológicos.
- Alentar la formación en cuidados paliativos de los oncólogos médicos, así como de otros profesionales de la salud.
- Ampliar la cooperación entre la ESMO y otras organizaciones médicas, así como con otras organizaciones a nivel mundial que apoyen el desarrollo de los cuidados paliativos.

Los criterios para la obtención de la acreditación están basados en las recomendaciones de las directrices de la OMS para la provisión de cuidados paliativos en los pacientes con cáncer [23]; el plan de acreditación recoge 13 criterios básicos de selección, que reflejan los problemas de integración (criterios 1-2), acreditación (criterios 3-4), servicio de provisión (del 5-11), investigación (crédito 12) y educación (crédito13). Son los siguientes:

1. El centro debe disponer de servicio de oncología médica y servicios clínicos de cuidados paliativos, estrechamente relacionados entre sí para poder ofrecer una asistencia integral a los pacientes, que incluya:

   - "Screening" que permita identificar a los pacientes que precisen cuidados paliativos.
   - Disponibilidad en "tiempo real" de intervenciones de carácter paliativo en la actividad asistencial diaria.
   - Disponibilidad de cuidados oncológicos para todos los pacientes de cáncer que están en cuidados paliativos.

El centro se compromete a mantener la filosofía de los cuidados continuos y del "no abandono" de los pacientes a través de un programa continuado paliativo y de soporte, de forma que aquellos pacientes con cáncer avanzado que ya no se beneficien de las terapias antitumorales accedan de manera continuada y progresiva a estos cuidados.

2. El centro debe proporcionar una atención domiciliaria de alta calidad, con apoyo y coordinación entre los especialistas en oncología médica y los profesionales que se encargan de la atención domiciliaria. Los servicios de atención domiciliaria pueden depender del propio centro o de otro diferente debiendo, en todos los casos, mantenerse la continuidad y la comunicación entre los servicios.
3. El centro debe ofrecer programas de apoyo familiar; deben evaluarse de forma rutinaria las necesidades de los familiares de los pacientes con cáncer avanzado, disponiendo de asistencia psicológica y apoyo social cuando se precise.
4. El centro debe realizar evaluaciones rutinarias de los síntomas físicos y psíquicos, así como de las necesidades sociales de los pacientes, disponiendo de una infraestructura que permita la realización de estas intervenciones de manera oportuna de forma que, cuando se detecte un mal control sintomático, se pueda evaluar y tratar con la urgencia que lo precise en función de la naturaleza y la gravedad del problema. Se deben evaluar los apoyos sociales de forma rutinaria, para que se puedan solucionar las necesidades que vayan surgiendo, con especial atención a aquellas que puedan impedir una correcta atención domiciliaria.
5. El centro dispondrá de personal médico y de enfermería experto en la evaluación y el tratamiento del dolor en el paciente oncológico, así como del resto de síntomas físicos.
6. El centro debe disponer de expertos en la evaluación y el tratamiento de los problemas psicológicos y del distrés que puedan aparecer en los pacientes o sus familiares. Debe disponer de equipos de psicólogos, psiquiatras y cuidados espirituales, con posibilidad de realizar diferentes terapias: relajación y terapias de grupo, entre otras.
7. El centro debe disponer de un servicio de atención para los situaciones urgentes de mal control sintomático (físico y/o psíquico), pudiendo ser atendidos los pacientes en el propio centro o en su domicilio.
8. El centro mantendrá los cuidados prestados por el equipo de expertos y los medios también cuando los pacientes presenten estabilización de los síntomas, ingresando a los pacientes con síntomas mal controlados para estabilización de los mismos.
9. El centro debe atender a aquellos pacientes en los que no se puede realizar asistencia domiciliaria y los casos de claudicación familiar.
10. El centro mantendrá los medios y los cuidados expertos incluso en la etapa final de la vida, comprometiéndose a proporcionar un alivio adecuado del sufrimiento en los pacientes agonizantes y atendiendo también a las necesidades de sus familiares; si es preciso, se facilitará la atención hospitalaria, con especial atención a los deseos del paciente, prevaleciendo las normas éticas de autonomía del paciente y beneficencia.
11. El centro debe participar en la investigación básica o clínica relacionada con la calidad de vida de los pacientes con cáncer.
12. El centro participará en programas de formación clínica para mejorar la integración de la oncología y los cuidados paliativos.

SITUACION ACTUAL

En el informe Moses Task Force Phase III (2008) realizado por ESMO sobre la situación de la oncología en Europa, se destaca que existen infraestructuras dedicadas a los cuidados paliativos en el 87,2% de los países analizados, siendo la mayoría de ellas infraestructuras no especializadas. En el 52,5% de dichos países son los oncólogos los que participan en la provisión de los cuidados paliativos.

Desde que en 2003 se creara el programa de acreditación de Centros Integrados de Oncología y Cuidados Paliativos de ESMO, son 156 los centros que han obtenido la acreditación, 13 de ellos en España (tercer país por número de centro acreditados, tras Alemania e Italia) [23]; este elevado número coincide con un informe de 2008 del Parlamento Europeo que coloca a España entre los países con un mayor nivel de integración de los cuidados paliativos en el sistema sanitario [20]. La práctica totalidad de las Comunidades Autónomas reconoce, en la encuesta realizada en el marco de la Estrategia en Cuidados Paliativos del Sistema Nacional de Salud, que los cuidados paliativos son un área prioritaria de intervención en salud. En el contexto de la Atención Primaria, todas las Comunidades refieren incluir los cuidados paliativos dentro de su cartera de servicios. [20, 24]

Sección de Cuidados Continuos sigue desarrollando actividades destinadas a la docencia, investigación y asistencia en el campo de los cuidados del enfermo oncológico, no sólo desde el punto de vista científico o docente, sino también buscando la integración con otras especialidades/sociedades implicadas (SECPAL, Atención Primaria).

CONCLUSIONES

Debemos tener siempre presente que el centro de nuestra actividad es el hombre enfermo y a él debemos adecuar las diferentes estructuras asistenciales [10]. La atención integral oncológica tiene que estar presente desde el inicio de la enfermedad, mediante el tratamiento activo y de soporte necesarios para controlar el sufrimiento del enfermo y de su familia y para mejorar su calidad de vida. El adecuado control de los síntomas físicos, la correcta comunicación con el enfermo y su familia, la atención a las necesidades psicoemocionales, el apoyo sociosanitario adecuado y la escucha activa de las necesidades espirituales, todo ello dentro de un marco de máximo respeto, nos va a permitir adecuar nuestra actuación a las necesidades concretas del paciente a lo largo del curso de su enfermedad.

RESUMEN

<table>
<tr><th colspan="3">CUIDADOS CONTINUOS</th></tr>
<tr><th rowspan="2">TRATAMIENTOS DE SOPORTE</th><th colspan="2">CUIDADOS PALIATIVO</th></tr>
<tr><td>Cuidados últimos días</td><td>Atención al duelo</td></tr>
<tr><td colspan="3">Paciente y familia</td></tr>
<tr><td>Diagnóstico</td><td>Tratamiento activo</td><td>Tratamiento sintomático</td><td>Muerte</td></tr>
</table>

Figura 1.- Fases de la enfermedad oncológica y evolución de los síntomas

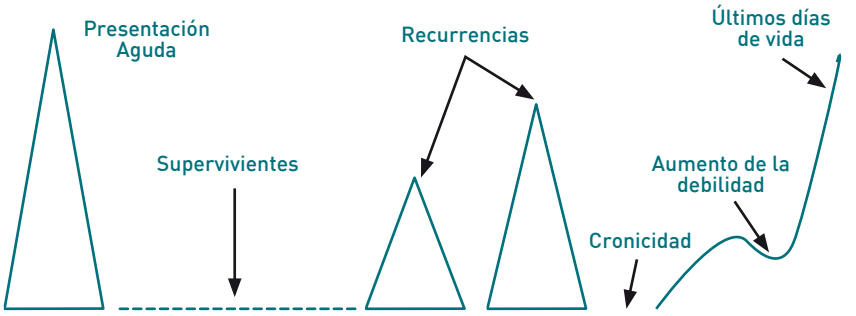


Figura 2.- Diferentes tipos de cuidados que recibe el paciente con cáncer a lo largo de su enfermedad desde la perspectiva los cuidados continuos.

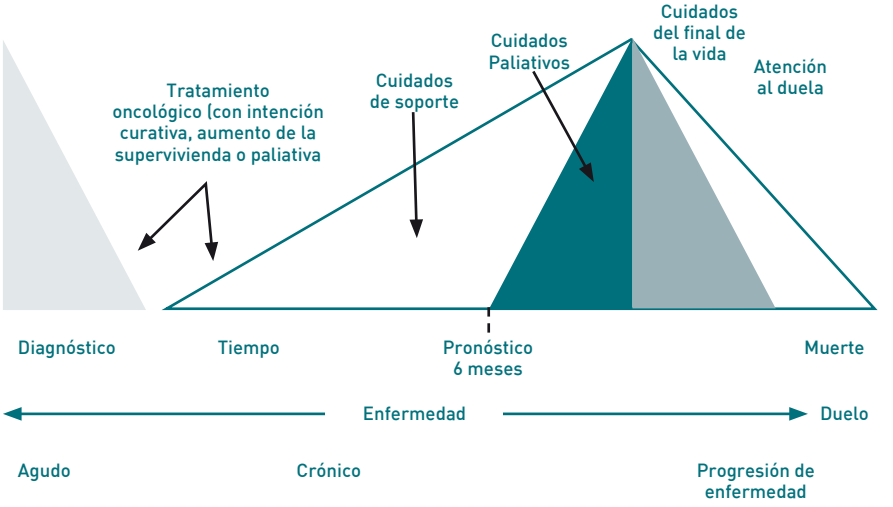


Figura 3. Modelo de atención integral en centro de Cuidados Integrados de Oncología y Cuidados Paliativos.

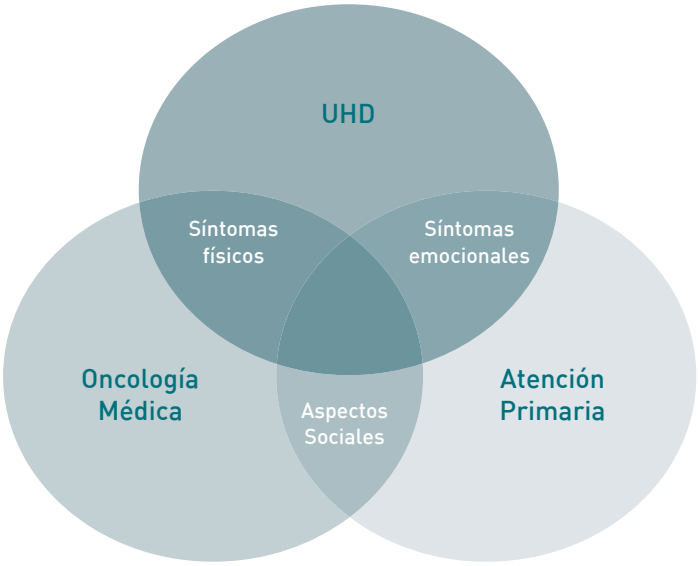


Tabla 1.Actividades y componentes de una Unidad de Cuidados Paliativos, según el enfoque de los cuidados continuos

ACTIVIDADES DEL EQUIPO	COMPONENTES DEL EQUIPO
– Atención hospitalaria	– Oncólogos médicos
– Atención domiciliaria	– Médicos de Atención Primaria
– Consultas externas	– Médicos de Unidades de Paliativos
– Hospital de día	– Diplomados de enfermería
– Atención al duelo de la familia	– Auxiliares de clínica
– Reuniones interdisciplinares. Comité	– Psicólogos
– Docencia	– Fisioterapeutas
– Investigación	– Trabajadores sociales

BIBLIOGRAFIA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: http://globocan.iarc.fr
2. Las cifras del cáncer en España 2014. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). 2014. www.seom.org
3. American Society of Clinical Oncology, european Society for Medical Oncology. ASCO-ESMO consensus statment on quality cancer care. Ann Oncol 2004; 15: 1603-1612.
4. Saini KS1, Taylor C, Ramirez AJ, Palmieri C, Gunnarsson U, Schmoll HJ, et al.. Role of the multidisciplinary team in breast cancer management: results from a large international survey involving 39 coutries, Ann Oncol 2012; 23 (4):853-859,.
5. Popescu RA, Schäfer R, Califano R, Eckert R, Coleman R, Douillard JY, et al. The current and future role of medical oncologist in the profesional care for cancer patients: a position paper by the European Society for Medical Oncology (ESMO) Ann Oncolo 2014; 25 (1):9-15
6. Cancer care during the last phase of life. J Clin Oncol. 1998;16:1986–1996.).
7. Catane R. The new ESMO Task Forceon the integration of palliative care into medical oncology. ESMO Newsl 1999; 3: 8-10.
8. Cherny NI, Catane R. Palliative medicine and the medical oncologist. Defi- ning the purview of care. Hemat Oncol Clin North Am 1996; 10: 1-20.),
9. Valentín V, Camps C, Carulla J, Casas A, González Barón M. Organización de los cuidados continuos. Psicooncología 2004; 1 (2-3): 7-24.
10. Camps C., Martínez N. Una nueva concepción de los cuidados paliativos en Oncología: Los cuidados continuos y la integración de niveles. Revista de Oncología 2002, 4(9): 470-484.)
11. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson Va, et al (2010). Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 19;363(8):733-42)
12. National Consensus Project for Quality Palliative Care. Clinical Practice Guidelines for Quality Palliative Care, 2004.
http://www. nationalconsensusproject.org/Guideline.pdf (access date: 8.2.2008).
13. Multinational Association of Supportive Care in Cancer. MASCC strategic plan, 2007. www. mascc.org
14. Libro blanco sobre normas de calidad y estándares de cuidados paliativos de la Sociedad Europea de Cuidados Paliativos. Monografías SECPAL 2012
15. Singer PA, Martin DK, Kelner MK. Quality end-of-life care. Patients' perspectives. JAMA 1999; 281 (2): 163-8.
16. Díaz-Rubio E (Coord.). Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2006. 7
17. World Health Organization. Cancer pain relief and palliative care. Ginebra: WHO, 1994. Technica Report Series: 804),
18. European Association for Palliative Care. Definition of Palliative Care, 1998. http://www. eapcnet.org/about/definition.html (access date: 22.01.2008).12.
19. Sepulveda C, Marlin A, Yoshida T, Ulrich A. Palliative care: The World Health Organization`s global perpective. World Health Organization. Ginebra. J pain Symptom Manage 2002; 24 (2):91-6
20. Estrategia en Cuidados Paliativos del sistema Nacional de Salud. Sanidad 2007. Ministerio de Sanidad y Consumo)

21.Stjersnwärd, J. Teoh N. Current status of the global cancer control program of the Wold Health Organitation. Journal of Pain and Symptom Management. 1993; 8(6):340-347
22.Council of Europe. Recommendation Rec(2003)24 of the Committee of Ministers to member states on the organisation of palliative care, 2003. http://www.coe.int/t/dg3/health/Source/Rec(2003)24_en.pdf (access date: 28.7.2009).
23.ESMO Designated Centers of Integrated Oncology and Palliative Care 2013. http://www.esmo.org/Patients/Designated-Centres-of-Integrated-Oncology-and-Palliative-Care
24.Medical Oncology Status in Europe Survey (MOSES), phase III, The ESMO MOSES Task Force, September 2008.
http://www.esmo.org/content/download/8358/170037/file/2008-ESMO-MOSES-PhaseIII.pdf
25.Estudio comparativo del abordaje de la Oncología como área de conocimiento asistencial. Práctica asistencial . SEOM Octubre 2013.

CONCEPTO DE CALIDAD DE VIDA. METODOS DE EVALUACIÓN ÚTILES Y DE FÁCIL APLICABILIDAD CLÍNICA

Dr. César A. Rodríguez Sánchez
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitario de Salamanca.

Dra. Isabel Ruiz Martín
Médico Adjunto. Sección de Oncología Médica.
Hospital Río Carrión. Palencia.

Tradicionalmente, la evaluación de los resultados obtenidos con las terapias oncológicas se ha basado en parámetros como la respuesta tumoral, el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia global. Sin embargo, en las últimas décadas se ha revelado la necesidad de sumar a estas medidas una valoración del impacto de la enfermedad y de la toxicidad de los tratamientos sobre la salud funcional, psicológica y social del individuo, es decir, sobre la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). Esto implica una incorporación de las percepciones del paciente acerca de su propia salud y situación, cuya evaluación se realiza con frecuencia a través de las denominadas "medidas centradas en el paciente" (*"patient-reported outcomes"*).

La información que proporcionan las medidas centradas en el individuo es útil a la hora de tomar decisiones terapéuticas, ya que permite una visión más completa sobre el impacto del tratamiento que la que ofrecen los datos de seguridad y eficacia analizados de forma aislada. Además, la valoración del propio estado de salud, se asocia con los diagnósticos clínicos y es una variable capaz de predecir la necesidad de hospitalización y la utilización de los servicios sanitarios, por lo que se considera una variable relevante asociada con el gasto sanitario.

Dentro de los ensayos clínicos, estas medidas centradas en el paciente han cobrado también una especial relevancia y generalmente están incluidas en muchos de los ensayos fase III, permitiendo evaluar desde parámetros puramente sintomáticos, como el dolor, la astenia o las náuseas, hasta conceptos más complejos, como la capacidad de llevar a cabo las actividades diarias.

CONCEPTO DE CALIDAD DE VIDA.

La CVRS es un tipo particular de medida centrada en el paciente que incorpora diferentes dimensiones. Aunque no existe un consenso respecto a este concepto, la CVRS puede definirse como *"el grado en el que el bienestar físico, emocional y social de un individuo se ve afectado por una condición médica o por su tratamiento"*[1]. La OMS la define como *"la percepción que tiene el individuo de su propia posición en la vida, en el contexto cultural y del sistema de valores en que vive,*

y en relación con sus objetivos, expectativas, normas y preocupaciones. Se trata de un concepto muy amplio que está influido de un modo complejo por la salud física del individuo, su estado psicológico, su nivel de independencia, sus relaciones sociales, así como por la relación con los elementos esenciales de su entorno".

Tal y como se desprende de estas definiciones, la CVRS es un concepto **subjetivo y multidimensional.** Representa una evaluación subjetiva del impacto de la enfermedad o de su tratamiento, de forma que dos individuos con el mismo estado de salud pueden tener distinta calidad de vida, debido a diferencias en sus expectativas o formas de afrontar las adversidades[2].

El carácter multidimensional de la CVRS se debe a que implica diversos aspectos de la vida (dimensiones) del individuo. De manera general, para la mayoría de los autores, la CVRS en el paciente con cáncer podría dividirse en tres componentes o dimensiones[3]:

- Una dimensión **física**, entendida como la capacidad de realizar actividades físicas de la vida diaria, teniendo en cuenta además los síntomas derivados de la enfermedad y su tratamiento.
- Una dimensión **psicológica**, en relación con el sufrimiento psicológico, la falta de bienestar emocional, la ansiedad o la depresión y su influencia en las actividades diarias.
- Una dimensión **social**, que incluye las relaciones del individuo con los demás y las interacciones con el entorno en el que vive.

Además de estos aspectos funcionales de la CVRS, se considera muy relevante el componente **espiritual**, definido por el grado de sufrimiento, relevancia de la experiencia del cáncer, creencias religiosas y el significado y propósito de la vida.

UTILIDADES Y LIMITACIONES DE LA EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA.

La evaluación de la CVRS ha demostrado ser útil en diferentes facetas del manejo de los pacientes con cáncer. En primer lugar, ayuda a **identificar los problemas** o necesidades sanitarias, a partir de la percepción que los pacientes tienen de la propia enfermedad, y a **evaluar la efectividad** de las intervenciones llevadas a cabo y sus efectos secundarios[4], un aspecto fundamental a la hora de tomar decisiones terapéuticas y gestionar los recursos económicos disponibles.

Dentro de los **ensayos clínicos** puede emplearse para valorar el impacto de una enfermedad en la población, realizar comparaciones entre tratamientos nuevos y otros ya establecidos o incluso contribuir en la aprobación de nuevas terapias antitumorales[5]. Además, diferentes estudios sugieren que la CVRS puede tener un **valor pronóstico** en diferentes tipos de tumores[1,6], ya que una peor CVRS con frecuencia refleja el impacto de una mayor carga tumoral y/o comorbilidad en pacientes con cáncer avanzado. Por último, facilita el intercambio de **información entre el médico y el paciente**, dando lugar a una comunicación más fluida y permitiendo identificar las áreas de interés individual así como el grado de satisfacción con los servicios recibidos.

A la hora de medir la CVRS es importante tener en cuenta que los pacientes pueden cambiar sus percepciones a lo largo del tiempo, como consecuencia de una variación de sus estándares, de sus valores o de su concepto de calidad de vida en el transcurso

de la enfermedad. Este **cambio de respuesta** (*"response shift"*)[7], inherente al proceso de adaptación a la enfermedad, puede distorsionar la medida de la CVRS, provocando sesgos en la interpretación de los resultados de determinadas intervenciones.

Por otra parte, aunque existan diferencias estadísticamente significativas en la CVRS dentro de un ensayo clínico, es importante plantear si estas son clínicamente relevantes. Una **diferencia clínicamente relevante** (*"meaningful change"*) se define como la mínima diferencia en CVRS que sea capaz de provocar un efecto sobre el tratamiento del paciente. Pueden observarse variaciones en función de si la CVRS mejora o empeora[8], de forma que, en casos de mejoría, pequeñas ganancias suelen tener un valor significativo y relevante, mientras que cuando empeora la CVRS las pérdidas suelen ser menos relevantes, quizás debido a que los pacientes tienden a minimizar evoluciones negativas de su enfermedad. La determinación de esta mínima diferencia relevante ayudará a determinar el verdadero valor del tratamiento y su efecto sobre el paciente.

MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA.

Los instrumentos de medida de la CVRS suelen ser cuestionarios validados que con frecuencia contienen varias escalas formadas por una serie de ítems o enunciados, que a su vez se corresponden con las distintas dimensiones que conforman la CVRS. Generalmente la medida de cada escala se traduce en una puntuación y con la suma de estas se obtiene la puntuación global del cuestionario. Se recomienda que sean cuestionarios breves y fáciles de entender y responder, preparados para que sean autocumplimentados preferentemente por el paciente, evitando así las subestimaciones que pueden producirse cuando son cumplimentados por profesionales.

Además, para que los cuestionarios de medida de la CVRS puedan ser aplicados de forma fiable, deben cumplir unas características psicométricas adecuadas: validez (el cuestionario mide lo que realmente quiere medir), fiabilidad (su aplicación en igualdad de condiciones proporciona resultados similares) y sensibilidad al cambio (el cuestionario permite medir la existencia de diferencias a lo largo del tiempo)[9].

Entre la amplia variedad de instrumentos destinados a medir la CVRS, pueden diferenciarse dos tipos: genéricos o específicos para una enfermedad particular.

Los **instrumentos genéricos** pueden ser aplicados tanto a la población general como a grupos específicos de individuos, con o sin una enfermedad, dado que suelen incluir un amplio espectro de dimensiones de la CVRS. Según su estructura pueden dividirse a su vez en dos tipos:

a) **Perfiles de salud** (por ejemplo, SF-36 o Nottingham Health Profile), aplicables en pacientes con diferentes estados de salud, independientemente del tipo de patología. Permiten realizar comparaciones entre diferentes poblaciones, así como determinar el área de disfunción que afecta a un individuo o grupo, lo que a su vez ayuda a elaborar instrumentos específicos y orienta la intervención clínica hacia donde se desea provocar un mayor impacto.

b) **Índices de utilidad o preferencia** (por ejemplo, EuroQoL-5D), basados en las preferencias que los individuos asignan a diferentes estados de salud. Son especialmente útiles en los análisis de coste-utilidad, en los que el coste de una intervención o proceso se relaciona con el número de años de vida ajustados por calidad de vida (AVAC).

Los **instrumentos específicos** están destinados a evaluar las diferentes dimensiones de la CVRS en pacientes con una determinada patología. Aportan una mejor estimación de los síntomas relacionados con la enfermedad y poseen mayor sensibilidad para detectar mejoras o deterioros en la CVRS a lo largo del tiempo.

Una estrategia común es la combinación de un instrumento genérico con uno específico, con el fin de cubrir las principales áreas de impacto de la CVRS.

INSTRUMENTOS GENÉRICOS.

- **Cuestionario de salud SF-36 (Short Form 36 Health Survey Questionnaire)**
  Consta de 8 dominios, 4 correspondientes a aspectos físicos (función física, rol físico, dolor general y salud general) y otras 4 a aspectos del área psíquica o mental (vitalidad, función social, rol emocional y salud mental). Cada dominio tiene varios ítems que suman en total 36. Es una herramienta sencilla y suficientemente validada, con una versión disponible en castellano[10]. Puesto que no es específica para pacientes con cáncer, constituye una buena elección en estudios de cribado o con supervivientes. Presenta el inconveniente de unos mecanismos de puntuación relativamente complicados y la dificultad para su cumplimentación por los pacientes en algunos ítems. Se ha diseñado una versión abreviada, el cuestionario SF-12, que puede completarse en 5 minutos.

- **Perfil de Salud de Nottingham (Nottingham Health Profile, NHP)**
  Es un cuestionario autoadministrado que mide el impacto percibido por los pacientes en relación con problemas de salud presentes o potenciales. Consta de dos partes, con un total de 45 ítems: la primera parte está formada por 38 ítems y abarca 6 dimensiones (energía, dolor, reacciones emocionales, sueño, aislamiento social y movilidad), mientras que la segunda parte contiene 7 ítems que evalúan la existencia de limitaciones a causa de la salud en diferentes actividades diarias (actividad laboral, vida social, trabajos del hogar, vida sexual, aficiones, vacaciones y vida familiar). También ha sido validado en castellano[11].

- **EuroQoL-D5[12]**
  Se trata de una medida genérica, simple, cuyo diseño permite su uso como auto-cuestionario, ideal para encuestas por correo o para su administración durante la entrevista clínica. Consta de 3 partes: una descripción del estado de salud del individuo en 5 dimensiones diferentes (movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión), una puntuación del estado de salud actual a través de una escala visual analógica y por último una valoración de la preferencia del individuo por determinados estado de salud hipotéticos sobre una escala visual analógica igual a la anterior. Es el único instrumento adaptado al español que produce un valor índice para ser usado en estudios de coste-efectividad.

INSTRUMENTOS ESPECÍFICOS PARA EL PACIENTE ONCOLÓGICO.

Entre los instrumentos de medida de CVRS específicos para pacientes con cáncer destacan dos cuestionarios generales: el cuestionario de la EORTC QLQ-C30 y la escala FACT-G. Ambos permiten realizar comparaciones entre diferentes poblaciones con cáncer y pueden complementarse con módulos destinados específicamente a un determinado tipo de tumor o síntoma. Los dos utilizan una combinación de preguntas con respuestas tipo Likert y escalas

analógicas numéricas para caracterizar la CVRS en la semana previa a la administración del cuestionario. Otros instrumentos utilizados con frecuencia incluyen Rotterdam Symptom Checklist (RSCL) o Cancer Rehabilitation Evaluation System (CARES).

- **Quality of Life Questionnaire, Core 30 de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC QLQ-C30)**[13]
  Inicialmente fue diseñado para evaluar la calidad de vida de los pacientes que participan en ensayos clínicos, por lo que se centra fundamentalmente en los síntomas del cáncer y la toxicidad derivada de su tratamiento. Incluye 30 ítems que se agrupan en 5 escalas funcionales (funcionamiento físico, social, emocional, cognitivo y rol), 3 escalas de síntomas (astenia, dolor, náuseas y vómitos), una escala global de salud/calidad de vida y un número de ítems individuales que evalúan síntomas adicionales y el impacto económico. A partir de este cuestionario se han desarrollado diferentes módulos para valorar aspectos específicos de determinados tipos de tumores, así como síntomas relacionados con la enfermedad, los efectos secundarios y otros aspectos relacionados con el tratamiento. Como inconvenientes, presenta su extensión y complejidad, que en ocasiones pueden dificultar su utilización en pacientes graves.

- **Functional Assessment of Cancer Therapy Scale, General (FACT-G)**[14]
  Se basa en 27 ítems organizados en 4 subescalas, que evalúan 4 dominios de la CVRS: situación física general, ambiente familiar y social, estado emocional y capacidad funcional. Aunque no realiza una estimación completa de los síntomas, posee como ventajas la posibilidad de ser fácilmente autocompletado en 5-10 minutos, generalmente sin ayuda, y la disponibilidad de versiones validadas en varios idiomas. Al igual que el cuestionario EORTC QLQ-C30, puede complementarse con módulos específicos para diferentes tumores o síntomas.

- **Rotterdam Symptom Checklist (RSCL)**
  Consta de 39 ítems que se reparten en diversas escalas: síntomas físicos (divididos a su vez en 4 subescalas –astenia, síntomas gastrointestinales, dolor y síntomas relacionados con la quimioterapia-), psicológicos, actividades de la vida diaria y calidad de vida global. Se considera uno de los cuestionarios más adecuados para analizar la CVRS en el paciente oncológico por su fiabilidad y validez, tanto en su versión española como en otras versiones, por lo que supone un instrumento útil en estudios internacionales.

- **Cancer Rehabilitation Evaluation System (CARES)**
  Evalúa las necesidades de rehabilitación y la calidad de vida de los pacientes con cáncer. Incluye 139 ítems, aunque existe una versión reducida con 59 ítems que se utiliza con mayor frecuencia y que consta de una puntuación global de alteración de la calidad de vida, así como de 5 subescalas: física, psicosocial, interacción con el médico, interacción con la pareja y sexual.

Dentro de los instrumentos específicos para medir la CVRS en pacientes con cáncer, se han diseñado cuestionarios dirigidos a determinados tipos de tumores, como es el caso del cáncer de pulmón (Lung Cancer Symptom Scale, EORTC QLQ-LC13 o FACT-L), cáncer de mama (EORTC QLQ-BR23 o FACT-B), tumores de cabeza y cuello (EORTC QLQ-H&N37 o FACT-H&N) o cáncer colorrectal (EORTC QLQ-CR29 o FACT-C). También se han desarrollado cuestionarios sobre tratamientos (por ejemplo, FACT-EF para pacientes con nutrición enteral o FACT-BMT en trasplante de médula ósea) o síntomas específicos (por ejemplo, FAACT en caquexia-anorexia o FACIT-F para evaluar el impacto de la astenia).

En la tabla 1 se resumen las características principales de los cuestionarios empleados con más frecuencia en los pacientes con cáncer.

Tabla 1.- Resumen de las características principales de los cuestionarios más utilizados en la evaluación de la CVRS en pacientes con cáncer.

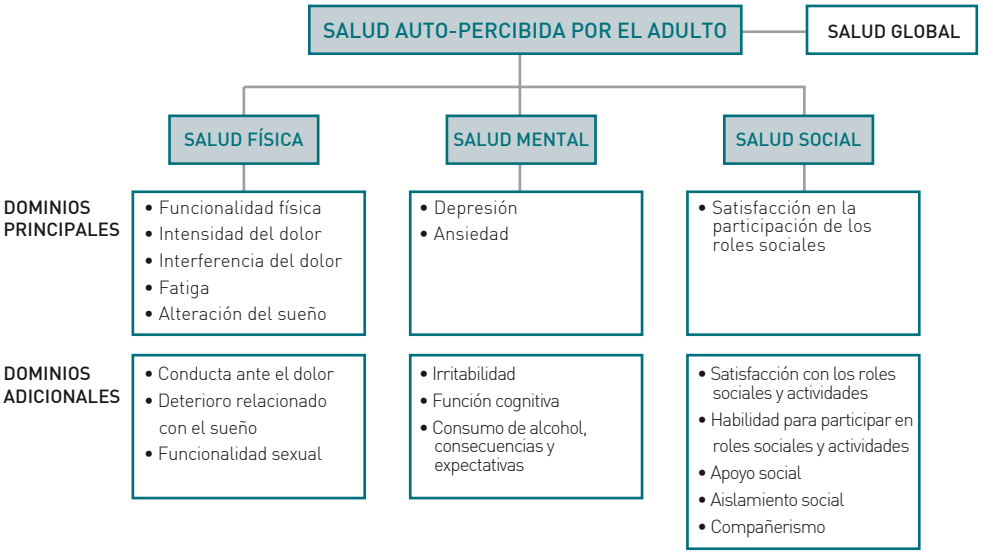
	Población	Dimensiones CVRS	Formato	Comentarios
CUESTIONARIOS DE CV GENÉRICOS				
SF-36	General	Física, emocional, funcional, social y salud general	36 ítems Likert/dicotómicos	Uso generalizado Validado en castellano Puntuaciones altas = mejor CV
NHP	General	Física, emocional, social y repercusión vital	45 ítems	Incluye evaluación de función sexual Validado en castellano Puntuaciones altas = peor CV
EuroQoL-D5	General	Física, emocional, funcional, salud general y valoración de estados de salud	5 dominios, 3 opciones cada uno Escala analógica visual	Medida simple, cumplimentada en pocos minutos Validado en castellano Útil en análisis coste-utilidad
CUESTIONARIOS DE CV ESPECÍFICOS DE CÁNCER				
EORTC QLQ-C30	Cáncer	Física, funcional, cognitiva, social, emocional y valoración global	30 ítems Likert/dicotómicos	Uso generalizado Módulos específicos para diferentes tipos de tumor Muy útil en ensayos clínicos Validado en castellano
FACT-G	Cáncer	Física, funcional, emocional, socio-familiar y valoración global	27 ítems Likert	Uso generalizado Módulos específicos para diferentes síntomas/tumores Validado en castellano
RSCL	Cáncer	Física, psicológica, funcional y valoración global	39 ítems Likert	Útil en ensayos clínicos Validado en castellano
CARES	Cáncer	Física, psicosocial, marital, sexual e interacción con médico	139 ítems Likert	Centrado en áreas candidatas a rehabilitación Útil para general una lista de problemas completa

SF-36: Short Form 36 Health Survey Questionnaire; NHP: Nottingham Health Profile; EORTC QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire, Core 30 de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy Scale, General; RSCL: Rotterdam Symptom Checklist; CARES: Cancer Rehabilitation Evaluation System.

Recientemente, con el fin de facilitar la utilización de los instrumentos que evalúan la CVRS, se ha diseñado un sistema de cuestionarios adaptativos informatizados. Este método permite, a partir de grandes bancos de ítems, seleccionar automáticamente las preguntas que proporcionan mayor información sobre un individuo en concreto, lo que hace posible obtener resultados muy precisos con un mínimo número de preguntas. Así se disminuye también el esfuerzo requerido al paciente, lo que ayuda a mejorar la cumplimentación de los cuestionarios y a reducir la pérdida de datos.

Con este objetivo, el National Institutes of Health (NIH) ha desarrollado un nuevo modelo conceptual para medir las diferentes dimensiones de la CVRS, Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS)[15], compuesto por 3 áreas de salud (física, mental y social), que engloban 9 subdominios y están representados por 38 y 8 bancos de ítems de áreas específicas en adultos y niños, respectivamente, de los cuales se obtienen un perfil de salud y una evaluación global estandarizada a través de dominios y poblaciones (Figura 1).

Figura 1.- Dominios PROMIS (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System)



CONCLUSIONES

La CVRS es un concepto amplio que refleja el nivel de satisfacción del individuo con su salud y con la influencia de esta sobre su funcionamiento global. Todas las definiciones destacan la propia percepción del paciente como aspecto fundamental de la CVRS, así como su carácter multidimensional, que incluye la valoración de síntomas físicos propios del cáncer, los debidos al tratamiento, los aspectos funcionales (capacidad para realizar actividades cotidianas), los aspectos psicológicos y los aspectos socio-familiares.

La aplicación de cuestionarios para medir la CVRS juega un papel importante en la toma de decisiones clínicas, en la mejora de la relación médico-paciente y en la evaluación de diferentes aspectos relacionados con la enfermedad, lo que repercute a largo plazo en la calidad de los servicios sanitarios. Además, supone un punto cada vez más relevante dentro de los ensayos clínicos.

Existen diferentes instrumentos que evalúan la CVRS en los pacientes con cáncer, entre los que destacan el cuestionario EORTC QLQ-C30 y el Functional Assessment of Cancer Therapy Scale, General (FACT-G), ambos validados actualmente en la población española. Estas herramientas, junto a los nuevos cuestionarios adaptativos informatizados, nos permiten conocer mejor la perspectiva del paciente sobre su estado de salud. Su incorporación en la práctica clínica y su adaptación a nuestro entorno constituyen puntos importantes a tener en cuenta a la hora de

BIBLIOGRAFIA

1. Cella DF. Measuring quality of life in palliative care. Semin Oncol 1995; 22: 73-81.
2. Testa MA, Simonson DC. Assessment of quality-of-life outcomes. N Engl J Med 1996; 334: 835-840.
3. Schwartz CE, Sprangers MA. An introduction to quality of life assessment in oncology: the value of measuring patient-reported outcomes. Am J Manag Care 2002; 8: S550-559.
4. Trask PC, Hsu MA, McQuellon R. Other paradigms: health-related quality of life as a measure in cancer treatment: its importance and relevance. Cancer J 2009; 15: 435-440.
5. Au HJ, Ringash J, Brundage M, et al. Added value of health-related quality of life measurement in cancer clinical trials: the experience of the NCIC CTG. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2010; 10: 119-128.
6. Gotay CC, Kawamoto CT, Bottomley A, et al. The prognostic significance of patient-reported outcomes in cancer clinical trials. J Clin Oncol 2008; 26: 1355-1363.
7. Schwartz CE, Bode R, Repucci N, et al. The clinical significance of adaptation to changing health: a meta-analysis of response shift. Qual Life Res 2006; 15:1533-1550.
8. Bedard G, Zeng L, Lam H, et al. Meaningful change in oncology quality-of-life instruments: a systematic literature review. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2012; 12: 475-483.
9. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry. Patient-reported outcome measures: Use in medical product development to support labeling claims. 2009. Disponible en: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM193282.pdf.
10. Vilagut G, Ferrer M, Majmil L, et al. The Spanish version of the Short Form 36 Health Survey: a decade of experience and new developments. Gac Sanit 2005; 19: 135-150.
11. Alonso J, Prieto L, Antó JM. The Spanish version of the Notthingam Health Profile: a review of adaptation and instrument characteristics. Qual Life Res 1994; 3:385-393.
12. Badia X, Roset M, Montserrat S, et al. The Spanish version of EuroQoL: a description and its applications. European Quality of Life scale. Med Clin (Barc) 1999; 112: 79-85.
13. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 1993; 85: 365-376.
14. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. J Clin Oncol 1993; 11: 570-579.
15. Cella D, Riley W, Stone A, et al. The Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) developed and tested its first wave of adult self-reported health outcome item banks: 2005-2008. J Clin Epidemiol 2010: 63: 1179-1194.

DOCENCIA EN CUIDADOS CONTÍNUOS

Dr. Carlos Camps Herrero
Jefe de Servicio. Servicio de Oncología Médica.
Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Valencia

Dra. Cristina Hernando Meliá
M.I.R. V Servicio de Oncología Médica.
Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Valencia

Dra. Ana Blasco Cordellat
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica.
Consorcio Hospital General Universitario. Valencia

En nuestro modelo de sociedad, que se corresponde con la de los países desarrollados, el cáncer es la segunda causa de mortalidad y no cabe duda que en estos momentos se ha convertido en un problema sanitario de primer orden. Factores tales como los hábitos de vida y el envejecimiento demográfico condicionan que tanto su incidencia como mortalidad aumenten en términos absolutos. Por tanto, podemos decir, que a pesar de los importantes avances en la comprensión y manejo del cáncer de las últimas décadas, sigue siendo uno de los principales problemas de salud mundial.

La Oncología Médica es una especialidad profunda y extensa, basada en los fundamentos de la medicina interna, en la que se integran numerosos aspectos, y que requiere de una interacción continua con el resto de especialidades. Es imprescindible, que el oncólogo médico sea capaz de realizar una atención integral a sus pacientes, teniendo en cuenta que la mayoría de los síntomas están relacionados con el estadio tumoral, de forma que éstos van aumentando conforme avanza ésta. Por ello conforme la enfermedad avanza toma especial relevancia el control sintomático de las secuelas debidas al cáncer y a los tratamientos administrados, así como el cuidado del enfermo y a la atención a sus familiares. El cuidado integral al paciente oncológico, presente desde el mismo momento del diagnóstico, pero con especial énfasis en las fases avanzadas de la enfermedad, representa un componente esencial y prioritario en el tratamiento del cáncer. El control de los síntomas es una parcela fundamental, no solo como una exigencia ética sino porque también supone un claro factor pronóstico en nuestros enfermos. [1]

El desarrollo de la atención al paciente oncológico en España ha estado caracterizado durante muchos años, por la dificultad de interaccionar entre los diferentes servicios asistenciales hospitalarios que están involucrados en su asistencia, lo que ha supuesto un importante reto a la hora de realizar el tratamiento integral y multidisciplinar que requieren nuestros pacientes. La integración y coordinación de la red asistencial es el punto clave para controlar con éxito el proceso durante la enfermedad avanzada, por ello, dicha atención debe involucrar a oncólogos, radiólogos, psicólogos, unidades del dolor, unidades de cuidados paliativos y/o domiciliarios, psicólogos, médicos de atención primaria y personal de enfermería junto con la necesaria implicación de la propia familia del paciente. [2]

En los últimos años, la Oncología Médica ha experimentado un gran desarrollo con la introducción de innovadoras técnicas diagnósticas y tratamientos cada vez más eficaces. La biología molecular está posibilitando un mayor conocimiento de la cancerogénesis, la investigación de factores pronósticos y predictivos de respuesta, y el desarrollo de terapias dirigidas frente a dianas moleculares. Todos estos avances están consiguiendo aumentar la supervivencia y curación de muchos tumores, pero no podemos olvidar la importante toxicidad que producen los tratamientos y el sufrimiento que pueden ocasionar; incluso debemos considerar los problemas que aparecen en los largos supervivientes. [3]

Los tratamientos curativos y sintomáticos no son excluyentes entre sí, sino que forman parte de un todo en el control de los pacientes con cáncer. A pesar de la importancia que los cuidados paliativos han ido adquiriendo en la práctica médica, los planes de estudio en el pregrado siguen centrados en la curación del enfermo, se explica poco el control de los síntomas o la comunicación con el paciente, y nada acerca del proceso de la muerte. Esto hace que surjan sentimientos de fracaso, impotencia y frustración en el personal que atiende a los enfermos con cáncer o con otras patologías incurables.

La mejora de la atención de enfermos con cáncer es uno de los retos que tiene planteados la Sanidad Española. Los instrumentos para responder a las necesidades de los enfermos y de sus familiares deben focalizarse en el control de síntomas, la información y la comunicación. Para que esto pueda llevarse a cabo de forma coordinada hace falta un equipo multidisciplinar con formación adecuada y acreditada. Todo esto justifica la necesidad de realizar una docencia adecuada de los cuidados en el enfermo oncológico, tanto en pregrado como en postgrado, y que ésta debería ser impartida siempre por oncólogos médicos con amplia experiencia en paliación, en colaboración con médicos dedicados a los cuidados paliativos de los pacientes con cáncer y psicólogos.

En el sector sanitario, y específicamente en la Medicina, la docencia y formación se basa en un proceso continuo diferenciado en tres etapas:

- Formación básica o docencia de grado.
- Formación de especialización o docencia postgrado a través del sistema MIR con el programa de Formación Sanitaria Especializada.
- Formación médica continuada de los profesionales.

Para una adecuada planificación de la enseñanza, creemos necesario estructurarla en diferentes niveles:

- El nivel básico o de impregnación sería el adecuado para la enseñanza en pregrado, y debería ser conocido por cualquier médico de familia o especialista clínico.
- El nivel medio se impartiría en el postgrado y cubriría los aspectos asistenciales básicos para el cuidado adecuado de enfermos oncológicos a lo largo de la evolución de su enfermedad. Todo oncólogo médico o radioterapeuta debería poseer estos conocimientos.

- Por último, podría existir un nivel superior de docencia, que se realizaría en el postgrado, y que abarcaría conocimientos necesarios para lograr una asistencia clínica especializada y conocimientos de gestión e investigación en cuidados paliativos del enfermo con cáncer. Este nivel sería el alcanzado por los médicos que se van a dedicar específicamente a los cuidados paliativos en enfermos oncológicos.

DOCENCIA PREGRADO

En lo que respecta a la formación del personal sanitario nos encontramos en nuestro país con una situación que ciertamente resulta paradójica: mientras que la Oncología Médica surge como especialidad dentro de la Medicina Interna desde hace más de tres décadas, la enseñanza de la misma en el pre-grado no ha seguido una evolución paralela. Durante muchos años, en las Facultades de Medicina no se han impartido de forma integrada y coordinada conocimientos sobre la biología y la clínica del cáncer, ni se ha planteado la capacitación que debería tener un estudiante en torno a este grupo de enfermedades al terminar sus estudios. Esto es especialmente grave si se tiene en cuenta que el médico general o de familia es el que atiende en primera instancia al 90% de estos pacientes y el que se va a ver involucrado en la atención continuada y paliación del 50% de pacientes que no se curan. [4] Hasta hace poco tiempo, ni siquiera se contemplaba la docencia de la Oncología desde un enfoque integrado, y la Medicina Paliativa muchas veces no se llegaba ni a mencionar. Resulta difícil creer que un médico pueda terminar su licenciatura sin conocer los conceptos básicos de los cuidados paliativos, cuando la gran mayoría de los enfermos que tratará a lo largo de su vida los necesitará en mayor o menor medida. Esto ha ocurrido en nuestras facultades de manera generalizada hasta hace pocos años, y, desgraciadamente aún sigue siendo muy frecuente.

Para afrontar el problema de Salud Pública que el cáncer representa se celebró en 1986 en Europa, bajo los auspicios del Advisors Committee on Medical Training, una mesa redonda sobre "aprendizaje en cáncer" aportando información sobre la enseñanza del pre-grado en oncología, se concluyó que existía una falta de uniformidad en los programas de formación y una clara insuficiencia en su contenido. De una forma más precisa la Comisión Europea en su programa "Europa contra el Cáncer" y la rama educativa de la EORTC definían un programa que incluía desde la epidemiología, desarrollo del cáncer y principios de prevención y detección precoz, al manejo y tratamiento del paciente con cáncer, incluidos cuidados paliativos y de soporte. En 1996 se establece un nuevo plan de acción comunitaria contra el cáncer que se prolonga hasta el 2002 y cuyos resultados se han revisado posteriormente. En este sentido, en las últimas décadas la importancia de que todos los estudiantes de medicina aprendan sobre el cáncer y sobre el cuidado de los pacientes oncológicos se ha visto respaldado por las diferentes sociedades científicas y universidades, considerándose una asignatura independiente en la mayoría de países y poniendo hincapié en la trascendencia que la oncología esté impartida por personal cualificado y especializado, como se recoge en una revisión sistemática de 48 artículos sobre la enseñanza de pregrado en oncología publicada en 2006 [5].

En Europa, estudios recientes, han objetivado que la formación de pregrado en Oncología Médica en la Unión Europea presenta importantes diferencias entre países. La Oncología Médica se incluía en el programa de formación pregraduada en el 56% de los países analizados en el estudio MOSES II (2006), patrocinado por la European Society for Medical Oncology, que incluye también países que no pertenecen a la UE. En 2008,el estudio MOSES III encontró que la Oncología Clínica estaba incluida en casi todos los países con un programa de pregrado unificado (93.3% de los países), en 10 de ellos como una asignatura

separada y con carácter obligatorio en 13. El curso en donde se incluye la asignatura de Oncología Clínica era el 4º en 3 países, 5º en 4 países y 6º en 3 países, con un importante número de horas dedicadas a Oncología / Oncología Clínica (10-87; mediana: 30 horas). [6]

En nuestro medio, en la década de los 90 las distintas Facultades de Medicina de España fueron incluyendo progresivamente la Oncología en su programa de licenciatura, y desde entonces, se considera una asignatura de asistencia obligatoria en la mayoría. Podemos decir, que en España, como en el resto de la UE, se está realizando el proceso de cambio de la formación de pregrado en Medicina desde las tradicionales Licenciaturas a los Grados adaptados al Espacio Europeo de Educación Superior (Bolonia, 1999). Una de las fuerzas que impulsan la creación del Espacio Europeo de Educación Superior es facilitar la libre circulación de profesionales. Este cambio introduce la posibilidad de mejorar la formación de pregrado en Oncología Médica, siguiendo las recomendaciones, de la Comisión Europea.

Para analizar cuál es la situación real de nuestras universidades, en el marco de los trabajos que la SEOM desarrolla como preparación de las Reuniones de Docentes de Oncología, se ha realizado una encuesta, dirigida a los decanos de las facultades de Medicina de toda España, con objeto de realizar un diagnóstico de situación de la formación de pregrado en Oncología Médica, 27 decanos de las 36 facultades de Medicina identificadas contestaron a la encuesta: 20 facultades (55,54%) tienen un programa específico e independiente, 15 de ellas como obligatoria o troncal y en 5 como optativa. En 9 facultades (25%) el programa de formación en Oncología Médica es específico, pero no independiente, mientras que en 7 (19,4%) no hay programa específico. En 24 facultades (66,66%) el programa de formación en Oncología Médica es obligatorio y específico aunque no en todas es independiente. En 5 de las 20 facultades con curriculum específico en Oncología Médica esta asignatura tenía un carácter optativo, siendo en el resto troncal (título de Licenciatura) u obligatoria (título de Grado). En relación con los cuidados paliativos, 5 facultades tienen una asignatura específica (2 optativa); en 15 está integrada en Oncología; en 7 facultades no existe asignatura específica; en 3 está integrada en Geriatría o Onco-Hematología; y en 6 no disponible. [7]

Resumiendo, la enseñanza de oncología médica en nuestro país se imparte generalmente durante el 4º curso de medicina. El contenido de los programas no muestra uniformidad en los temas, aunque la mayoría hacen referencia a carcinogénesis, epidemiología y prevención del cáncer, diagnóstico, estudio de extensión y principios generales del tratamiento, siendo más variable el abordaje de tumores específicos. Sin embargo, frente a la relevancia del cáncer como uno de los principales problemas epidemiológicos y socioeconómicos de la sanidad española, existe una falta de homogeneidad y un déficit de recursos docentes en la formación oncológica de los futuros médicos. El déficit de recursos es especialmente relevante en la formación en cuidados paliativos y asistencia al final de la vida. [7]

Actualmente, en España, según la Orden ECI/ 332/ 2008 de 13 de febrero de 2008 por la que se establecen los requisitos para la verificación de los títulos Universitarios oficiales que habiliten para el ejercicio de la profesión de médico, y el Real Decreto 1393/2007 de 29 de octubre por el que se establecen la ordenación de las enseñanzas universitarias oficiales, dentro de los contenidos formativos de Patología Humana al que se le conceden 110 créditos ECTS se encuentran dos apartados que afectan a la Oncología Médica:

- Conocer la enfermedad tumoral, su diagnóstico y manejo
- Medicina Paliativa.

La medicina paliativa en las universidades ha evolucionado de manera paralela a la oncología. A nivel mundial, desde los años setenta, el reconocimiento de la necesaria inclusión de módulos de enseñanza a estudiantes de pregrado sobre cuidados al final de la vida es ampliamente considerado. En 1992, se informa sobre los primeros programas para posgrados médicos, acerca de los cuales Plumb y Segraves encuentran que el 92% de tales programas curriculares solamente ofrecen materiales didácticos, sin exponer a los estudiantes a la realidad de los pacientes en situación terminal [8]. En 1988, Dupont anota que aún no existía un consenso general acerca del contenido de los cursos y sobre cómo integrar este aprendizaje en las escuelas de medicina y enfermería [9]. Sin embargo, este panorama ha experimentado una transición importante desde mediados de los años 90 en los Estados Unidos y en el Reino Unido. En 1992, Smith subraya que en un estudio de 27 escuelas de medicina, en 22 de ellas los estudiantes de medicina tienen un cuerpo específico de instrucciones en manejo del dolor y en el control de los síntomas [10].

De igual forma, otras destrezas necesarias como la comunicación con pacientes al final de la vida y con sus familias, el manejo integral del duelo y el trabajo interdisciplinario, han sido paulatinamente incorporadas en los currículos académicos, aunque el contacto del estudiante con la práctica real de los cuidados paliativos sigue siendo limitado. [11] Diferentes modelos pedagógicos se han propuesto para optimizar la difusión de una cultura de cuidados al final de la vida en programas de pregrado tanto en medicina como en enfermería, acompañados de una necesaria profundización en aspectos no técnicos de los cuidados al final de la vida, como son el desarrollo de destrezas comunicativas y el énfasis en una medicina basada en el paciente más allá de la enfermedad. En una encuesta nacional de estudiantes de medicina, residentes y profesores de la escuela médica en los Estados Unidos, menos de 1 de cada 5 alumnos declararon que habían recibido entrenamiento formal en el cuidado del paciente al final de la vida. Además, casi todos los residentes y profesores encuestados creían que eran necesarios cambios curriculares para mejorar la educación en este sentido. [12]

A día de hoy, en Europa, el estudio MOSES III señala, asimismo, que la Medicina paliativa está siendo lentamente reconocida como una parte indispensable de la enseñanza multidisciplinar de la Oncología a estudiantes de Medicina, hallando que la Medicina Paliativa formaba parte de la formación de pregrado en sólo un 28% de los países analizados. Existía como asignatura en el 75% de los países nórdicos, siendo por el contrario rara en los países mediterráneos. [6].

En los últimos años, en algunas Facultades de Medicina en España se está introduciendo la Medicina Paliativa como una asignatura independiente o bien dentro del programa de Oncología. La docencia de esta disciplina debería considerarse como un objetivo prioritario en aquellas facultades donde todavía no se realiza. Recientemente, se ha publicado un estudio que analiza el panorama actual de la enseñanza de medicina paliativa en las universidades españolas, revisándose los planes de estudio del grado de medicina de todas las facultades españolas identificando asignaturas con la denominación «medicina paliativa» o «cuidados paliativos», se objetiva que 20 de 39 facultades de medicina en 2013 tienen una asignatura con la denominación cuidados paliativos en su nuevo plan de estudios de grado; en 6 facultades se imparte como materia única de la asignatura, con una carga docente media de 3 créditos. Cuando se imparte junto a otras materias (oncología, geriatría o medicina de familia), la carga docente es variable. En 14 centros la materia se imparte dentro de una asignatura obligatoria y en el resto la asignatura es optativa. Por tanto, los autores concluyen que la mitad de las facultades de medicina de España incluyen en sus nuevos planes de estudio una asignatura en la que se impartirá la materia de cuidados paliativos. La medicina paliativa va incorporándose progresivamente a la formación de los futuros médicos españoles. [13]

A pesar de que se haya avanzado notablemente en la formación de pregrado en Oncología Médica, se está todavía lejos de alcanzar las recomendaciones de los docentes de Oncología en España (Córdoba, 2010)[26], así como de las recomendaciones de la Comisión Europea.

Las recomendaciones por parte de los profesores especialistas en Oncología Médica de nuestro país son que debería introducirse en toda España un programa sobre Oncología basándose en los siguientes contenidos: conocer la enfermedad tumoral, su diagnóstico y manejo, y cuidados paliativos. Podrían impartirse por separado la oncología y los cuidados paliativos. No obstante, teniendo en cuenta las estrechas relaciones entre ambas materias y los contenidos comunes teóricos, pero sobre todo, en los aspectos de habilidades, podría ser una asignatura única con dos partes que se denominará Oncología Clínica y Cuidados Paliativos en el enfermo oncológico. En este sentido y siendo conscientes de las diversidad de las situaciones en nuestras Universidades, se proponen dos opciones: una, solo el programa de Oncología Clínica, pero incluyendo temas de soporte y paliativos, u otra un programa con dos partes, más amplio, en el que una primera es de Oncología clínica y una segunda parte de Cuidados paliativos oncológicos.

Ya hemos comentado previamente que en el pregrado la enseñanza de Medicina Paliativa tendría un nivel básico o de impregnación. Los conocimientos de cuidados continuos en el paciente oncológico que se recomiendan adquirir son:

- Historia, Principios y Bases de la Medicina Paliativa. Conceptos generales. Enfermedad no curable y fase terminal. Terapia de soporte y cuidados continuos
- Información y Comunicación eficaz con paciente y familia. Cómo dar las malas noticias. Proceso de adaptación a la enfermedad terminal: reacciones emocionales.
- Principios generales del control de síntomas. Uso de fármacos en cuidados paliativos. La vía subcutánea.
- Dolor oncológico: Epidemiología, Fisiopatología, Evaluación y Estrategia terapéutica.
- Epidemiología, Fisiopatología, Evaluación y Estrategia terapéutica de los Síntomas Generales: Caquexia-Anorexia, astenia, pérdida de peso. Fiebre tumoral. Prurito.
- Epidemiología, Fisiopatología, Evaluación y Estrategia terapéutica de los síntomas Gastrointestinales: Boca seca/dolorosa. Disfagia. Síndrome de aplastamiento gástrico. Náuseas y vómitos. Estreñimiento. Diarrea. Tenesmo rectal. Manejo de la obstrucción intestinal.
- Epidemiología, Fisiopatología, Evaluación y Estrategia terapéutica de los síntomas respiratorios.
- Epidemiología, Fisiopatología, Evaluación y Estrategia terapéutica de los síntomas genito-urinarios.
- Epidemiología, Fisiopatología, Evaluación y Estrategia terapéutica de los síntomas neuropsicológicos y emocionales: Delirio, alteraciones del sueño. Depresión, ansiedad
- Cuidados en la Agonía. Sedación. Alimentación e hidratación. Bioética en cuidados paliativos. Consentimiento informado y directivas anticipadas.
- Atención a la familia necesidades sociales, espirituales y emocionales del paciente en situación terminal y su familia. Cuidador principal: cuidar al cuidador. Claudicación emocional. Proceso de atención al duelo.

DOCENCIA POSTGRADO

Los cuidados paliativos sólo se recomiendan como especialidad independiente en países de centro Europa. En este campo en Europa existe una necesidad crítica de programas de formación con estándares internacionales y nacionales.

La base para el establecimiento de oncología médica como especialidad se creó en 1965, cuando la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (ASCO) fue fundada. El primer sistema uniforme de formación en oncología médica en Estados Unidos fue formulado por la Junta Americana de Medicina Interna en 1973. En 1997, ASCO publicó un documento especificando los recursos que se han de adquirir para el desarrollo de un plan de estudios en la especialidad de oncología médica.

La Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), en 1989 realiza un examen en oncología médica para los médicos que trabajan activamente en el campo del cáncer y así garantizar el mantenimiento y la actualización de los conocimientos, habilidades y actitudes de los estos médicos. En 1998, se publicó un programa estándar de certificación y capacitación para oncología médica de acuerdo con los requisitos impuestos por la Unión Europea reconocimiento la oncología médica como disciplina independiente. En la actualidad, la oncología médica es una especialidad reconocida en 14 países de Europa.

Con la creciente internacionalización de los servicios de salud, intercambio de especialistas y el flujo rápido de información sobre fronteras, en 2004 se desarrollo un conjunto de directrices comunes con una perspectiva global para la formación clínica requerida en la especialidad de oncología médica. En la mayoría de los países, actualmente existen programas de postgrado y/o sub-especialización en oncología. En los últimos 15 años ha aumentado la complejidad de la formación en la especialidad oncología, ello se debe al enorme desarrollo de los conocimientos en estos campos y a un cambio en la estructura y los requisitos de acreditación de la formación médica para posgraduados. Esta última fue establecida por el Accreditation Council for Graduate Medical Education (ACGME) (Comité de acreditación de la formación médica para posgraduados) a mediados de los años noventa. El ACGME dio con ello una respuesta a la sensación de que era difícil determinar si los médicos estaban debidamente formados. Los residentes y los médicos que cursan una especialidad trabajan en entornos complejos y, a diferencia de lo que sucede en las aulas formales de los centros de enseñanza secundaria y de la universidad, en las que la enseñanza y los exámenes son uniformes, se enfrentan a una variedad de experiencias de carácter singular y las evaluaciones de sus progresos pueden ser arbitrarias. [14]

En el programa de oncología médica, los contenidos formativos quedan divididos en tres apartados: formación específica, formación en gestión clínica y formación en bioética. En la formación en oncología médica en España existen tres puntos de interés fundamentales en la actualidad:

- Los cuidados paliativos.
- Los ensayos clínicos en fases precoces
- La oncología molecular y oncología traslacional de laboratorio

En nuestro país, siguiendo el ejemplo de los Estados Unidos de América, en 1970 se creó la Sociedad Española de Oncología (SEOM), como sociedad multidisciplinar de oncología clínica de ámbito nacional. El reconocimiento oficial de la especialidad de Oncología Médica fue solicitado en julio de 1977 a los Ministerios de Educación y de Sanidad, cuya acción iba a ser decisoria en la redacción del Real Decreto 2015/1978 de 15 de Junio por el que se regula la obtención de títulos de especialidades médicas. La Oncología Médica fue reconocida en España al promulgarse el citado Real Decreto, convirtiéndose así en uno de los primeros países de la Unión Europea que apostó por la docencia reglada y programada de la Oncología Médica. Así, la primera convocatoria de plazas de formación de la especialidad fue en 1978 y comenzaron a formarse los primeros oncólogos médicos españoles mediante un programa de residencia. La primera Comisión Nacional de Oncología Médica se constituyó en abril de 1979. Coincidiendo con la publicación del Real Decreto 127/ 1984 de 11 de enero por el que se regula la formación médica especializada y la obtención del título de Médico Especialista. Desde entonces, la evolución de la Oncología Médica ha sido vertiginosa.

Según el nuevo programa de formación de especialistas de 2013, en el que el periodo de residencia pasa a ser de cinco años, la Oncología Médica se define como una especialidad troncal de la Medicina para la que se requiere una formación básica en Medicina clínica, que capacita al especialista en la evaluación y manejo integral de los pacientes con cáncer con especial énfasis en la toma de decisiones y en la prescripción farmacológica terapéutica antineoplásica. El oncólogo médico debe ser un buen clínico capaz de diagnosticar y resolver los problemas de salud que presenta el paciente oncológico, relacionados o no con su enfermedad y con su tratamiento antineoplásico, hasta su curación o progresión de la enfermedad y periodo terminal del paciente, incluido el duelo familiar. Por tanto, podemos afirmar que el objetivo del oncólogo médico es el cuidado del enfermo desde el diagnóstico, incluyendo el tratamiento y seguimiento, hasta la curación o durante el periodo terminal del enfermo, atendiendo la patología asociada a la enfermedad y las complicaciones derivadas del tratamiento, colaborando activamente en el apoyo emocional, social y psicológico que los pacientes y sus familiares. Esta guía establece una serie de bloques de contenidos de aprendizaje, dentro de los cuales especifica un apartado específico dedicado a los cuidados paliativos del paciente con cáncer, en el cual se estable que se han de adquirir las siguientes competencias: [15]

- Realizar una historia dirigida y global para el control de síntomas al final de la vida.
- Diagnosticar e iniciar el tratamiento de los síntomas del paciente en las últimas fases de la vida.
- Aplicar las escalas del dolor e iniciar el tratamiento.
- Conocer las indicaciones de los diferentes tratamientos invasivos y no invasivos para el control del dolor.
- Evaluar el grado de dependencia y limitación funcional.
- Evaluar y prevenir la sobrecarga del cuidador.

Los Servicios de Oncología Médica, en cooperación con otras estructuras asistenciales, deben ofrecer una atención integral al paciente con cáncer en todas las fases de la enfermedad; desde el mismo momento del diagnóstico hasta las fases avanzadas, incluyendo la atención en la etapa final de la vida. Actualmente, la necesidad de atención paliativa contra el cáncer es mayor que nunca, no obstante, se necesitan más esfuerzos para realizar la integración de los cuidados

paliativos en el modelo y visión de la atención integral del cáncer, así como un mayor interés en la docencia de nuestros especialistas para mejorar sus habilidades y capacidades en comunicación, para proporcionar una mejora en la toma de decisiones en pacientes con neoplasias avanzadas, dotándoles durante su etapa formativa de herramientas para superar las barreras que impiden una correcta atención de nuestros enfermos en consonancia con los objetivos de nuestros pacientes y una práctica clínica basada en la evidencia. Todo residente de oncología debe aprender a tratar la sintomatología asociada a los enfermos con cáncer en los distintos periodos evolutivos de la enfermedad, siendo fundamental la docencia específica en cuidados paliativos, y recomendándose rotatorios específicos en unidades especializadas. [16][17]

Además de estas rotaciones, todo residente de Oncología Médica sería deseable complementar la formación a través de la realización de cursos monográficos sobre distintos aspectos de los cuidados continuos y comunicación. En este sentido desde el grupo de Cuidados Continuos de SEOM se realiza en Valencia desde 2005 un simposio anual para residentes, en el que asisten aproximadamente 90 participantes al año, y en el que se tratan temas sobre el manejo de síntomas y terapia de soporte en el paciente oncológico, así como habilidades comunicativas y de relación con el enfermo, que como se ha dicho son imprescindibles en la formación curricular del residente de oncología médica.

DOCENCIA CONTINUADA

En el campo de los cuidados paliativos en una encuesta de situación realizada para realizar la Estrategia en Cuidados Paliativos del Sistema Nacional de Salud (Ministerio de Sanidad y Consumo en 2007), trece CC.AA. informaban sobre actividades de formación continuada. En once de ellas se realizaban diversos cursos, talleres y seminarios de nivel básico, la mayoría presenciales, dirigidos fundamentalmente a médicos y enfermeras. Once CC.AA. informaban sobre actividades relacionadas con especialistas en formación, particularmente de medicina familiar y comunitaria. Durante los años 2007 y 2008 en España, recibieron formación de nivel básico 12.809 profesionales sanitarios, de nivel intermedio 1.545 y de nivel avanzado 479, correspondiendo en su mayor parte a profesionales de medicina y de enfermería. Se ha considerado formación básica a la realización de cursos específicos de entre 20 y 40 horas de duración. En la formación intermedia se han incluido cursos de 40-80 horas, acreditados, cursos de Tercer Ciclo (Doctorado) y estancias de 1-2 meses en Unidades de Paliativos. Por último se ha considerado formación avanzada a la realización de cursos Máster y de Estancias iguales o superiores a 3 meses en Unidades de Cuidados Paliativos. [18]

La universidad española ha incrementado su implicación en la Medicina Paliativa desde diferentes ámbitos. En el curso 2013-2014 se contabilizaban en España diferentes cursos Máster en cuidados paliativos, entre los que destacan por su antigüedad, entre otros:

- La universidad de Cantabria que desde 1989 imparte anualmente un Curso Monográfico del Doctorado titulado "Medicina Paliativa: la atención al paciente no curable".
- La Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, organiza el Máster en Cuidados Paliativos y tratamiento de Soporte del enfermo neoplásico que se imparte anualmente desde 1994.

- La Universidad de Salamanca organiza un Máster Universitario de Cuidados Paliativos en el enfermo oncológico desde 1995.
- La Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, desde 1996, realiza un curso anual de Especialista Universitario en Cuidados Paliativos.
- En la Universidad de Valladolid se organiza desde 1997 el Curso de Especialista Universitario en Medicina Paliativa con el patrocinio de la SECPAL y la Junta de Castilla y León.
- La Sociedad Catalano Balear de Cures Paliatives y la Universidad de Barcelona en 1997 comienzan un Máster en Cuidados Paliativos de más de 300 horas teórico prácticas.

La formación continuada de los especialistas es crítica en una especialidad en la que los avances en diagnóstico, estadiaje y métodos de pronóstico y tratamiento evolucionan rápidamente. La formación médica continuada en oncología está impulsada por distintas instituciones en cada país. Algunos ejemplos de instituciones que se encargan, impulsan y establecen la formación médica continuada para que los profesionales en oncología se beneficien de ella son los Sistemas Nacionales de Salud, las asociaciones médicas, las universidades, las sociedades científicas o los hospitales, entre otros. La manera de obtener una formación óptima en cuidados continuos y tratamiento de soporte, es por tanto, a través de:

- Cursos monográficos sobre cuidados continuos y, en concreto, sobre tratamiento del dolor oncológico y sobre comunicación e información, deberían generalizarse para todos los residentes de oncología médica y radioterápica.
- Cursos de formación continuada sobre cuidados continuos que se realizarán tanto en el hospital como en los centros de atención primaria, e irán dirigidos a todo el personal sanitario (médicos, enfermeras, etc.) que atienda con mayor o menor frecuencia a enfermos oncológicos.
- Reuniones científicas en los congresos y simposios de Oncología, siendo fundamental que existan ponencias o mesas redondas sobre cuidados continuos y tratamiento de soporte, para que todos los oncólogos podamos conocer los avances existentes.
- Másters en medicina paliativa y tratamiento de soporte del enfermo con cáncer, como los nombrados anteriormente. Evidentemente, la realización de estos másters representa el máximo nivel de docencia en cuidados continuos. El objetivo es que los profesionales que atienden a enfermos con cáncer sean capaces de hacerse cargo del conjunto de sus necesidades y contribuyan eficazmente a mejorar su calidad de vida
- Además de los programas teóricos expuestos, la enseñanza para el desarrollo de habilidades en cuidados continuos debe contar con un gran componente práctico. Para ello, no es suficiente con sesiones en las que se comenten casos clínicos o se proyecten vídeos, sino que es imprescindible el contacto con el enfermo para la transmisión del componente emocional del aprendizaje, que en este caso tiene una importante función motivadora.

Los programas de formación continuada en Oncología médica para especialistas tienen como objetivo principal el de mejorar su capacitación para un correcto ejercicio profesional, acorde con los progresos que van produciéndose en cuanto a la prevención, diagnóstico precoz, patogenia, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades oncológicas, así como en los avances tecnológicos e insistiendo en los cuidados de soporte y paliativos.

Entre las actividades que lleva a cabo SEOM destacar el simposio en cuidados continuos que se realiza desde 2010 cada dos años, así como la puesta en marcha de jornadas intensivas, cursos y plataformas on-line, como el curso que organiza E-oncología y la Sociedad Española de Oncología Médica centrado en el enfoque multidisciplinar de tratamiento de soporte y cuidados paliativos, cuyo objetivo es mejorar la calidad de vida de los pacientes a través de la prevención y el alivio del sufrimiento con la impartición de esta actividad formativa dirigida a los profesionales médicos.

Aunque en los últimos años se está consiguiendo una mayor sensibilización del colectivo médico hacia los cuidados continuos en el paciente con cáncer, todavía no se ha alcanzado la importancia que debiera tener como disciplina. Las unidades de cuidados continuos deben adoptar las medidas necesarias para facilitar la realización de actividades de formación continuada y de investigación y docencia de sus profesionales, desarrollando un programa de formación continuada para la actualización de su personal en los conocimientos relativos a calidad asistencial, debe desarrollar una oferta docente que se integre en el programa de formación continuada dirigido a los facultativos del hospital, dedicados o no a los cuidados paliativos. [19]

CONCLUSIONES

La enseñanza de los Cuidados Paliativos, aunque ha progresado desde mediados de los años ochenta, requiere todavía una mayor atención y un mayor impulso. El desarrollo de programas de entrenamiento que identifiquen la complejidad y necesidad de la interdisciplinariedad, demandan una re-comprensión del fenómeno del sufrimiento y de la muerte en nuestra sociedad, es fundamental adquirir conocimientos necesarios sobre la atención integral en soporte, cuidados paliativos y cuidados al final de la vida.

Aunque en los últimos años ha cambiado el panorama de la medicina paliativa en la universidad española y casi la mitad de los futuros médicos tendrán oportunidad de aprender cuidados paliativos como una materia más de su currículum, todavía queda un enorme trabajo por hacer en este campo. Por ejemplo, convendría valorar el perfil del profesorado que se encargará de impartir dicha materia, comprobando si su cualificación y experiencia son adecuadas para hacerlo con unos criterios mínimos de calidad; no basta saber si la materia se enseña, es obligado valorar si el alumno aprende e incorpora aptitudes y habilidades apropiadas para tratar de forma efectiva a los enfermos.

En los pacientes con cáncer la docencia en este ámbito ha de considerarse un objetivo fundamental, tanto en el programa de formación de los residentes de oncología médica, como la formación continuada una vez finalizado el periodo de residencia, para mejorar la calidad asistencial de nuestros pacientes desde el diagnóstico hasta las fases finales de la vida.

BIBLIOGRAFIA

1. Camps C, Martinez N. Una nueva concepción de los cuidados paliativos en Oncología: los cuidados continuos y la integración de niveles. Rev Oncol 2002; 4:476-484.
2. De las Heras B, Vilches Y, Ordoñes A, Jimenez-Gordo M, de Castro J, González-Barón M. Cuidados Paliativos en Oncología: Pasado y Presente. Oncología; 2000, 23: 256-261.
3. Borràs JM, Baselga J. Editorial: The impact of cancer in Spain: consequences for cancer prevention and care. Annals of Oncology 21 (Supplement 3): iii1–iii2, 2010.
4. Alberola V. Docencia de pregrado en Oncología Médica. En: Aranda E, Benavides M, Casas AM, Felip E, Garrido MP, Rifá J. (Comité Coordinador del Primer Libro Blanco de la Oncología Médica en España). Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). 2007. Págs.: 235-245.
5. Judith Gaffan, Jane Dacre, and Alison Jones Educating Undergraduate Medical Students About Oncology: A Literature Review. J Clin Oncol 2006, 24:1932-1939.
6. Labianca R(Chair). Medical Oncology Status in Europe Survey (MOSES). Phase II. Prepared by The ESMO MOSES Task Force. September 2006. Phase III. Prepared by The ESMO MOSES Task Force. September 2008.
7. Formación de Pregrado en Oncología. Una asignatura pendiente. Sociedad Española de Oncología Médica, Octubre 2012.
8. Sheehan D, Forman W. Hospice and palliative care: concepts and practice. Jones and Bartlett series in oncology Nursing Series. Jones & Barlett Publishers, 1996: 152-154.
9. Dupont EM, Francoeur RT. Current state of thanatology education in american health care professions and an integrated model. Loss Grief and Care.1988; 1&2: 33-38.
10. Smith AM. Palliative medicine education for medical students: a survey for British Medical Schools, 1992. J Med Ed. 1994; 28: p. 197-199.
11. F. Stiefel, J. Barth, J. Bensing, L. Fallowfield, L. Jost, D. Razavi & A. Kiss for the participants. Communication skills training in oncology: a position paper based on a consensus meeting among European experts in 2009. Annals of Oncology 21: 204–207, 2010
12. Sullivan AM, Lakoma MD, Block SD. The status of medical education in end-of-life care: a national report. J Gen Intern Med 2003;18:685–695.
13. Jesús Antonio Vaquero Cruzado y Carlos Centeno Cortés. Panorama actual de la enseñanza de medicina paliativa en la universidad española. Med Paliat. 2014;21(1):3-8
14. Frances A. Collichio,Michael P. Kosty, Timothy J.Moynihan, Thomas H. Davis y James A. Stewart Cómo organizar un programa de formación en una especialidad: enseñanzas aprendidas y modo de incluir las competencias elaboradas por el Accreditation Council for Graduate Medical Education en el plan de estudios. Journal of Clinical Oncology, Vol 28, Nº 22 (Agosto 1), 2010: pp. 3659-3667
15. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad: Programas Formativos de Especialidades en Ciencias de la Salud: Oncología Médica. Comisión Nacional de oncología Médica. Abril 2013
16. Jeffrey M. Peppercorn, Thomas J. Smith, Paul R. Helft, David J. DeBono, Scott R. Berry, Dana S. Wollins, Daniel M. Hayes, Jamie H. Von Roenn, and Lowell E. Schnipper American Society of Clinical Oncology Statement: Toward Individualized Care for Patients With Advanced Cancer. J Clin Oncol 29:755-760. 2011
17. Frank D. Ferris, Eduardo Bruera, Nathan Cherny, Charmaine Cummings, David Currow, Deborah Dudgeon, Nora JanJan, Florian Strasser, Charles F. von Gunten, and Jamie H. Von Roenn Palliative Cancer Care a Decade Later: Accomplishments, the Need, Next Steps—From the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 27:3052-3058. 2009

18.Estrategia en Cuidados Paliativos del Sistema Nacional de Salud. Actualización 2010-2014. SANIDAD 2011. MINISTERIO DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL E IGUALDAD
19.Aranda E, Benavides M, Casas AM, Felip E, Garrido MP, Rifá J. (Comité Coordinador del Primer Libro Blanco de la Oncología Médica en España). Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). 2007.

OBJETIVOS Y PLANIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN EN CUIDADOS PALIATIVOS

Dr. Javier Espinosa Arranz
Jefe de Sección. Servicio de Oncología Médica.
Hospital General de Ciudad Real. Ciudad Real

Dr. José Carlos Villa Guzmán
F.E.A. Oncología Médica. Servicio de Oncología Médica.
Hospital General de Ciudad Real. Ciudad Real

Dra. Rocío Galán Moral
M.I.R III. Servicio de Oncología Médica.
Hospital General de Ciudad Real. Ciudad Real

El cáncer constituye uno de los mayores problemas de salud en el mundo desarrollado y su impacto negativo incide de manera especial en los grupos humanos más desfavorecidos. Los últimos 20 años han visto un progreso real en la comprensión y el manejo del cáncer. Desde comienzos de los años 90, la frecuencia de muertes producidas por cáncer ha ido disminuyendo. Este progreso ha llevado a cifras globales próximas al 50 % de curaciones, definidas funcionalmente como supervivencias superiores a cinco años. El cáncer es una de las enfermedades más prevalentes en España y de hecho la primera causa de muerte. En el año 2013[1] fallecieron por cáncer en España 104.156 personas y la incidencia anual de nuevos casos se sitúa en torno a los 196.902. Así, gran parte de estos pacientes necesitarán un tratamiento de soporte a lo largo de la evolución de su enfermedad en algún momento.

Los Cuidados Paliativos, son un conjunto de medidas **médico-sociales** destinadas a mejorar la calidad de vida de los pacientes con enfermedades en fase de no curación y apoyar a la familia de éstos. Esta área de conocimiento ha experimentado un desarrollo muy significativo en los últimos 10 años. La Medicina Paliativa es relativamente joven. El movimiento paliativo moderno empezó con la apertura del *St. Christopher´s Hospice* en Londres en 1960, pero sólo se generalizó a partir de 1990, cuando la Organización Mundial de la Salud adoptó la definición de Cuidados Paliativos de la Sociedad Europea de Cuidados Paliativos como: "el cuidado activo total de los enfermos cuya enfermedad no responde al tratamiento curativo", más aún si está en fase avanzada y progresiva. Actualmente este concepto se está aplicando a fases más precoces de la enfermedad avanzada y no curable. Los objetivos fundamentales de la Medicina Paliativa son prevención del sufrimiento y esto se consigue con la identificación precoz y tratamiento del dolor y de otros problemas físicos, psicosociales y espirituales, colaborar para que el paciente y la familia acepten la realidad y procurar conseguir la mayor calidad de vida.

Los Cuidados Paliativos se realizan a través de cuatro elementos básicos: una buena comunicación, un control adecuado de los síntomas, diversas medidas para aliviar o atenuar el sufrimiento, dar apoyo a la familia antes de la muerte y durante el proceso del duelo. Por tanto, la investigación en esta esfera de la Medicina tiene que desarrollarse en dichos elementos.

PECULIARIDADES DE LA INVESTIGACION EN CUIDADOS PALIATIVOS

Investigar tiene como objetivo descubrir nuevos hechos, crear nuevas perspectivas o validar la práctica clínica, lo que conocemos empíricamente. Pero investigar en CP, además, tiene el objetivo[2] de demostrar que las unidades de CP cumplen la función para la que fueron creadas (aumentar el bienestar del paciente terminal y su familia) y de que son eficientes (consiguen la máxima eficacia al menor coste humano y económico posible). Por tanto, es labor obligada realizar estudios observacionales de manera contínua que analicen la calidad de vida en esta fase tan compleja de la enfermedad en la que como hemos referido anteriormente, el objetivo fundamental el el bienestar y evitar el sufrimiento.

Investigar con todo lo que tenga que ver, directa o indirectamente, con la posibilidad de aportar más bienestar es un objetivo loable. Para la mayoría de clínicos el método experimental, especialmente en el campo de la investigación médica es el único método fiable para demostrar determinadas hipótesis. Esto dificulta en parte la investigación y desarrollo ciertos tratamientos en el campo de los CP, tales como las terapias alternativas puesto que se desconoce el mecanismo de acción de gran parte de ellas.

Si en cualquier investigación, es preciso atender los principios éticos fundamentales, en investigación en CP ésto cobra su máximo exponente. A modo de ejemplo, sabemos que los anicolinérgicos pueden mejorar la fase de agonía disminuyendo el número de secreciones. En este sentido no es muy ético realizar un estudio de fase III que randomice a los pacientes en estado agónico a recibir un tratamiento con anticolinérgicos o no.

El equipo investigador debe respetar la autonomía de los pacientes mediante una información veraz y continua, exponiendo con claridad los objetivos del estudio y las opciones. Es preciso formular un plan de cuidados que deberá consensuarse con el enfermo. Es vital escuchar las prioridades y objetivos el paciente, uno de los principales pilares de la medicina paliativa. Debe respetarse la opción de poder retirarse en cualquier momento de la investigación. Se deben evaluar las ventajas del tratamiento (beneficencia), los riesgos (no maleficencia), y respetar su derecho al mejor tratamiento existente posible (justicia). Debe siempre respetarse la dignidad del enfermo durante toda la investigación, buscando aliviar su dolor y sufrimiento por encima de los intereses del estudio. Y sobre todo respetar su autodeterminación. La información será nuestra mejor aliada para lograr la adherencia del paciente paliativo a los futuros estudios. En este sentido, los autore Roy y McDonald[3] describen algunas de las peculiaridades de la investigación en CP en las que inciden los componentes éticos:

- El objetivo, que siempre ha de estar correlacionado con conceptos como bienestar, calidad de vida o con factores que los condicionen.
- Vulnerabilidad. Suelen ser pacientes muy frágiles, con mucha dependencia emocional de los profesionales y con una gran confianza depositada en ellos, lo que les hace más susceptibles a determinadas propuestas, aunque éstas no vayan a tener un beneficio directo para ellos. Riesgo potencial de manipulación.
- Competencia. Los participantes en la investigación deben comprender sus opciones y ser capaces de tomar una decisión y comunicarla. A veces los profesionales tienen dificultad en apreciar déficits enmascarados de la función cognitiva, lo que cuestionaría la validez del consentimiento dado.
- Inestabilidad clínica, con polifarmacia y con riesgos de yatrogenia.

Una vez planteado el problema y la magnitud de mismo hemos de analizar ciertas cuestiones problemáticas que pueden aparecer en la investigación en CP:

- Existe el riesgo de tratar a los pacientes y sus familias meramente como medios para un fin investigador, contraviniendo por tanto la filosofía de los CP.
- Para el profesional de CP es fundamental salvaguardar el bienestar del paciente y esto se ace desde un contacto personalizado con el mismo; sin embargo la naturaleza impersonal del método experimental conlleva una despersonalización implícita, lo que puede conducir a lo denominado como conflicto de rol, pues en ocasiones entran en contradicción algunos procedimientos u objetivos del estudio con el objetivo paliativo del bienestar del paciente.
- El consentimiento informado puede resultar problemático. En ocasiones éste puede estar influenciado por el estado emocional del paciente sin ser un consentimiento como tal.
- Los pacientes de los CP son vulnerables y cabe la posibilidad de que al firmar el consentimiento informado se creen una espectativa personal de mejora al participar en la investigación. Es por ello por lo que debemos informar muy bien a nuestros pacientes para que no se creen falsas expectativas
- En investigación cualitativa los investigadores argumentan que el hecho de dedicar tiempo y atención al paciente suele ser vivido como positivo por los pacientes; sin embargo, también puede ser una experiencia estresante. En ocasiones, determinadas preguntas a familiares, por ejemplo, han suscitado crisis emocionales al constatar los sujetos déficits importantes que, hasta aquel momento, su no conciencia les hacía no vivirlo como problema.

Para cuidar la moralidad de todo el proceso, sugerimos tener en cuenta las siguientes pautas y reflexiones:

- Los pacientes tienen derecho a participar en la investigación, lo cuál puede añadirles sentido a sus vidas, al realizar una contribución positiva al bien común y público.
- La competencia del sujeto para otorgar consentimiento informado debe estar asegurada.
- Debemos preguntarnos explícitamente si la participación en la investigación compromete el objetivo de mejora de bienestar del paciente, pues ésta es la primera prioridad.
- En este sentido, habrá que cerciorarse que no ser elegido un sujeto para un estudio o su negativa a participar en el mismo no tiene efectos indeseados en cuanto al futuro cuidado que se le aplique. No olvidemos que el tiempo, por ejemplo, es un recurso limitado que, empleado en una actividad investigadora, deja de emplearse en otras más directamente asistenciales.
- Si la participación en un ensayo se asocia a riesgos apreciables como por ejemplo el desarrollo de efectos medicamentosos adversos, el procedimiento debe contar con mecanismos para detectar esos efectos lo antes posible, asegurando al paciente la posibilidad de renegociar y rechazar su participación a lo largo del proceso.
- Siempre serán preferibles los procedimientos observacionales frente a los invasivos.
- Es aconsejable, con permiso del paciente, informar a y buscar el acuerdo de los familiares, para evitar posibles y futuros conflictos.

- Sería muy conveniente que los equipos que comenzaran o realizaran investigación en CP realizaran talleres o cursos acerca de las cuestiones éticas y no sólo metodológicas en investigación en CP.
- Los ensayos clínicos han de pasar obligatoriamente por la autorización de un Comité de Ensayos Clínicos. Para otro tipo de investigaciones sería muy aconsejable contar con un informe de valoración de un Comité de Bioética, también conocidos como Comités de Ética para la Asistencia Sanitaria (CEAS).

Daniel Callahan[4] propone que la medicina paliativa configure un ideal médico de la misma categoría que el de la erradicación de las enfermedades y, por tanto, la investigación sobre el proceso de morir y el alivio del sufrimiento humano, constituyen un imperativo de investigación tan importante y urgente como el estudio científico que se lleva a cabo en, pongamos, neurocirugía u otra especialidad de la medicina. Toda una invitación a seguir investigando en nuestro ámbito. Una última consideración. La dominación del modelo de ciencia básica en medicina ha llevado a los clínicos a buscar conocimiento basado en datos duros, con un cierto desprestigio de otras realidades más inobjetivables y más difíciles –que no imposibles– de evaluar, como pueden ser los aspectos emocionales, los espirituales o los valores. La separación de datos duros y blandos deriva de la separación del cuerpo del paciente de la biografía del mismo. Los CP surgen como un desafío a la separación de cuidar y curar, de paciente y familia y de objetividad clínica y compasión humana. La intervención clínica no puede estar únicamente basada en la "medicina basada en la evidencia", pues esto llevaría a una consideración parcial de la persona (su organismo, sus síntomas) y a prescindir de otras variables, como son las afectivas[5] o las propiamente morales, tan importantes en la relación clínica con estos pacientes. Se trata de dar un sí al rigor metodológico y un no rotundo a la rigidez clínica del protocolo que, en último término, es un medio, pero nunca un fin en sí mismo.

INVESTIGACION EN CUIDADOS PALIATIVOS EN ESPAÑA

Es necesario propulsar la investigación en España sobre CP. En España en general, la investigación sobre CP ha sido escasa. En años anteriores se ha trabajado muchísimo en emesis[6,7] y en dolor[8]. La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) ha impulsado distintas iniciativas a través de la Sección de Cuidados Continuos. Buen ejemplo es el reciente desarrollo del estudio FINITE. Este estudio ha logrado diseñar un nuevo score para identificar los pacientes de alto riesgo, riesgo intermedio y bajo riesgo de complicaciones y muerte en el seno de un episodio de fiebre neutropénica. El estudio ha sido validado a nivel mutlicéntrico y nacional auspiciado por la SEOM y ha sido publicado en diferentes ámbitos.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Finalmente, hemos de planificar una investgación en CP que sea factible y fácilmente reproducible. Así es necesario formar comités multidisciplinares dentro de las distintos Hopitales integrados por todos los especialistas que traten pacientes oncológicos en fase terminal y que sea el seno de estos donden se gesten hipótesis, fuente de investigación.

Actualmente se ha producido un avance importante en el desarrollo de fármacos analgésicos. El dolor crónico presenta a día de hoy múltiples opciones terapeuticas para su manejo, tratamientos activos y con escasa toxicidad comparados con los opioides clásicos tales como el tabepantol, el

fentanilo y la oxicodona-naloxona. El tratamiento del dolor irruptivo tambien ha tenido un avance considerable en los últimos años con la incorporación de distintas formulaciones de fentanilo por via intranasal, sublingual o transmucosa. Sin embargo, el paciente sigue teniendo dolor a pesar de todo este arsenal terapeutico. En este sentido debemos investigar el papel que juegan las terapias alternativas tales como la musicoterapia, la acupuntura, el reiki, el yoga, etc pues tenemos evidencia de que pueden ser útiles pero su eficacia no está contrastada en estudios clínicos.

Desconocemos las implicaciones que puede tener la personalidad de los pacientes en la fase final de su vida. No existen estudios descriptivos que analicen los distintos aspectos de la personalidad y su influencia en la fase final de la vida y en la elaboración del duelo.

Tambien tenemos que extender la investigación a los cuidadores. Es nuestra obligación ofrecer bienestar a los familiares de nuestros pacientes. Debemos estudiar cómo influye tambien la personalidad de estos en la elaboración del duelo, en el afrontamiento de las noticias, en la capacidad de controlar el estrés que pueda suponer ver como la enfermedad va deteriorano al paciente.

Podemos concluir que la investigación en CP ha sido escasa en los últimos años por diversas cuestiones. El campo de los cuidados paliativos es tremendamente atractivo y la investigación es necesaria para ofrecer el máximo bienestar a los pacientes. Esta investigación tiene sus peculiaridades inherentes al campo de estudio, lo cual la hace exclusiva, siendo su máximo exponente buscar el bienestar en la esfera espiritual, emocional y física de los pacientes y ciudadores.

BIBLIOGRAFÍA

1. http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/epidemiologia-ambiental-y-cancer.shtml
2. Bayés R. Principios de la investigación psicosocial en cuidados paliativos. En: Die Trill M, López Imedio E (ed). Aspectos Psicológicos en Cuidados Paliativos. La comunicación con el enfermo y la familia. Madrid: Ades, 2000; 651-668
3. Roy DJ, MacDonald N. Ethical issues in palliative care. Doyle D, Hanks G, MacDonald N (ed). Oxford Textbook of Palliative Care. Oxford: Oxford University Press, 19982: 103-107
4. Callahan D. Death and the research imperative. New Eng J Med 2000; 342: 654-656
5. Jovell A. Medicina basada en la afectividad. Med Clin (Barc) 1999; 113: 173-175
6. Romero J., de Miguel R., Berrendero F., Ramos JA., Fernández-Ruiz JJ. The endogenous cannabinoid system and the basal ganglia: biochemical, pharmacological and therapeutic aspects. Pharm Ther 2002; 95, 137-152
7. Antiemetic-efficacy of oral granisetron in the total control of late-onset emesis induced by cyclophosphamide- containing chemotherapy. , Aranda E, Guillem V, Carrato A, et al. Pharm Worl Sci1999;2:60-58
8. Diez años de investigación en la Revista de la Sociedad Española del Dolor: análisis de los grupos de trabajo. Monsalve V, Cerdá G, de Andrés, J.Rev Soc Esp Dolor 2004;11:335-344.
9 Carmona-Bayonas A, Gómez J, González-Billalabeitia E, Canteras M, Navarrete A, Gonzálvez ML, Vicente V, Ayala de la Peña F: Prognostic evaluation of febrile neutropenia in apparently stable adult cancer patients. Br J Cancer 2011;105:612-7,

ÁREA DE CUIDADOS CONTÍNUOS

TERAPIAS PALIATIVAS ESPECÍFICAS EN ONCOLOGÍA

Dra. Pilar García Alfonso
Jefe de Sección. Servicio de Oncología Médica.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Dra. Sara Pérez Ramírez
M.I.R. V. Servicio de Oncología Médica.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Dr. Andrés Jesus Muñóz Martín
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

La incidencia del cáncer en España en 2012 ha sido de 215.534 casos, con una tasa estandarizada por edad de 215,5 casos por 100.000 habitantes por año, según datos GLOBOCAN 2012. La predicción para 2015 es de 227.076 casos, con un crecimiento de nuevos casos que se produce en mayor medida a costa de la población mayor de 65 años. La tendencia mundial en los países occidentales es la disminución de la mortalidad de los tumores de mayor incidencia.[1] Sin embargo la OMS estima que en 2020 habrá 20 millones de personas con cáncer de las que el 55% de los pacientes morirán por dicha enfermedad. Por lo tanto se calcula que 11 millones de pacientes en el mundo y más de 100.000 pacientes en España, se enfrentarán a una estrategia terapéutica meramente paliativa y que la mayor actividad asistencial de los oncólogos médicos seguirá teniendo una intención paliativa. Sin embargo, no curar no significa que los tratamientos oncológicos específicos utilizados no consigan un gran beneficio en el paciente. Para estos pacientes en los que la curación no es posible el objetivo es la "cronificación" de la enfermedad, ya que los tratamientos oncológicos específicos obtienen un claro incremento en supervivencia global, en supervivencia libre de progresión y en calidad de vida. Un claro ejemplo de esta situación es el cáncer de colon en el que la quimioterapia paliativa asociada a terapia biológica ha conseguido doblar la mediana de supervivencia de los pacientes con enfermedad metastásica.

Dentro del concepto de "Cuidados Continuos" del paciente oncológico, los cuidados paliativos están presentes en todas las fases de la enfermedad sin posibilidad de curación. Sin embargo, cuando el paciente llega a un punto en el cual ya no puede justificarse el tratamiento oncológico específico los cuidados paliativos pasan a ser el enfoque total de atención, administrándose para el alivio de los síntomas y los problemas emocionales del cáncer.

La integración precoz de los cuidados paliativos especializados en los pacientes incurables mientras sigue en tratamiento oncológico activo es un nuevo abordaje con buenos resultados. El estudio ENABLE II evaluó el papel de los cuidados paliativos en los tumores avanzados y encontró mejor calidad de vida en la intervención paliativa.[2] Recientemente un estudio realizado en cáncer de pulmón ha confirmado el beneficio de integrar los cuidados paliativos de forma precoz encontrando un incremento en la supervivencia y una ligera mejoría en calidad de vida.[3] Tradicionalmente los cuidados paliativos se han aplicado en el final de la vida, sin embargo una aplicación precoz y conjunta con el tratamiento oncológico activo puede que sea una mejor estrategia. [4]

CIRUGÍA PALIATIVA

A pesar de los avances actuales en el campo de la radioterapia, la quimioterapia y las terapias dirigidas, la cirugía oncológica continúa siendo una parte fundamental en el manejo multidisciplinar de los pacientes con cáncer. Aunque acostumbramos a asociar la cirugía oncológica con el tratamiento curativo y radical del cáncer, ésta juega un papel importante y específico en el manejo paliativo de los pacientes con tumores malignos avanzados. La cirugía paliativa agrupa un conjunto de procedimientos empleados con intención no curativa con el único objetivo de mejorar los síntomas del paciente contribuyendo a mejorar su calidad de vida aunque con ello no se logre, en la mayoría de las ocasiones, un aumento de la supervivencia.[5] La terapia quirúrgica en el contexto paliativo entraña la toma de decisiones complejas entre las que se deben tener en cuenta factores como la edad del paciente, la agresividad del tumor, la extensión local de la enfermedad, la esperanza de vida y la gravedad de los síntomas. Hay que tener presente que la mayor parte de estas intervenciones se asocian con elevadas tasas de morbilidad y mortalidad muy probablemente debido a la fragilidad de los pacientes y a factores de riesgo específicos como la desnutrición severa. Por todo ello, cuando se considera la cirugía paliativa en pacientes con cáncer, riesgos de complicación, morbilidad y mortalidad deben sopesarse frente a los beneficios potenciales en términos de control de los síntomas.[6]

Las situaciones en las que esta forma de tratamiento está indicada son numerosas:

- **Cirugía de resección y/o derivación intestinal:** Indicada en el caso de obstrucción intestinal por tumores digestivos o ginecológicos avanzados. En el caso de la obstrucción intestinal total, la cirugía representa la única alternativa de tratamiento para el alivio sintomático. En pacientes con cáncer de colon siempre que sea posible es preferible llevar a cabo la resección del tumor primario y la reconstrucciónde l tránsito intestinal mediante anastomosis primaria. El manejo de las pacientes con cáncer de ovario es más complejo ya que con frecuencia la obstrucción intestinal afecta a distintos puntos del tracto digestivo resultando obligada la realización de resecciones amplias o de ostomías múltiples. En los casos en los que la cirugía no sea posible puede valorarse la colocación de una endoprótesis enteral por vía endoscópica con el fin de restituir el tránsito intestinal disminuyendo la morbi-mortalidad que conlleva la cirugía. La inserción de prótesis no solo está contemplado en los tumores colorrectales y ginecológicos sino que también se emplean en la disfagia maligna, en los tumores gastroduodenales y pancreáticos irresecables y en el tratamiento de las fístulas esófago-bronquiales. Aunque se trata de un procedimiento poco invasivo no está exento de complicaciones siendo las más frecuentes la perforación y la migración de la prótesis.[6]

- **Cirugía para el control de hemorragias:** El control del sangrado tumoral puede llevarse a cabo mediante técnicas endoscópicas, radiológicas o a través de la ligadura quirúrgica de los vasos sanguíneos. Existen determinados factores que pueden favorecer el sangrado:[7]

    - El desarrollo del tumor en áreas con una alta concentración de vasos sanguíneos (tumores de cabeza y cuello y del sistema nervioso central).

    - Localización del tumor en órganos como el esófago, el estómago o el intestino en los que el paso constante de los alimentos y de los productos de desecho puede erosionar su superficie.

    - Tratamiento con fármacos que, como efecto secundario, pueden favorecer el sangrado (bevacizumab).

- **Cirugía traumatológica:** Para la fijación de fracturas patológicas y en el tratamiento de la compresión medular.[7]

- **Cirugía antiálgica:** Debe ser considerada en pacientes con una esperanza de vida superior a 6 meses, con un estado general lo suficientemente bueno para soportar la intervención y siempre después de haber agotado tratamientos menos agresivos que implican el uso de medicación analgésica y la realización de bloqueos nerviosos.[8]

- **Cirugías de las recidivas tumorales:** De especial interés en tumores de lento crecimiento y bajo grado de malignidad como ocurre en algunos sarcomas de partes blandas.[5]

- **Cirugía de las metástasis:** Indicada en el caso de metástasis únicas o en número reducido de localización cerebral, hepática y pulmonar. Aunque inicialmente considerada cirugía paliativa puede conseguir supervivencias prolongadas e incluso la curación de algunos pacientes.[5]

- **Otras técnicas:** Se trata de intervenciones poco invasivas que contribuyen a mejorar enormemente la calidad de vida del paciente y entre las se incluyen la traqueotomía para asegurar la ventilación pulmonar; la gastrostomía para asegurar la nutrición del paciente, la evacuación de líquido pericárdico, pleural o abdominal y la realización derivaciones de la vía biliar o urinaria.

A pesar de que la cirugía paliativa es una parte importante de la práctica oncológica los estudios realizados en este campo son insuficientes.

RADIOTERAPIA PALIATIVA

La radioterapia con intención curativa y como única modalidad terapéutica se utiliza en la enfermedad de Hodgkin en estadios localizados, en estadios localizados de algunos tumores de cabeza y cuello, cáncer de próstata, tumores ginecológicos, tumores cerebrales y algunos tumores de piel. En general la radioterapia forma parte del tratamiento multidisciplinario en combinación con cirugía y/o quimioterapia.

Puede utilizarse como tratamiento paliativo de muchos tumores para aliviar la sintomatología y las complicaciones generadas por estos. Está indicada su utilización para tratar hemorragias, obstrucción de órganos y dolor visceral refractario.

Es especialmente eficaz como analgesia en las metástasis óseas dolorosas y para prevenir fracturas. Además mejora de la compresión de raíces nerviosas o de la médula espinal. Tiene un papel reconocido en las metástasis cerebrales. La radioterapia holocraneal paliativa además de reducir los síntomas neurológicos obtiene un incremento en la supervivencia y una disminución en la probabilidad de muerte por causa neurológica. El desarrollo tecnológico permite administrar nuevas técnicas como la braquiterapia endobronquial en cáncer de pulmón planificada mediante TAC 3D, que obtiene una rápida mejoría de la ventilación y/ o de la hemoptisis en casos de tumores endobronquiales.[9]

Las dosis empleadas para el tratamiento paliativo son menores que las utilizadas en el tratamiento curativo y conllevan menos efectos secundarios. También pueden utilizarse en casos de urgencias oncológicas como son la compresión medular, obstrucción de vías aéreas o en el síndrome de vena cava superior.

QUIMIOTERAPIA PALIATIVA

La quimioterapia paliativa es el procedimiento terapéutico habitual de la mayoría de los tumores sólidos no susceptibles de cirugía radical, sobre todo cuando se encuentran en etapas avanzadas, particularmente cuando hay metástasis. La quimioterapia al reducir el tamaño tumoral puede prolongar la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión mejorando la calidad de vida y controlando los síntomas. La utilización de los diferentes esquemas de quimioterapia dependerá de muchos factores dependientes del estado general del paciente y de la agresividad tumoral, que nos lleven a la elección del esquema más adecuado capaz de controlar el crecimiento tumoral con la menor toxicidad posible.

La valoración de la eficacia de la quimioterapia se basa en el incremento de supervivencia global, si bien hay otros parámetros relacionados como son la supervivencia libre de progresión que suele acompañarse de una prolongación de la supervivencia global. Otro parámetro de interés es la tasa de respuestas que traduce en general una eficacia del esquema de quimioterapia con un rápido control sintomático. Se han desarrollado distintas formas de evaluación de respuesta, para identificar a los pacientes que pueden conseguir prolongación de la supervivencia, como son la respuesta precoz y/o la profundidad de respuesta. Sin embargo, es fundamental, en este escenario que el beneficio en supervivencia venga acompañado de un incremento en la calidad de vida. Los ensayos clínicos actuales incorporan por definición escalas de calidad de vida que ayudan a evaluar la aportación de la quimioterapia al control sintomático.[10] El paradigma del papel paliativo de la quimioterapia lo constituye la gemcitabina en el cáncer de páncreas, aprobada por la FDA (Food and Drug Administration) para el tratamiento del cáncer de páncreas avanzado en base al beneficio clínico. [11]

La duración de la quimioterapia paliativa en muchos tumores no está preestablecida y se mantiene en ausencia de toxicidad inaceptable o de progresión. Esta situación obliga a evaluar cuidadosamente el beneficio en la calidad de vida del paciente y ha dado lugar al desarrollo de quimioterapia de mantenimiento, con esquemas menos intensivos, que pueden mantener el mismo beneficio en supervivencia sin comprometer la calidad de vida del paciente.

HORMONOTERAPIA PALIATIVA

El tratamiento con hormonas es comúnmente utilizado en el manejo del paciente paliativo. Sus indicaciones principales se basan en:

- El tratamiento de tumores hormono sensibles como son el cáncer de mama o de próstata.

- El manejo de síntomas que responden favorablemente a la terapia hormonal. Los corticoides son utilizados frecuentemente con este fin.

A diferencia de la quimioterapia, el tratamiento hormonal tiene una acción más selectiva ya que detiene el crecimiento tumoral mediante la inhibición de receptores hormonales específicos o de factores de crecimiento que estimulan a la célula tumoral. Esta acción más dirigida favorece su indicación en pacientes frágiles al ser tratamientos cuyo perfil de efectos adversos es bien tolerado.

En el cáncer de mama avanzado con expresión de receptores hormonales y, en ausencia de afectación visceral, la hormonoterapia (tamoxifeno, inhibidores de la aromatasa...) constituye una opción de tratamiento en mujeres de edad avanzada y con comorbilidades múltiples. En este contexto, la tasa de respuesta tumoral alcanza el 60-70% durante un tiempo aproximado de 12-16 meses.[12]

El cáncer de próstata es andrógeno-dependiente. El bloqueo androgénico completo mediante el uso combinado de análogos de LHRH y antiandrógenos se emplea comúnmente en el tratamiento de primera línea de estos tumores. Aunque se consigue inicialmente una respuesta superior al 80% la eficacia del bloqueo hormonal en pacientes con cáncer de próstata metastásico tiene una duración limitada. Dependiendo de los factores pronósticos y de la extensión de la enfermedad el tiempo libre de progresión fluctúa entre los 18 y los 24 meses.[12]

Los tumores neuroendocrinos gastrointestinales expresan receptores de la somatostatina. El uso de fármacos análogos de la somatostatina de liberación prolongada tiene una doble indicación en el tratamiento de los tumores metastásicos: por un lado bloquean la secreción endocrina digestiva y además ejercen una acción antiproliferativa a través de la inhibición del ciclo celular y de la activación de la apoptosis alcanzando una tasa de respuesta del 5-10% y hasta un 50-60% de estabilizaciones tumorales.[13]

Los corticoides se emplean frecuente para el alivio de los síntomas del paciente paliativo (anorexia, astenia, disnea, disfagia, hipercalcemia, emesis, obstrucción intestinal, compresión medular, síndrome de vena cava superior...). Aunque sus indicaciones son amplias es importante seleccionar adecuadamente la dosis y el tiempo de tratamiento, monitorizando en todo momento los efectos secundarios derivados de su uso.

Existen otros usos conocidos de la hormonoterapia paliativa en el tratamiento del cáncer de endometrio o de ovario y en los tumores del sistema nervioso central.

TERAPIA BIOLOGICA E INMUNOTERAPIA

El conocimiento de la biología molecular del cáncer ha permitido el desarrollo de nuevos fármacos a partir de la estructura química de la molécula que o bien está alterada en el tumor o bien participa en la carcinogénesis. Estos nuevos fármacos tratan de inhibir las vías de señalización, la proliferación celular, inducir la muerte celular tumoral, o impedir la diseminación metastásica mediante mecanismos que no habían sido utilizados con anterioridad. Esta estrategia terapéutica es muy atractiva ya que actúa directamente sobre las dianas moleculares del cáncer. Este mecanismo más selectivo y específico se debe acompañar a una actividad neoplásica más dirigida y con una menor toxicidad sobre el resto de las células a diferencia de la quimioterapia convencional. Los nuevos agentes dirigidos a dianas moleculares tienen una acción citostática a diferencia de la quimioterapia de acción citotóxica. La selección de estos fármacos mediante biomarcadores en la mejor alternativa para evitar toxicidades innecesarias e incrementar la eficacia al seleccionar la población con más opciones de responder. El criterio de evaluación de eficacia es la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad. La tasa de respuestas, sin embargo, no es un criterio eficaz de valoración de eficacia.

Salvo en casos de alteraciones genéticas claves como el GIST, donde el Imatinib ha sido paradigmático en su eficacia, el tratamiento más eficaz de los biológicos es en combinación con la quimioterapia. Esta combinación incrementa la eficacia de estos esquemas, sin embargo, a pesar de su mayor eficacia, suelen tener la intención de controlar la enfermedad y debiendo ser considerados tratamientos paliativos. Estos fármacos pueden actuar a nivel de la membrana (anticuerpos monoclonales e inhibidores de la tirosinquinasas), a nivel intracelular (inhibidores de tirosinquinasas, del proteosoma, de la farnesiltransferasa, de mTOR, del ciclo celular, de la deacetilasa de histonas y terapia génica), atacando el entorno del tumor (inhibidores de la angiogénesis, de las metaloproteasas y de la matriz extracelular) o activando el sistema inmunológico del huésped. [14]

Los fármacos biológicos de mayor interés son los que tienen biomarcador predictivo de respuesta (tabla 1) si bien hay otros fármacos con gran impacto clínico como los antiangiogénicos (bevacizumab, aflibercetp, regorafenib, sunitinib, etc..) que no tienen biomarcador.

La inmunoterapia, utiliza el sistema inmune para combatir el cáncer o minimizar los posibles efectos secundarios causados por otros tratamientos, reparando, estimulando o mejorando la respuesta inmunitaria. La inmunoterapia sola o en combinación con quimio y/o hormonoterapia ha demostrado su eficacia en el tratamiento paliativo de neoplasias sólidas tales como el melanoma o el carcinoma renal.

En el caso del melanoma, la inmunoterapia con IFN e IL-2 alcanza una tasa de respuesta del 30%. En el carcinoma renal, el IFN y la IL-2 forman parte del arsenal terapéutico a utilizar inicialmenteen el tratamiento paliativo de la enfermedad avanzada. Otro tratamiento eficaz con inmunoterapia es el ipilimumab, anticuerpo monoclonal humano que se une al antígeno tipo 4 del linfocito T humano, bloqueando la interacción con sus ligandos activando de esta manera la proliferación de células T. En combinación con quimioterapia en primera línea de melanoma metástasico ha incrementado la eficacia del tratamiento.[14]

El uso de estos agentes biológicos, de forma aislada o en combinación; la dosificación más adecuada; y los factores predictores de respuesta no han sido completamente aclarados. Sin embargo, su aplicación en la terapia paliativa del cáncer ha incrementado claramente su eficacia.

Tabla nº 1. Biomarcadores Predictivos en Oncología

Tipo de Tumor	Biomarcador	Fármaco
Cáncer de Mama	Sobreexpresión HER-2	Trastuzumab, Lapatinib
Cáncer Gástrico	Sobreexpresión HER-2	Trastuzumab
GIST	C-KIT mutación	Imatinib
Cáncer de Pulmón	EGFR mutación	Gefitinib, Erlotinib
Ca. Colorrectalmetastásico	RAS mutación	Panitumumab, Cetuximab
Melanoma	BRAF V600 mutación	Vemurafenib
Cáncer de Pulmón	ALK positivo	Crizotinib

CONCLUSIÓN

Las terapias paliativas específicas oncológicas tienen una eficacia reconocida al controlar, no solo la sintomatología del paciente, sino también al incrementar la supervivencia global mejorando la calidad de vida. Sin embargo, la recomendación actual es la integración del tratamiento oncológico estándar con el cuidado paliativo de manera temprana en el curso de la enfermedad de los pacientes diagnosticados de enfermedad tumoral metastásica y/o alta carga sintomática de optimizar los cuidados del paciente.[15]

BIBLIOGRAFÍA

1. Rebecca Siegel, DeepaNaishadham, Ahmedin Jemal. Cancer Statistics 2012. CA Cancer J Clin 2012; (62): 10-29.
2. Bakitas M, Lyons KD, Hegel MT, Balan S, Brokaw FC, Seville J et al. Effects of a palliative care intervention on clinical outcomes in patients with advanced cancer: The Project ENABLE II randomized controlled trial. JAMA 2009; 302(7):741–74.
3. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2010; 363(8):733–742.
4. Johnsen AT, Damkier A, Vejlgaard TB, Lindschou J, Sjøgren P, Gluud P et al. A randomised, multicentre clinical trial of specialised palliative care plus standard treatment versus standard treatment alone for cancer patients with palliative care needs: the Danish palliative care trial (DanPaCT) protocol. BMC Palliative Care 2013; (12):37: 4-6.
5. Cassidy J, Bissett D, Spence RAJ, Payne M. Oxford Handbook of Oncology. 3º Ed. New York: Oxford University Press; 2010.
6. Miner TJ, Jaques DP, Tavaf-Motamen H, Shiver CD. Decision making on surgical palliation based on patient outcome data. Am J Surg. 1999; 177 (2): 150-154.
7. Krouse RS, Nelson RA, Farrell BR, Baiba Grube, Gloria Suárez, Wagman LD et al. Surgical Palliation at a Cancer Center. Incidence and Outcomes. Arch Surg 2001; 136(7): 773-778.
8. Paula Cifuentes Henderson, Dowling P, Rikio Ozaki. Palliative surgery for cancer pain. West J Med. 2002; 176(2): 110-114.
9 Jarosław Łyczek, Damian Kazalski, Łukasz Kowalik, Marcin Sawicki. Comparison of the GTV coverage by PTV and isodose of 90% in 2D and 3D planning during endobronchial brachytherapy in the palliative treatment of patients with advanced lung cancer. Pilot study. Brachytherapy 2012; 4(2): 113-115
10. Gomez Bernal A. Tratamiento sistémico del cáncer. Quimioterapia. En: Cruz Hernández JJ. Oncología Clínica. 5ª Ed. Madrid: Aula Médica; 2012. p.153-169
11. Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR 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(6): 2403-2413.
12. Lo Sing-hung. Homonal therapy and targeted therapy in palliative cancer care. HKSPM Newsletter 2007:14-17.
13. K Oberg, P Hellman, P Ferolla, M Papotti. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann of Oncol 2012; 23(7): 124- 130.
14. Gomez-Roca C, Delord JP. Emerging new anticancer therapies in 2013.Curr Opin Oncol 2014; 26(3): 357-362.
15. American Society of Clinical Oncology. Previsional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care. J Clin Oncol 2012; 30(8): 880-887

EMESIS EN ONCOLOGÍA

Dr. Enrique Aranda Aguilar
Jefe de Servicio. Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Dr. Isidoro Carlos Barneto Aranda
F.E.A. Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Los tratamientos aplicados en oncología tienen como finalidad la eliminación de todas las células tumorales pero en ese objetivo hay que tener en cuenta los efectos secundarios de cada uno de los tratamientos, que en la situación más extrema pueden dar lugar a una muerte tóxica.

La toxicidad digestiva secundaria a la administración de tratamientos oncológicos manifestada en forma de náuseas y vómitos es uno de los efectos más temido por los pacientes y por los médicos. Sin realizar un correcto tratamiento preventivo puede aparecer en más del ochenta por ciento de los pacientes que reciben quimioterapia.

Afortunadamente se han producido grandes avances que podemos resumir en: conocimiento de la fisiopatología e identificación de neurotransmisores, desarrollo de modelos animales para el estudio preclínico, uniformidad en los estudios clínicos con fármacos antieméticos con criterios de evaluación de eficacia aceptados y publicación de guías clínicas que orientan en el tratamiento preventivo de esta toxicidad.

Por lo tanto la prevención y control de esta toxicidad son fundamentales en el planteamiento del tratamiento de soporte del paciente oncológico. La aparición de náuseas y vómitos después del tratamiento quimioterápico pueden producir: alteraciones metabólicas y nutritivas del paciente, lesiones mecánicas en diferentes partes del tubo digestivo, alteración del estado general del paciente que pueden conllevar una alteración de la pauta de tratamiento inicialmente programado o, incluso, la suspensión del mismo[1].

NÁUSEAS Y VÓMITOS EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

En la evaluación inicial del paciente es fundamental la historia clínica (diagnóstico, extensión de la enfermedad, tratamientos recibidos, toxicidades previas, síntomas actuales) y la exploración física. No se debe relacionar los vómitos de forma automática a la quimioterapia porque se puede incurrir en errores diagnósticos, y de tratamiento, muy importantes.

Entre las causas de esta sintomatología hay que considerar

- **Fármacos:** opioides, antiinflamatorios, corticoides, hierro.
- **Alteraciones metabólicas:** hipercalcemia, insuficiencia renal, hipopotasemia, hiponatremia.
- **Irritación directa del tubo digestivo:** infecciones, hemorragia digestiva.
- **Causas mecánicas:** distensión gástrica, obstrucción intestinal,
- **Centrales:** hipertensión intracraneal, tumores cerebrales, irritación meníngea.
- **Psicógenas:** ansiedad, miedo, repulsión [2].

Concepto de náusea, arcada y vómito
La ***náusea*** es una sensación subjetiva desagradable asociada a tracto gastrointestinal superior (parte posterior de la faringe o epigastrio), que puede o no seguirse de vómito.
Las ***arcadas*** son movimientos rítmicos de diafragma y de la musculatura abdominal que pueden acompañar a la náusea. Pueden preceder al vómito o alternarse con él (vómito seco).
El ***vómito*** es la expulsión violenta del contenido gástrico, duodenal o yeyunal a través de la cavidad oral.

FACTORES PRONÓSTICOS DE LA EMESIS POST QUIMIOTERAPIA

Están relacionados con el paciente y con el tratamiento.

- Dependientes del paciente: la edad (pacientes jóvenes), sexo (mujer), historia de cinetosis, consumo de alcohol, experiencia de emesis en tratamientos previos.

- Dependientes del tratamiento: el fármaco empleado, la dosis, la vía de administración y el ámbito de aplicación (hospitalario o ambulatorio).

Los fármacos citotóxicos de dividen en cuatro categorías según su capacidad emetógena, sin profilaxis antiemética (Tabla 1):

- Nivel 4, altamente emetógenos, > 90% de los pacientes
- Nivel 3, moderadamente emetógenos, 30 – 90% de los pacientes
- Nivel 2, poco emetógenos, 10 – 30% de los pacientes
- Nivel 1, mínimamente emetógenos, menos del 10% de los pacientes

Cuando se emplean esquemas de poliquimioterapia el potencial emetógeno se establece:

- Por el fármaco con mayor potencial emetógeno
- La combinación de fármacos de nivel 3, aumenta el potencial emetógeno a nivel 4.
- La adición de uno o mas fármacos del nivel 2 aumenta el riesgo un grado con respecto al agente más emetógeno
- Los fármacos de nivel 1 no aumentan el potencial emetógeno de la combinación[4,5].

Tabla 1. Potencial emetógeno de los fármacos antineoplásicos intravenosos y orales

Nivel	Intravenosos		Orales
Riesgo alto Nivel 4 Frecuencia emesis > 90%	Carmustina Cisplatino Ciclofosfamida ≥ 1.500 mg/m2	Dacarbazina Dactinomicina Mecloretamina Estreptozocina	Hexametilmelamina Procarbacina
Riesgo moderado Nivel 3 Frecuencia emesis 30-90%	Alemtuzumab Azacitidine Bendamustina Carboplatino Clofarabina Ciclofosfamida < 1500mg/m2	Citarabina > 1000 mg/m2 Daunorrubicina Doxorubicina Epirrubicina Idarrubicina Ifosfamida Irinotecan Oxaliplatino	Ciclofosfamida Crizotinib Imatinib Mitotane Temozolamida Vinorelbina
Riesgo bajo Nivel 2 Frecuencia emesis 10-30%	Bortezomib Cabacitaxel Catumaxumab Citarabina ≤1000mg/m2 Docetaxel Doxorubicina liposomal Etopósido	5-FU Gemcitabina Ixabepilona Metotrexato Mitomicina Mitoxantrone Paclitaxel Panitumumab Pemetrexed Temsirolimus Topotecán Trastuzumab	Axitinib Capecitabina Etopósido Everolimus Fludarabina Lapatinib Leniladomida Sunitinib Talidomida Tegafur
Riesgo mínimo Nivel 1 Frecuencia emesis < 10%	Bleomicina Busulfan Bevacizumab Cetuximab Clorodeoxyadenosina Fludarabina	Rituximab Vinblastina Vincristina Vinorelbina	Clorambucil Gefitinib Erlotinib Hidroxiurea Metotrexato Regorafenib Sorafenib 6 tioguanina Vemurafenib

(Modificado de[3])

CLASIFICACIÓN DE LAS NÁUSEAS Y VÓMITOS POST QUIMIOTERAPIA

Náuseas y vómitos anticipatorios

Son los que aparecen antes de la administración de quimioterapia. Este efecto tóxico se explica como un reflejo condicionado (pauloviano); se relaciona con una experiencia negativa pasada: tratamientos previos, llegada al hospital, estímulos visuales y olfativos de la consulta o del hospital de día.

Emesis aguda, diferida y retardada

Aguda: Es la que aparece desde varios minutos después de iniciado el tratamiento hasta las primeras 24 horas, con un picomáximo entre las 5 – 6 horas.

Retardada: Aquella que aparece después de las 24 horas de la administración de quimioterapia. Es más frecuente en pacientes que han presentado emesis aguda.

Diferida o prolongada: Aquella que aparece de forma tardia, relacionada con la aparición de segundos metabolitos de los fármacos. Se ha descrito en pacientes que reciben esquemas con ciclofosfamida.

Otras formas de emesis

Por fallo de tratamiento: Aparece a pesar de haber instaurado un tratamiento preventivo y requiere tratamiento de rescate.

Refractaria: Aparece en sucesivas administraciones de quimioterapia por fallo del tratamiento preventivo o de rescate.

NEUROFISIOLOGÍA DE LA EMESIS

Las náuseas y vómitos secundarios a la administración de quimioterapia pueden desencadenarse por varios mecanismos

- *Periférico*, las células enterocromafines de la mucosa intestinal liberan mediadores (serotonina, colecistoquinina y neurokinina-1) que estimulan, por medio de aferencias vagales, el núcleo del tracto solitario y el centro del vómito.

- *Central*, con estímulo de Zona gatillo quimioreceptora (CTZ), localizada en el área postrema, suelo del IV ventrículo que recibe estímulos a través de la sangre y LCR. Posee receptores de dopamina, serotonina, neurocinina 1, histamina y muscarínicos.

Una vez activada, libera neurotransmisores que estimulan el Centro del vómito, en la cercanía del núcleo del tracto solitario, que es la zona efectora y desencadena la emesis. Recibe estímulos de CTZ, (vestíbulo, corteza cerebral y tracto digestivo).

- Se ha descrito un mecanismo adicional por estímulo directo de los fármacos en el área postrema [1,6].

FÁRMACOS EMPLEADOS EN PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE LA EMESIS POST QUIMIOTERAPIA

El mejor tratamiento es la prevención, empleando fármacos que inhiben la acción de algunos neurotransmisores implicados en este proceso.

ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE 5 HIDROXYTRIPTAMINA (5 HT3): SETRONES

Actúan impidiendo que la serotonina liberada por las células enterocromafines de la mucosa intestinal inicie la transmisión aferente a las estructuras centrales. Es posible que estos fármacos también bloqueen el estímulo de la serotonina en la CTZ. Su eficacia aumenta cuando se asocian a corticosteroides.

Lo de la primera generación (ondansetron, granisetron, dolasetron y tropisetron) son útiles para el control de la emesis aguda secundaria a tratamientos con poder emetógeno alto y medio. Su eficacia y toxicidad son similares [7].

Este grupo de fármacos se asocian con alteraciones de la conducción cardíaca: alargamiento PR y QT, que clínicamente pueden ser asintomáticos paro que pueden desencadenar arritmias. Se describen como factores de riesgo: cardiopatía previa, insuficiencia cardíaca, bradicardia, hipocaliemia o hipomagnesemia o empleo concomitante de fármacos que produzcan alargamiento de QT.

Ondansetron: Puede administrarse por vía oral o iv. con una biodisponibilidad del 90%, se une a proteínas plasmáticas y tiene una vida media de tres horas. Los efectos secundarios más frecuentes son: cefalea, estreñimiento, elevación de enzimas hepáticas, enrojecimiento facial y abdominal o reacciones de hipersensibilidad.

Las dosis recomendadas en profilaxis de tratamientos altamanete emetógenos oscilan entre 8 y 16 mg (ó 0,15 mg/Kg) (no se recomienda sobrepasar esta dosis por la posibilidad de toxicidad cardíaca). En profilaxis de la emesis diferida (segundos metabolitos) la dosis es de 8 mg/24 horas, de tres a cinco días.

Granisetron: Este fármaco puede administrarse por vía oral, iv o transdérmica. Tiene una vida media de 9 h, con una biodisponibilidad del 60%. Se metaboliza en hígado.

La dosis iv es de 3 mg en infusión de 5 minutos. La dosis oral es de 1 mg/12 horas. La presentación transdérmica (parche 34,3 mg) libera 3,1 mg cada 24 horas [8].

Tropisetron: Se absorbe bien y alcanza l máxima cocentración a las tres horas. La vida media depende del tipo de metabolismo de la esparteína / debrisoquina, con una variabilidad de 8 a 45 horas. La biodisponibilidad depende de la dosis administrada.
La dosis recomendada es de 5 mg (oral o iv) antes de la quimioterapia.

Dolasetron: Se absorbe bien por vía oral, con una vida media de 7 – 9 horas. No se recomienda la vía iv por el riesgo de arrtimias. La dosis es de 100 mg.

Palonosetron: Representa una segunda generación de antagonistas de receptores 5 HT3. Induce una internalización del receptor de la serotonina, con una inhibición prolongada, mantiene su acción hasta 40 horas. Actúa sinérgicamente con los fármacos inhibidores de neurokinina-1.

Los estudios comparativos han demostrado una eficacia similar en el control de la emesis aguda pero muy superior en el de la emesis retardada [9]. También produce un porcentaje alto de control de la emesis en los ciclos siguientes con tratamientos altamente emetógenos.

La dosis es de 0,25 mg por vía iv 30 minutos antes de la QT. No requiere ajustes de dosis en ancianos.

ANTAGONISTAS DE LA SUSTANCIA P O ANTAGONISTAS DE LA NEUROKININA – 1 (NK-1)

En las áreas del SNC involucradas en la emesis existe. una concentración elevada de receptores de neurokinina – 1. Los fármacos con capacidad de bloquear esta actividad producen un mejor control de la emesis aguda y diferida cuando se emplean solos o asociados a corticosteroides o antagonistas 5 HT3.

Aprepitant: Administrado por vía oral durante tres días, junto con ondansetron y dexametasona, ha demostrado mejorar el control de la emesis aguda y retardada inducida por quimioterapia altamente emetógena y moderadamente emetógena.

La pauta habitual es 125 mg vía oral una hora antes de la quimioterapia (día 1) y 80 mg vía oral los días 2º y 3º. Los efectos secundarios más frecuentes son: hipo, anorexia, estreñimiento, astenia cefalea y elevación de transaminasas.
Interacciona en el metabolismo de otros fármacos. Aumenta las concentraciones plasmáticas de los fármacos metabolizados por CYP3A4: corticosteroides (reducción de dosis oral 50% e intravenosa 25%), midazolam y otras benzodiacepinas y debe emplearse con precaución en pacientes en tratamiento con otros fármacos metabolizados por esta enzima y con estrecho margen terapéutico. Disminuye las concentraciones de fármacos metabolizados por CYP2C9.

Fosaprepitant: Es un profármaco de aprepitant para uso intravenoso. Se administra en dosis única de 150 mg en infusión, treinta minutos antes del inicio de la quimioterapia. No precisa dosis oral los días siguientes. No es inferior a aprepitant en la prevención de náuseas y vómitos junto con anti 5HT3 y corticosteroides [10].

Hay que mantener las mismas precauciones con respecto a las interacciones con otros fármacos que se metabolicen por CYP3A4.

CORTICOSTEROIDES (DEXAMETASONA, METILPREDNISOLONA)

Su mecanismo de acción parece relacionado con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. El fármaco fundamental es la dexametasona que se emplea potenciando la actividad de otros fármacos en profilaxis de emesis aguda y retardada de quimioterapia alta y moderadamente emetógena y de forma aislada en quimioterapia poco emetógena.

Las dosis oscilan entre 8 y 20 mg, 12 mg con aprepitant y 8 mg en quimioterapia moderadamente emetógena. En profilaxis de emesis diferida dosis de 8 mg los tres días posteriores en esquemas emetógenos y dos días en los de emesis moderada. Los efectos secundarios más frecuentes son euforia, ansiedad, insomnio y aumento del apetito.

OTROS FÁRMACOS EMPLEADOS EN PROFILAXIS

Butirofenonas: Tienen acción antidopaminérgica. Haloperidol puede emplearse por vía oral (2-15 mg/día) o parenteral (10 – 30 mg/6h). La domperidona tiene actividad antidopaminérgica y estimulante de la motilidad gástrica, produce menos efectos extrapiramidales que la metoclopramida, dosis 10 – 20 mg/ 6 – 8 horas.

Fenotiacinas: Fueron los primeros antieméticos empleados en el tratamiento de la emesis post quimioterapia. Tienen actividad antidopaminérgica y su capacidad sedante puede tener un efecto beneficioso al inhibir efectos excitatorios de origen central. El fármaco más empleado es la clorpromazina.

Metoclopramida: A dosis bajas tiene efecto antidopaminérgico y a dosis altas actua como antagonista de serotonina (anti 5HT3). Parece tener una relación dosis respuesta.
Los efectos extrapiramidales limitan su uso sobre todo en niños, adultos jóvenes y ancianos.

Benzodiacepinas: Se emplean junto con otros fármacos antieméticos. Son muy útiles en la prevención de la emesis anticipatoria (lorazepam, 1 – 2 mg).

Olanzapina: Es un fármaco antipsicótico con actividad de bloquear receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos. La dosis es de 10 mg (oral o parenteral), se emplea en asociación en profilaxis y en el tratamiento de la emesis irruptiva [3].

RECOMENDACIONES PARA LA PROFILAXIS DE LA EMESIS

Periódicamente se publican recomendaciones y guías de consenso para la profilaxis de la emesis, las más recientes corresponden a SEOM[11], ESMO[12], ASCO[13] y NCCN[14]. Las pautas de profilaxis, alta eficacia en control de nauseas sin vómitos para los distintos esquemas de quimioterapia aparecen en las tablas 2 y 3.

Las novedades más destacadas son la recomendación en empleo de palonosetron como antagonista 5HT3 en profilaxis de quimioterapia moderada y altamente emetógena y de los antagonistas NK-1 (aprepitant y fosaprepitant) para la profilaxis de la emesis retardada y en esquemas moderadamente emetógenos.

Tabla 2. Asociacion de antieméticos en profilaxis qt altamente emetógena (Incluyendo combinacion antraciclinas + ciclofosfamida)

Antieméticos	Dosis administrada antes de QT	Dosis administrada después de QT
Antagonistas NK-1		
Aprepitant	125 mg vo.	Días 2º y 3º: 80 mg vo
Fosaprepitant	150 mg iv.	
Antagonistas 5-HT3		
Dolasetrón	100 mg vo.	
Granisetrón	1 mg iv. (0,01 mg/Kg) 2 mg vo.	
Ondansetrón	8 mg iv (0,15 mg/Kg) (máx 16 mg) 8 – 16 mg vo.	
Palonosetrón (preferible por eficacia)	0,25 mg iv.	
Tropisetrón	5 mg iv / vo	
Corticoides		
Dexametasona	12 mg iv / vo.	4 mg vo /12 h, días 2º, 3º, 4º

Lorazepam 1 mg vo. (antes de QT) en caso de emesis anticipatoria
Modificado de [3 y 11]

Tabla 3. Asociacion de antieméticos en profilaxis qt moderademente emetógena.

Antieméticos	Dosis administrada antes de QT	Dosis administrada diariamente
Antagonistas 5-HT3 Palonosetrón (recomendable por eficacia	0,25 mg iv	
Corticoides Dexametasona	8 mg iv / vo	
Antieméticos para QT de riesgo bajo de emesis Dexametasona	8 mg iv / vo	8 mg vo días 2º y 3º

Modificado de [3 y 11]

FALLO DE TRATAMIENTO PREVENTIVO DE LA EMESIS

Los fármacos actuales permiten el control de la toxicidad emética en un porcentaje muy alto de pacientes, sobre todo de los vómitos. Puede ocurrir un fallo del tratamiento preventivo, con episodios de emesis irruptiva, que requieren tratamiento:

- Medidas generales: asegurar una correcta hidratación y control electrolítico.
- Conocer el esquema de tratamiento quimioterápico y la profilaxis antiemética administrados al paciente
- Fármacos de rescate, se incluyen la metoclopramida, fenotiazinas, butirofenonas y olanzapina

En otras ocasiones ocurre un fallo del tratamiento preventivo en los ciclos siguientes de tratamiento. Debemos considerar:

- Cambio de fármaco 5 HT3, considerar el empleo de palonosetron.
- Añadir un fármaco anti NK-1: aprepitant o fosaprepitant.
- Añadir un antagonista dopaminérgico.
- Emplear benodiacepinas (lorazepam) en caso de emesis anticipatorio.

MEDIDAS GENERALES EN LA PROFILAXIS DE LA EMESIS POST QUIMIOTERAPIA

Además de la profilaxis farmacológica existen una serie de medidas dietéticas y hábito de vida recomendables para el paciente:

Dieta:

- Evitar comidas muy condimentadas, dulces, fritos, grasas, así como alimentos que desprendan aromas fuertes.
- El día del tratamiento realizar una comida ligera, pocas cantidades y varias veces es preferible que una gran comida.
- Evitar las comidas preferidas después de la quimioterapia, porque pueden identificarse con las náuseas.
- Líquidos en pequeña cantidad y frecuentemente: bebidas isotónicas, refrescos de té, zumos, preferiblemente fríos y no durante las comidas.

Otras medidas:

- Ropa cómoda, holgada y que no apriete.
- Si siente náuseas, relájese y respire lenta y profundamente. No se fuerce a comer.
- Después de comer descanse sentado, no se tumbe en al menos dos horas.
- Evite lugares con olores fuertes (comida, tabaco, perfume...); sonidos o imágenes desagradables; conducir o hacer largos trayectos en vehículo.
- Cuidar la higiene oral.
- Evitar fármacos gastrolesivos y disminuir la medicación oral.

TRATAMIENTO DE OTRAS CAUSAS DE EMESIS EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

Como se indicó en el apartado de etiología, en el paciente oncológico pueden aparecer náuseas y vómitos por otras causas[2], siendo en esta situación, el tratamiento fundamentalmente etiológico. Son de aplicación todas las medidas generales que se han mencionado antes. El tratamiento específico de cada una de ellas excede de este capítulo, sólo se mencionan algunas líneas generales:

- Tos emetizante: antitusígenos, broncodilatadores, evitar decúbito supino.
- Irritación gástrica, polimedicación: antiácidos, ranitidina, inhibidores de la bomba de protones.
- Fármacos opioides: realizar profilaxis con antieméticos y laxantes.
- Estreñimiento: laxantes, enemas.
- Hipertensión intracraneal: dexametasona, radioterapia.
- Alteraciones metabólicas: realizar corrección etiológica, tratar la diabetes.
- Uropatía obstructiva: nefrostomía percutánea, drenaje ureteral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hesketh PJ. Chemotherapy induced nausea and vomiting. N Eng J Med 2008; 358(2):2482-2494.
2. Chacón JL. Quintanar T. Martinez Barbeito MB Pangua C. Emesis Postquimioterapia Em: Gonsález Baron M. Espinosa E. Jeliu J. de Castro J. Casado E. Zamora P. Ordóñez A. Redondo A Belda C. Oncologia Clínica Vol 1. Madrid. Ed Momento Medico Iberoamericana, 2010. 705 – 718.
3. 3. Barneto Aranda IC, Serrano Blanch R, Aranda Aguilar E, Antieméticos En: Diaz Rubio E, Pérez Segura P, Oncomecum 5ª Ed. Permanyer 2013: 223 – 234.
4. Hesketh PJ., Kris SM., Grunberg SM, Beck T, Hainsworth JD, Harker et al.: Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. J Clin Oncol 1997; 5(1):103-9
5. Grunberg SM, Warr D, Gralla RJ, Rapoport BL, Hesketh PJ, Jordan K et al.: Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity state of the art. Support Care Cancer 2011; 19 (suppl 1): s43-7
6. Navari RM.: Management of chemotherapy induced nausea and vomiting. Drugs. 2013; 73(3): 249-62.
7. Hesketh PJ. Comparative review of 5 HT·3 antagonist in the treatment of acute chemotherapy inducen nausea and vomiting. Cancer Invest, 2000. 18(2): 166 -73.
8. Boccia R. Gordan L. Clark G. Howell J. Grunberg S. Efficacy and tolerability of transdermal granisetron of the control of chemotherapy induced nausea nad vomiting associated with moderately and highly emetogenic multi-day chemotherapy. A randomized, double blind, phase III study. Support Care Cancer 2011. 19, 1609-1617.
9. Botrel T., Clark O., Clark L., Paladini L., Faleiros E., Pegoretti B. Efficacy of palonosetron compared to other serotonin inhibitors in preventing chemotherapy induced nausea and vomiting in patients receiving moderately or highly treatment: systematic review ad meta analysis. Support Care Cancer. 2011. 19(6): 823 – 32.
10. Grunberg S. Chua D. Maru A. Dinis J. De Vandry S. Boice JA et al. Single dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: randomized double blind study protocol- EASE. J Clin Oncol 2011. 29(11): 1495-501
11. García Gomez J. Pérez Lopez M. Alonso Bermejo M. Escobar Alvarez Y. Garcia Mata J. SEOM guide to antiemetic prophylaxis in cancer patients treated with chemotherapy 2013. Clin Transl Oncol 2013. 15: 1030-1036
12. Roila F. Heerstedt J. Aapro M. Gralla RJ. Einhorn LH. Ballaton E. et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy and radiotherapy induced nausea and vomiting: results of the Perugia Consensus Conference. Ann of Oncology 2010. 21 (sup 5): 232 – 243.
13. Bash E. Prestrud AA. Hesketh P. Kriss M. Feyer P.Somerfield MR et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology practice guideline update. J Clin Oncol 2011. 29: 4189 – 4198.
14. 14 NCCN (www.nccn.org/)

OTRAS COMPLICACIONES DIGESTIVAS

Dr. Jaime Feliu Batlle
Jefe de Servicio. Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitario la Paz. Madrid

Dra. Beatriz Castelo Fernández
F.E.A. Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitario la Paz. Madrid

Dr. Ismael Ghanem Cañete
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitario la Paz. Madrid

Los síntomas digestivos son frecuentes en los pacientes oncológicos. Su compleja fisiopatología y su etiología multifactorial tienen habitualmente un importante impacto en el confort físico, así como en la esfera emocional y en la vida social de los pacientes. Su evaluación y manejo requieren de un enfoque multidimensional integrando tratamientos farmacológicos y soporte nutricional.

MUCOSITIS

La mucositis es una reacción inflamatoria que afecta a la mucosa de todo el tracto gastrointestinal como consecuencia de la toxicidad sobre el epitelio que puede producir la administración de la quimioterapia o la radioterapia.

La infusión continua o ciclos frecuentes de ciertos quimioterápicos (Metotrexate, Doxorrubicina, 5-Fluorouracilo, Vinblastina, Etopósido) se puede asociar con la aparición de mucositis gastrointestinal. La radioterapia adyuvante o con intención radical sobre la cavidad oral, la faringe, el esófago, el estómago, el páncreas o el recto suele alcanzar también, en mayor o menor grado, dosis lesivas para la mucosa. En ocasiones se suman ambos efectos tóxicos si se administran simultáneamente las dos modalidades de tratamiento.

El paciente expresa este daño mucoso en forma de dolor relacionado con la ingesta si la mucositis afecta a la cavidad oral o a la vía digestiva superior, pero en ocasiones puede referir síntomas más inespecíficos como ardor o quemazón a lo largo del tracto digestivo. Clínicamente es característica la presencia de eritema mucoso, en los grados más leves de mucositis, o ulceraciones, para los más severos [1].

Para clasificar la mucositis según su severidad se utilizan varias escalas como la de la RTOG o CTCAE v4.03 (Tabla 1 y 2)

Tabla 1. Clasificación de mucositis aguda según criterios RTOG/EORTC

GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
Sin cambios	Eritema, dolor leve que no requiere analgesia	Mucositis parcheada, dolor moderado que precisa analgesia	Mucositis confluente, dolor severo	Ulceración, hemorragia, necrosis

Tabla 2. Clasificación mucositis criterios CTCAE v 4.03

GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4	GRADO 5
Asintomático o síntomas leves, intervención no indicada	Dolor moderado que no interfiere con la ingesta oral, dieta modificada indicada	Dolor severo que interfiere con la ingesta oral	Consecuencias que ponen en riesgo la vida, intervención urgente indicada	Muerte

La prevención de la toxicidad es primordial. Una correcta higiene bucal reduce la incidencia y la gravedad de la mucositis. La presencia de piezas dentales en mal estado es un factor local predisponente para el daño mucoso por lo que se recomienda una valoración odontológica con extracción de piezas dentales previa a la radioterapia.

No existe un tratamiento preventivo eficaz, aunque en la práctica diaria se utilicen enjuagues con manzanilla, agua con bicarbonato, antisépticos con clorhexidina cuya finalidad es evitar la proliferación de la flora saprofita que ante el daño epitelial favorece la sobreinfección de las mucosas. Fármacos como la glutamina, la amifostina, el factor estimulante de la proliferación de queratinocitos (palifermina) no han demostrado resultados concluyentes en ensayos clínicos.

El uso de láser (He-Ne LEL) antes de la sesión de radioterapia, para prevenir o retrasar la aparición de mucositis oral, ha sido estudiado en ensayos clínicos pero el esquema necesita ser definido [3].

Una vez establecido el daño, el tratamiento es sintomático. Debemos insistir en el control del dolor utilizando fármacos según la intensidad del mismo y monitorizando la respuesta con la escala EVA. Es frecuente el uso de geles de lidocaína al 2%, benzidamina 0,15% (15 ml cada 2-3 horas) que actúan como anestésicos locales y están especialmente indicados antes de las comidas para asegurar una adecuada ingesta oral y evitar pérdida de peso, tan frecuentemente asociada a la mucositis [4].

En caso de esofagitis o gastritis se recomienda el uso de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio (200 mg cada uno) que por su acción antiácida impiden el crecimiento bacteriano. El sucralfato es un protector de la mucosa gástrica. Es más efectivo en la prevención de la mucositis por quimioterápicos que por radioterapia donde los resultados son discordantes. Se puede administrar 1 g en suspensión cuatro veces al día, antes de las comidas y después de los antiácidos ya que requiere un medio ácido para actuar [4].

En caso de sobreinfección por Candida spp., se añadirá tratamiento con Fluconazol oral (dosis de carga 100mg dia 1, seguido de 1 comprimido de 50mg al día durante 7-14 días). En caso de mala evolución clínica, se valorará descartar infecciones virales como virus herpes simple o citomegalovirus, principalmente, instaurando tratamiento específico.

Tabla 3. Grados de diarrea

GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4	GRADO 5
Incremento >4 deposiciones/d comparado con basal Colostomía incremento leve	Incremento 4-6 deposiciones/d Colostomía incremento moderado	Incremento ≥7 deposiciones/d Incontinencia Indicada hospitalización Colostomía incremento severo Afectación de actividades diarias	Consecuencias que hacen temer por la vida del paciente Repercusión hemodinámica Indicada intervención quirúrgica	Muerte

DIARREA

La diarrea es la expresión clínica del daño mucoso intestinal. Se presenta aproximadamente en un 10% de los pacientes con cáncer avanzado. Las principales causas son el efecto tóxico de la radioterapia o de algunos quimioterápicos, la enfermedad injerto contra huésped en los trasplantes hematológicos y las causas infecciosas. En la tabla 3 se reflejan los grados de diarrea y su significado.

La diarrea por toxicidad de la quimioterapia obedece a un daño sobre las células en división de las criptas del epitelio intestinal. La ruptura de la capacidad secretora y absortiva altera los gradientes osmóticos, dando mayor secreción de fluidos y electrolitos. En la tabla 4 se describen los principales quimioterápicos causantes de diarrea [5].

Tabla 4. Principales quimioterápicos causantes de diarrea

FÁRMACO	CARACTERÍSTICAS
Irinotecán	Toxicidad limitante de dosis 80-90% pacientes algún grado de diarrea10-20% diarrea grado 3-4. Combinación 5-FU + Irinotecán: 11-14% diarrea grado 3
5-Fluorouracilo	Toxicidad limitante de dosis. Se asocia a mucositis Diarrea acuosa, incluso sanguinolenta Potenciada por leucovorín y administración en bolo Más del 50% cuando administración semanal Polimorfismos DPD: disminución en aclaramiento
Capecitabina	Toxicidad limitante de dosis. 11% diarrea grado 3. Se asocia a mucositis, pérdida de apetito y deshidratación Capecitabina-Docetaxel: 11% diarrea grado 3-4
Cabazitaxel	Diarrea en un 46.5%., grado 3-4 en un 6.2%
Topotecan	32% diarrea y dolor abdominal

Como vemos en la tabla 4, en sus formas más severas (grado 3-4), su principal repercusión es el deterioro en la calidad de vida del paciente o la administración de dosis subóptimas de quimioterapia o radioterapia que pueden condicionar la efectividad de los mismos. La presencia de dolor espasmódico abdominal moderado-severo, empeoramiento del estado general, náuseas/vómitos, fiebre, neutropenia, rectorragia o signos de deshidratación complican cualquier tipo de diarrea. Respecto a su manejo, va a depender del grado y/o presencia de estas complicaciones.

- **Diarrea leve** (grado 1-2) no complicada: Suprimir alimentos con lactosa, fibra vegetal, grasas, fomentar la ingesta de 2-3 litros de líquidos que contengan electrolitos. Si no mejora con medidas dietéticas está indicado el uso de loperamida (dosis inicial 4 mg seguido de 2mg cada 4 horas o después de cada deposición, hasta un máximo de 16 mg diarios).

- **Diarrea severa** (grado 3-4) o diarrea grado 1-2 complicada: Solicitar coprocultivo para descartar causas infecciosas: Clostridium difficile, E coli, Shigella, Salmonella, Campilobacter, así como hemocultivos si fiebre. Respecto al tratamiento, aplicaremos las mismas recomendaciones dietéticas mencionadas anteriormente. Está indicado el tratamiento con Octreótride: 100-150 mcg sc / 8h o (25-50 mcg/h iv) con aumento de dosis de hasta 500 mcg/8h o 25-50mcg/h hasta controlar los síntomas e incluso antibióticos intravenosos (fluoroquinolonas). Por supuesto se debe suspender la quimioterapia o la radioterapia hasta la resolución del cuadro.

ESTREÑIMIENTO

El estreñimiento esta provocado por la falta de movimiento regular intestinal que conlleva dificultad para la defecación con un reducido número de deposiciones y/o heces anormalmente escasas y duras. Aunque no existe una definición exacta de estreñimiento en el paciente oncológico, disponemos de los criterios de Roma III (Tabla 5) que definen el estreñimiento funcional.

Tabla 5. Criterios de Roma III para estreñimiento

CRITERIOS ESPECÍFICOS: DOS O MÁS PRESENTES
• Esfuerzo para defecar
• Materias fecales grumosas o duras
• Sensación de evacuación incompleta
• Sensación de bloqueo u obstrucción anorrectal
• Menos de tres defecaciones por semana.

El estreñimiento es uno de los síntomas más frecuentes en el paciente oncológico, afectando al 40-60% de los pacientes con enfermedad avanzada y hasta el 90% de los pacientes tratados con opiáceos. La Tabla 6 muestra los diferentes factores etiológicos que explican esta elevada prevalencia [6]. Clínicamente se puede manifestar con dolor y distensión abdominal, sensación de plenitud, anorexia, náuseas y vómitos o incontinencia/retención urinaria. En casos de estreñimiento severo pueden aparecer complicaciones como la impactación fecal, hemorroides o fisuras, inadecuada absorción de la medicación oral, pseudodiarrea, obstrucción o incluso perforación intestinal.

Tabla 6. Etiología de estreñimiento en el paciente oncológico

- **Generales:** Edad avanzada, inactividad, depresión, sedación, dieta pobre en fibra, ingesta pobre en líquidos, entorno inadecuado.
- **Alteraciones estructurales:** Obstrucción, masa pélvica, fibrosis por radioterapia, síndromes dolorosos ano-rectales.
- **Fármacos:** Opiáceos, drogas anticolinérgicas, diuréticos, hierro, antieméticos (antiHT$_3$), anticonvulsivantes, antihipertensivos, agentes antineoplásicos.
- **Alteraciones metabólicas:** Deshidratación, hipercalcemia, hipopotasemia, hipoitiroidismo, uremia, diabetes mellitus.
- **Alteraciones neurológicas:** Tumores cerebrales, compresión medular, infiltración de nervios sacros, alteraciones sistema nervioso simpático y parasimpático.

El tratamiento del estreñimiento engloba medidas generales encaminadas a eliminar los factores causantes del mismo y tratamiento farmacológico.

Medidas generales. La actividad física y la ingesta de líquidos junto con una dieta rica en fibra permiten un bolo más blando y pesado, favoreciendo el peristaltismo y reduciendo el tiempo de tránsito intestinal. Asimismo es necesario solucionar otros posibles factores etiológicos subyacentes como las alteraciones iónicas, o si es posible, la reducción o retirada de fármacos favorecedores de estreñimiento.

Tratamiento farmacológico. Los laxantes son la base farmacológica en el tratamiento del estreñimiento. Según su mecanismo de acción se clasifican en formadores de bolo intestinal (Ej plantago ovata), osmóticos como la lactulosa o el lactilol, lubricantes como la parafina o estimulantes de la motilidad intestinal como el bisacolido. Es importante adecuar el laxante al mecanismo patogénico causante del estreñimiento. El uso de enemas/laxantes rectales se limita a aquellos casos de estreñimiento más severo o con intolerancia a laxantes orales.

TOXICIDAD HEPÁTICA POR QUIMIOTERAPIA

La hepatotoxicidad inducida por quimioterapia presenta una escasa incidencia. Habitualmente, se debe a reacciones mediadas por un mecanismo inmunológico o metabólico de tipo idiosincrásico, por lo que no son predecibles ni dosis-dependientes. No obstante, la quimioterapia podría potenciar enfermedades hepáticas preexistentes como las hepatitis virales.

La reacción a los diferentes quimioterápicos puede manifestarse con un patrón de citolisis por necrosis hepatocelular, colestasis, esteatosis, fibrosis hepática u obstrucción sinusoidal (7). La presentación clínica es variable, desde alteraciones bioquímicas asintomáticas hasta una hepatitis aguda con ictericia. En el diagnóstico diferencial deben incluirse patologías hepáticas coexistentes, progresión tumoral a nivel hepático o toxicidad por otros fármacos. La valoración de la severidad de la toxicidad hepática se realiza de forma indirecta a partir de parámetros bioquímicos o clínicos (Tabla 7) [2].

Tabla 7. Criterios toxicidad hepática NCI CTCAE v4.03

	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4	GRADO 5
FA	N-2,5 x N	> 2,5-5 x N	> 5-20 x N	>20 x N	
Bilirrubina	N-1,5 x N	> 1,5-3 x N	> 3-10 x N	>10 x N	
GGT	N-2,5 x N	> 2,5-5 x N	> 5-20 x N	>20 x N	
GOT	N-3 x N	> 3-5 x N	> 5-20 x N	>20 x N	
GPT	N-3 x N	> 3 -5 x N	> 5-20 x N	>20 x N	
Hipoalbuminemia	N- < 3 g/dl	2-3 g/dl	< 2g/dl	Riesgo de muerte	Muerte
Fallo hepático (clínico)			Encefalopatía leve, asterixis	Encefalopatía moderada/ severa, coma	Muerte
Hipertensión portal		Disminución del flujo venoso portal	Flujo venoso portal retrógrado asociado a varices y/o ascitis	Riesgo de muerte	Muerte

A continuación se revisa la hepatotoxicidad de los principales agentes quimioterápicos [8,9].

Tabla 8

	CITOLISIS	COLESTASIS	FIBROSIS	DAÑO VASCULAR
ALQUILANTES				
Ciclofosfamida	Raro			
Ifosfamida	Raro			
Melfalan	Raro			
Dacarbacina				Raro
NITROSUREAS				
Carmustina/Lomustina	Común			
ANTIMETABOLITOS				
5FU	Raro			Raro
Capecitabina		Común		
Gemcitabina	Común	Raro		
Metotrexate	Común		Común	
Citarabina	Común			
ANTRACICLINAS				
Adriamicina	Raro	Raro		
INHIBIDORES MICROTUBULOS				
Docetaxel/Paclitaxel	Común	Raro		
Vinorelbina/Vincristina	Raro			
INHIBIDORES TOPOISOMERASA				
Irinotecan				
Topotecan	Raro			
Etoposido	Raro	Raro		
DERIVADOS PLATINO				
Cisplatino/ Carboplatino/ Oxaliplatino		Raro		

Alquilantes:
Los agentes alquilantes raramente se asocian a hepatotoxicidad. La ciclofosfamida podría provocar necrosis hepática cuando se utiliza en pacientes con vasculitis tratados previamente con azatioprina. Otros alquilantes como la ifosfamida o el melfalan no presentan una clara relación con daño hepático, aunque podrían provocar citolisis. La dacarbazina, ha sido relacionada de forma excepcional con toxicidad hepática vascular

Nitrosureas:
La carmustina y lomustina producen una depleción de las reservas hepáticas de glutation que provoca un incremento en el riesgo de daño hepático habitualmente en forma de elevación de transaminasas reversible.

Antimetabolitos
Los antimetabolitos muestran un potencial hepatotóxico variable. Su metabolismo hepático habitualmente conlleva ajuste de dosis para aquellos casos con disfunción hepática.

Aunque el 5-Fluorouracilo (5FU) raramente provoca toxicidad hepática, cuando se asocia con oxaliplatino se ha descrito esteatosis hepática, y en combinación con irinotecan puede producir daño hepático vascular. Capecitabina provoca frecuentemente hiperbilirrubinemia reversible, sin embargo no es necesario ajuste de dosis en pacientes con disfunción hepática. Cuando se utiliza a dosis altas, la citarabina produce elevación transitoria de las transaminasas. La hepatotoxicidad inducida por metotrexate es dependiente de la vía de administración: mientras que su uso intravenoso a dosis altas conlleva transaminitis transitoria, la vía oral a dosis bajas puede provocar típicamente fibrosis hepática. La gemcitabina se asocia comúnmente a una elevación leve de transaminasas sin repercusión clínica, aunque excepcionalmente se han comunicado casos de colestasis intrahepática fatal.

Antibióticos antitumorales:
La adriamicina no ha mostrado toxicidad hepática, salvo elevación de transaminasas o bilirrubina de forma ocasional. Sin embargo su metabolismo es hepático y requiere ajuste de dosis en casos de colestasis.

Inhibidores de microtúbulos:
Los pacientes tratados con paclitaxel y docetaxel presentan elevación de transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina en el 5-20% de los casos. Vincristina y vinorelbina también pueden provocar elevaciones transitorias de transaminasas y bilirrubina. En casos de enfermedad hepática se recomienda reducción de dosis para este grupo de fármacos.

Inhibidores de la topoisomerasa.
Irinotecan se ha asociado a daño hepático vascular y esteatonecrosis en combinación con 5FU, especialmente en pacientes con elevado índice de masa corporal. En caso de insuficiencia hepática es necesario ajuste de dosis puesto que, a diferencia del topotecan, su eliminación depende casi completamente del metabolismo hepático. Aunque excepcionalmente, se han descritos casos de necrosis hepatocelular severa con etopósido, y administrado a dosis altas se ha asociado a hepatitis tóxicas resueltas espontáneamente.

Derivados del platino:
Tanto el cisplatino como el carboplatino y oxaliplatino pueden inducir raramente elevaciones leves y transitorias de transaminasas y enzimas de colestasis. No es necesario ajuste de dosis en aquellos pacientes con disfunción hepática.

BIBLIOGRAFIA

1. Peterson DE, Lalla RV. Oral mucositis: the new paradigms. Curr Opin Oncol. 2010 Jul;22(4):318-22
2. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0, June 2010, National Institutes of Health, National Cancer Institute.
3. Lima AG, Antequera R, Peres MP, Snitcosky IM, Federico MH, Villar RC. Efficacy of low-level laser therapy and aluminum hydroxide in patients with chemotherapy and radiotherapy-induced oral mucositis. Braz Dent J. 2010;21(3):186-92.
4. McGuire DB, Fulton JS, Park J, Brown CG, Correa ME, Eilers J, Elad S, Gibson F, Oberle-Edwards LK, Bowen J, Lalla RV; On behalf of the Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients. Support Care Cancer. 2013 Nov;21(11):3165-77.
5. Wardill HR, Bowen JM. Chemotherapy-induced mucosal barrier dysfunction: an updated review on the role of intestinal tight junctions. Curr Opin Support Palliat Care. 2013 Jun;7(2):155-61.
6. Mancini I, Bruera E. Constipation in advanced cancer patients. Support Care Cancer. 1998 Jul;6(4):356-64.
7. Rodriguez-Frias EA1, Lee WM Cancer chemotherapy II: atypical hepatic injuries. Clin Liver Dis. 2007 Aug;11(3):663-76.
8. King PD, Perry MC. Hepatotoxicity of chemotherapy. Oncologist. 2001;6(2):162-76.
9. Thatishetty AV1, Agresti N, O'Brien CB. Chemotherapy-induced hepatotoxicity. Clin Liver Dis. 2013 Nov;17(4):671-86

ASTENIA. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Dr. Francisco Javier Lavernia Giner
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica.
Fundación Instituto Valenciano de Oncología. Valencia

La astenia es un síntoma muy común en los pacientes con cáncer y en aquellos que han sobrevivido a la enfermedad y se encuentran en seguimiento, libres de recaída. Puede persistir meses, e incluso, años después de haber finalizado el tratamiento lo que hace que a medida que aumenta la expectativa de vida de los pacientes con cáncer va adquiriendo más importancia.

La astenia se describe como una sensación desproporcionada de lo que, vulgarmente, podemos entender como estar cansados, sensación de debilidad o falta de energías. Podemos entender que en la población sana la astenia puede suponer una respuesta funcional al estrés físico o psíquico y debe tener un efecto protector. En los enfermos de cáncer, esta respuesta funcional ha perdido su efecto protector y no mejora tras el reposo o descanso [1].

No se dispone de un concepto clarificador ni definición consensuada sobre la astenia secundaria a cáncer pero en la comunidad médica la astenia relacionada con el cáncer es aceptada como una entidad individual diferente de lo que la población general experimenta como cansancio. Tiene como particularidad ser persistente y no mejorar con el reposo. Ejerce importante impacto sobre la calidad de vida de quien la padece y puede llegar a afectar al cumplimiento del tratamiento bien por considerarse como una toxicidad limitante de dosis o por ser un efecto adverso que reduzca la adherencia del tratamiento por parte del paciente. Puede aparecer previamente al diagnóstico del tumor maligno y su intensidad suele incrementarse a medida que avanza la enfermedad. Valgan como ejemplos de definición la proporcionada por la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) que dice que la astenia relacionada con cáncer es "aquella sensación persistente de distress o cansancio físico y/o emocional relacionado con el cáncer o con su tratamiento y que no es proporcional con la actividad reciente efectuada e interfiere con la normal actividad [2]; otros autores [3, 4] la definen con características más concretas como que el cansancio debe ser severo, con impacto sobre la calidad de vida diaria y coincide con la NCCN en que debe ser desproporcionado con la actividad que lo desencadena y debe estar relacionado con la enfermedad o con su tratamiento.

Existen trabajos que demuestran que la astenia secundaria al tratamiento es tan frecuente que el 95% de los pacientes que reciben radioterapia y/o quimioterapia presentan algún grado de astenia[5] y varía, también, en función del tumor, de manera, que se ha reportado por ejemplo, que la incidencia de astenia durante el tratamiento varía entre el 37%-78% de los pacientes con cáncer de pulmón y afecta entre el 28%-91% de mujeres con cáncer de mama. En ocasiones la astenia es parte de un grupo de síntomas y está asociada a la depresión, dolor y anorexia [6].

MEDICION DE LA ASTENIA

Mediante los tests de rendimiento muscular podemos medir algunos aspectos de la astenia en los enfermos oncológicos. Disponemos de un gran número de cuestionarios, más de 59, que nos pueden ayudar a mejorar el conocimiento de la astenia[7]. En una revisión efectuada por Minton y Stone [8], estos autores identifican, únicamente, 14 escalas que han sido validadas y/o ampliamente utilizadas en pacientes con cáncer. De todas ellas, las más utilizadas (tabla 1) son la subescala de fatiga del cuestionario de calidad de vida de la European Organization for Research and Treatment (EORTC-QLQ-C30), el Functionan Assessement of Cancer Therapy for Fatigue (FACT-F) y el Fatigue Questionnaire (FQ), siendo los dos primeros los que los autores recomiendan por considerarlos fiables, reproductibles, sensibles a los cambios y por haber sido validados en más de 5000 pacientes con cáncer.

Tabla 1. Escalas más utilizadas para medir la astenia

Subescala de astenia la EORTC (EORTC-QLQ-C30)	
Functional Assessement of Cancer Therapy for Fatigue (FACT-F)	
• Fatigue Questionaire (FQ) • Brief Fatigue Inventory (BFI)	• Rhoten Fatigue Scala

La subescala del cuestionario EORTC-QLQ-C30 permite una valoración rápida de la astenia mediante 3 preguntas, el FACT-F es un cuestionario en el que con 13 items se proporciona información sobre la intensidad y consecuencias de la astenia en la última semana y el FQ es un cuestionario con 11 items y dos subescalas, una física y otra psíquica, en que se analiza la sensación de astenia en un momento concreto.

El Brief Fatigue Inventory, es otro cuestionario, ampliamente conocido, que utiliza 9 items. Uno de los puntos de interés de este cuestionario es el haber sido validado por 1700 pacientes, la mayoría de ellos de habla no inglesa, lo que le puede conceder mayor nivel de reproductibilidad y comprensión por pacientes de zonas geográficas diferentes.

En general, los cuestionarios deben ser fácilmente entendibles y requieren un tiempo para su contestación por lo que en los estudios deberían comunicarse las tasa de no complimentación. En la práctica diaria muchos pacientes son preguntados acerca de la intensidad de su astenia sobre una escala numérica que va del 0 al 10 (Rhoten Fatigue Scala), considerando el valor mayor o igual a 4 como el punto de corte para iniciar algún tipo de intervención [8]

MECANISMOS DE PRODUCCION DE LA ASTENIA SECUNDARIA A CÁNCER

El mecanismo fisiopatológico por el que los pacientes con cáncer presentan astenia con mucha frecuencia todavía no ha sido claramente definido, aunque se han reconocido varios factores implicados, unos de origen físico y otros por causas psíquicas. En el primer caso, se ha demostrado una disminución de la actividad muscular que se hace consciente, en forma de sensación de cansancio, y se percibe como astenia [9]. Por otro lado, el propio tratamiento de la enfermedad, facilita la liberación de citoquinas, prostaglandinas y serotonina que actúan sobre los nervios aferentes [10].

A nivel intracelular se producen una serie de disfunciones que condicionan un aumento del calcio intracelular y un anormal funcionamiento de las mitocondrias con el consiguiente déficit de producción de ATP [11].

En los mecanismos psicológicos de la producción de astenia pueden estar implicados el ganglio basal y el núcleo supraquiasmático, situado en el hipotálamo, que está encargado de regular el ciclo circadiano. La primera consecuencia de la alteración del ciclo circadiano produce una alteración en la calidad y cantidad del sueño [12]. Los niveles de cortisol y serotonina, también influyen en el mecanismo de producción de astenia, de manera que los niveles de cortisol siguen una curva diaria con un pico por la mañana y un descenso a lo largo del día, que actuando sobre los receptores de membrana de núcleo supraquiasmático condiciona la aparición de síntomas [13]

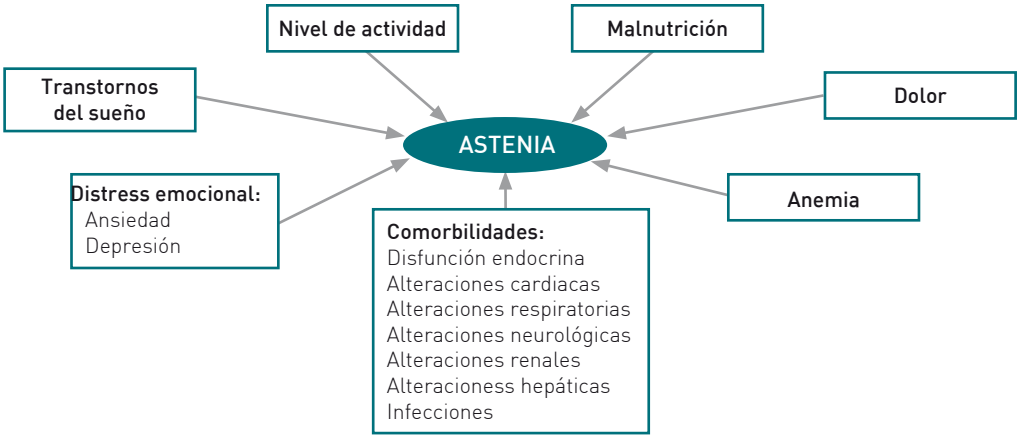
La serotonina también tiene su influencia y la hipótesis que lo puede explicar es que los niveles de esta producirán una disminución de la estimulación de receptores de hidroxitriptófano en el hipotálamo y eso, a su vez, condiciona una disminución de la actividad del eje hipotalámico- adrenal lo que conducirá a una disminución de los niveles de cortisol [14]. Otra hipótesis sugeriría que el mantenimiento de altos niveles de serotonina o el aumento de la actividad de los receptores de 5-hidroxitriptófano, en el hipotálamo, conduciría a la disminución de niveles de cortisol. Otra teoría se basa en que tanto el aumento como la disminución de los niveles de serotonina tiene como resultado una disminución de los niveles de cortisol y aparición de astenia [15]. Estudios realizados mediante inhibidores de la recaptación de serotonina, muestran una mejoría de los síntomas de depresión pero no de la astenia, lo que sugiere que la corrección de los niveles de serotonina no influye en la aparición de la astenia.

Otras hormonas que se cree pueden tener un papel en generar astenia son los andrógenos, ya que se ha demostrado que los pacientes con cáncer y astenia tienen niveles más bajos de testosterona y epiandrosterona y la inhibición del eje hipotalámico-adrenal condiciona disminución de niveles de testosterona, estrógenos y progesterona.

Se cree que las citoquinas proinflamatorias (IL-2, IL6 y TNF-α) pueden contribuir a la aparición de astenia secundaria a cáncer por medio de la anemia, caquexia, anorexia y depresión.

Según la NCCN existen una serie de factores tratables que se relacionan con la aparición de astenia (fig 1)

Figura. 1 Factores tratables que contribuyen al desarrollo de astenia en el paciente con cáncer



TRATAMIENTO

El adecuado tratamiento de la astenia secundaria a cáncer empieza por identificar los factores que contribuyen a su aparición. Se debe preguntar acerca de su intensidad, características, factores que contribuyen a su mejoría y el impacto que produce en la actividad diaria. Deben tenerse en cuenta los síntomas de depresión.

Las exploraciones de laboratorio nos proporcionarán información sobre la relación astenia-anemia y con trastornos electrolíticos o déficits de vitaminas u hormonas.

La intensidad con la que se propone el estudio de los factores que contribuyen al desarrollo de la astenia debe ser acorde a la situación y pronóstico de la enfermedad. Se considera adecuado tener presentes los siete factores que se describen como como factores de astenia asociada a cáncer en la figura 1.

La anemia ha sido ampliamente estudiada en los pacientes con cáncer y es fácilmente corregible. El tratamiento estándar consiste en la transfusión de concentrados de hematíes o la administración de factores estimulantes de la eritropoyesis hasta alcanzar los niveles de hemoglobina adecuados que eviten la transfusión, aunque debe tenerse en cuenta el mayor riesgo de tromboembolismo de los pacientes con cáncer.

En general, es difícil identificar una única causa dado que, habitualmente, se trata de la suma de múltiples factores como la enfermedad en progresión y los efectos secundarios del tratamiento.

Hay autores que recomiendan restringir el tratamiento farmacológico ya que puede no estar exento de toxicidad y efectos secundarios

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Se deben emplear medidas no farmacológicas para tratar de mejorar la astenia que padecen los enfermos con cáncer. Entre estas medidas se encuentran las normas educacionales dirigidas al paciente, medidas de higiene del sueño, terapia cognitiva-conductual y ejercicio.

El descanso, utilizado por muchos pacientes, frecuentemente, no recupera la energía e incluso podría empeorar la astenia, a largo plazo [16].

En una revisión efectuada en 2009 [17] se demuestra que cuatro de cada cinco ensayos clínicos randomizados sobre intervención psicológica basada en la terapia cognitivo-conductual, con el objetivo de disminuir el nivel de astenia, fue eficaz en la reducción de la astenia durante el tratamiento antineoplásico. En estos ensayos los pacientes reciben formación sobre autocuidado y técnicas de afrontamiento.

El ejercicio físico ha mostrado su utilidad para la reducción de la astenia en pacientes ambulatorios. No sabemos el tipo de ejercicio más eficaz, suave (por ejemplo, caminar) o más intenso.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Para la evaluación del tratamiento farmacológico de la astenia relacionada con cáncer, se efectuó una revisión de los resultados de diferentes ensayos en los que se utilizaba tratamiento farmacológico, demostrándose que fármacos como estimulantes de la hematopoyesis, corticoides, psicoestimulantes y antidepresivos (tabla 2) pueden tener un efecto beneficioso [18].

Tabla 2. Opciones terapéuticas para la astenia por cáncer

Medidas no farmacológicas	
Tratamiento farmacológico	
• Agentes hematopoyéticos • Corticoides • Antidepresivos	• Psicoestimulantes • Carnitina

Estimulantes de la hematopoyesis:
Existen múltiples publicaciones sobre el efecto de la eritropyetina-α y la darbopoetina. Globalmente, el resultado de los estudios publicados proporciona evidencia acerca dela certeza que estas hormonas pueden mejorar la astenia y la calidad de vida en pacientes con cáncer y astenia secundaria [19]. Los incrementos de hemoglobina observados (1,8-2,6 g/dl) son los responsables de esta mejoría. Los pacientes refieren mejor nivel de energía y actividad así como mejor calidad de vida global.

Psicoestimulantes:
La medicación psicoestimulante como el metilfenidato puede ser eficaz para el control de la astenia secundaria a cáncer. Se ha demostrado que entre sus efectos, aumenta la atención y el estado de alerta y reduce la astenia. El metilfenidato (Rubifen®, Concerta®, Medikinet®) es

un estimulante del sistema nervioso central con estructura química similar a las anfetaminas. Aunque muestre mejoría de la astenia, en ensayos clínicos abiertos, esta mejoría sólo alcanzó la significancia en ensayos clínicos doble ciego frente a placebo (20). Los efectos secundarios que pueden observarse son lo comunes a los psicoestimulantes como taquicardia, irritabilidad, insomnio, anorexia, náuseas e inestabilidad emocional y deben tenerse en cuenta a la hora de la toma de decisiones.

El modafinilo, es un psicoestimulante de parecido perfil a las anfetaminas. Mejora el insomnio.

Parece demostrado que un mes de tratamiento tiene efectos positivos en pacientes con astenia intensa. Los efectos secundarios más habituales fueron la cefalea, infecciones, nauseas, ansiedad, nerviosismo e insomnio.

Actualmente, se están efectuando estudios para aclarar el papel del modafinilo en pacientes en tratamiento con quimioterapia y en los que ya han finalizado el tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia.

Antidepresivos:
Los síntomas de depresión son frecuentes en los pacientes con cáncer. Se estima que la depresión mayor tiene una prevalencia del 5%-50%, en función del método de diagnóstico utilizado.

El bupropion (anfebutamona) (Elondrin® o Zyntabac®) es un antidepresivo atípico, no relacionado con los antidepresivos tricíclicos o con los inhibidores de la recaptación de serotonina. Este fármaco, ha sido utilizado en 2 ensayos clínicos abiertos a dosis de 100-300 mg/dia consiguiendo una mejoría de la astenia a las 2-4 semanas de haber iniciado el tratamiento, aunque son necesarios ensayos clínicos randomizados frente a placebo para conocer su eficacia real. Con paroxetina existen dos ensayos randomizados frente a placebo que muestran eficacia en el control de la depresión pero no de la astenia, lo que refuerza la teoría de que los mecanismos de la astenia y depresión son diferentes.

Corticoides:
Disponemos de diferentes estudios con diferentes corticosteroides utilizados para el tratamiento de la astenia [18]. Todos muestran mejoría de los síntomas, especialmente, el dolor y mejoría de la calidad de vida con disminución de la astenia en pacientes con cáncer metastásico. El inconveniente del uso de la corticoterapia está en los efectos secundarios de su utilización a largo plazo.

Los corticoides deben ser utilizados en pacientes en fase terminal o en aquellos con cáncer avanzado y astenia secundaria.

Progestágenos:
El progestágeno acetato de megestrol, proporciona disminución de la astenia e incremento de la energía, apetito y sensación de bienestar.

Carnitina:
Se han realizado algunos estudios con carnitina demostrándose que la administración de 500-600 mg/dia durante 1-4 semanas incrementa los niveles de carnitina en plasma y mejora, significativamente, la astenia, aunque hay estudios con comunicaciones contradictorias, por lo que sería conveniente disponer de ensayos clínicos randomizados que puedan aclarar estas diferencias entre diferentes comunicaciones.

RESUMEN

La astenia es un síntoma relacionado con el cáncer muy frecuentemente, más aún en pacientes con cáncer avanzado.

Sus causas no son bien conocidas. Se ha relacionado con los efectos secundarios de los tratamientos como quimioterapias, inmunoterapias, hormonoterapias o radioterapia y aunque en los últimos años se va avanzando en el conocimiento bioquímico de las circunstancias que pueden ocasionar su aparición, viéndose implicadas substancias como la serotonina o el 5- hidroxitriptófano, todavía quedan por aclarar mecanismos que puedan justificar su desarrollo. El tratamiento es complejo debido a la falta de conocimiento de los factores que la generan. Se han empleado múltiples fármacos con resultados poco claros y en los casos que pueden beneficiar son necesarios estudios randomizados que sean capaces de aclarar el papel real de las diferentes drogas. Otras armas terapéuticas que pueden ser de utilidad son el control y tratamiento de la anemia, adecuado control analgésico y la corrección de los desequilibrios psicológicos que con frecuencia padecen los enfermos con enfermedades malignas avanzadas.

Necesitamos profundizar en el estudio del conocimiento fisiopatológico y bioquímico de la astenia relacionada con el cáncer para poder corregir de manera más eficaz y eficiente un síntoma que, sin ser grave, limita de forma considerable la calidad de vida de los enfermos que la padecen.

BIBLIOGRAFIA

1. Jean-Pierre P, Morrow GR, Roscoe JA et al. A phase 3 randomized, placebo-controlled, doubleblind, clinical trial of the effect of modafinil on cancer-related fatigue among 631 patients receiving chemotherapy. Cancer 2010;116:3513–3520.
2. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer Related Fatigue version 1.2014. En www. nccn.org. Acceso 31 Marzo 2014.
3. Cella D, Davis K, Breitbart W et al. Cancer-related fatigue: Prevalence of proposed diagnostic criteria in a United States sample of cancer survivors. J Clin Oncol 2001; 19:3385–3391.
4. Cella DF, Peterman A, Passik S et al. Progress toward guidelines for the management of fatigue. Oncology 1998; 62:369 –377.
5. Hofman M, Morrow GR, Roscoe JA, et al. Cancer patients expectations of experiencing treatment-related side effects: A University of Rochester Cancer Center-Community Clinical Oncology Program study of 938 patients from community practices. Cancer 2004; 101:851-857.
6. Kirkova J, Aktas A, Walsh D et al. Cancer symptom clusters: Clinical and research methodology. J Palliat Med 2011;14:1149 –1166.
7. Barsevick AM, Cleeland CS, Manning DC et al. ASCPRO recommendations for the assessment of fatigue as an outcome in clinical trials. J Pain Symptom Manage 2010;39:1086 –1099.
8. Minton O, Stone PC .Asystematic review of the scales used for the measurement of cancer- related fatigue (CRF). Ann Oncol 2009;20:17–25.
9. Ryan JL, Carroll JK, Ryan EP et al. Mechanisms of cancer-related fatigue. The Oncologist 2007; 12(suppl 1):22–34.
10. Seruga B, Zhang H, Bernstein LJ et al. Cytokines and their relationship to the symptoms and outcome of cancer. Nat Rev Cancer 2008; 8:887– 899.
11. Fontes-Oliveira CC, Busquets S, Toledo M, et al. Mitochondrial and sarcoplasmic reticulum abnormalities in cancer cachexia: Altered energetic efficiency? Biochim Biophys Acta 2013; 1830:2770 –2778.
12. Alexander S, Minton O, Andrews P, et al. A comparison of the characteristics of disease- free breast cancer survivors with or without cancer-related fatigue syndrome Eur J Cancer 2009;45:384 –392.
13. Bower JE, Ganz PA, Irwin MR, et al. Fatigue and gene expression in human leukocytes: Increased NF-kB and increased glucocorticoid signalling in breast cancer survivors with persistent fatigue. Brain Behav Immune 2011;25:147–150.
14. Bower JE, Ganz PA, Aziz N et al. Fatigue and pro-inflammatory cytokine activity in breast cancer survivors. Psychosom Med 2002;64:604–611.
15. Jager A, Sleijfer S, Rijt van der CCD. The pathogenesis of cancer related fatigue: Could increased activity of pro-inflammatory cytokines be the common denominator? Eur J Cancer 2008;44:175–181.
16. Graydon JE, Bubela N, Irvine D et al. Fatigue reducing strategies used by patients receiving treatment for cancer. Cancer Nurs 1995; 18:23–28.
17. Goedendorp MM, Gielissen MF, Verhagen CA et al. Psychosocial interventions for reducing fatigue during cancer treatment in adults. Cochrane Database Syst Rev 2009:1;CD006953.
18. Carroll JK, Kohli S, Mustian KM, et al. Pharmacologic treatment of cancer-related fatigue. The Oncologist 2007; 12 (suppl 1): 43-51

19. Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW et al. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: Results of a randomized, double-blind, placebo controlled trial. J Clin Oncol 2001;19: 2865–2874.
20. Lower E, Fleishman S, Cooper A et al. A phase III, randomized placebo-controlled trial of the safety and efficacy of d-MPH as new treatment of fatigue and "chemobrain" in adult cancer patients. J Clin Oncol 2005;ASCO Meeting Abstract 8000.

ANEMIA: PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Dra. María Dolores Pineda Pineda
Facultativo Especialista de Área. Servicio de Oncología Médica
Hospital General de Ciudad Real

Dr. Roberto Gómez Díaz.
Facultativo Especialista de Área. Servicio de Oncología Médica
Hospital General de Ciudad Real

Dra. Juana María Cano Cano.
Facultativo Especialista de Área. Servicio de Oncología Médica
Hospital General de Ciudad Real

DEFINICION DE ANEMIA

Si bien no existe un consenso internacional, se puede definir como un nivel de hemoglobina (Hb) en sangre ≤ 11-12 g/dl o con un descenso ≥ 2 g/dl por debajo del nivel basal, por reducción en la concentración de hemoglobina, número de hematíes en sangre o volumen celular en sangre por debajo de niveles normales. En general podemos definir la severidad de la anemia de la siguiente forma:

Leve: 10 g/dl ≤ hb ≤ 11.9 g/dl.
Moderada: 8 g/dl ≤ hb ≤ 9.9 g/dl.
Severa: hb < 8 g/dl.

PREVALENCIA DE ANEMIA EN EL PACIENTE CON CANCER

Según diferentes estudios la anemia puede estar presente en el 30-90% de los pacientes con cáncer, siendo más frecuente en los pacientes con neoplasias hematológicas y con déficit de hierro (32-60%)[1]. En los pacientes con neoplasia no hematológica puede presentarse en el 40 % de los casos, siendo predominantemente leve (30-39%), moderada (9-14%) y severa en pocos casos (1%), con un origen multifactorial[2´3]. La incidencia es mayor en los pacientes con cáncer de pulmón (71%) y tumores ginecológicos (65%), aumentando a mayor número de ciclos de quimioterapia recibidos; en el cáncer de colon estará presente en el 40-60% en el estadio inicial.[4]

En el contexto de las neoplasias hematológicas puede presentarse en pacientes con síndrome mielodisplásico, distintas leucemias, mieloma múltiple y linfomas, por la propia enfermedad, como consecuencia del tratamiento quimioterápico recibido, el trasplante de células autólogas o por fallo en la médula ósea.

No sólo la quimioterapia convencional puede ser causa de anemia sino también las nuevas terapias biológicas dirigidas, que aumentan el riesgo en un 7%, sobre todo los inhibidores de la tirosina quinasa (gefitinib, erlotinib, sunitinib), inhibidores de mTOR y trastuzumab, en cáncer de pulmón y de mama[5].

La anemia en los pacientes con cáncer se ha relacionado con un peor pronóstico, peor respuesta al tratamiento oncológico, además de una merma en la calidad de vida[1].

CAUSAS DE ANEMIA EN EL PACIENTE CON CANCER:

Puede obedecer a múltiples causas, por disminución en la producción de hematíes, aumento en la destrucción de los mismos, pérdidas de sangre, o de causa desconocida (17%) (Tabla I).

Tabla 1: Causas de anemia en el paciente con cáncer

Dependientes del paciente:	Hemoglobinopatías Talasemia Déficit nutricional o funcional de hierro, vitamina B12, ácido fólico. Anemia de enfermedad crónica (ancianos, enfermedades crónicas previas) Insuficiencia renal, disminución de la producción de eritropoyetina, respuesta inadecuada a la misma.
Dependientes de la enfermedad	Infiltración tumoral de la médula ósea Sangrado (hemorragia aguda o crónica, cirugía, sangrado intratumoral, pérdida oculta de sangre en heces) Hiperesplenismo Hemólisis (autoinmune, microangiopatía) Anemia de enfermedad crónica
Dependientes del tratamiento	Radioterapia en campo amplio Toxicidad medular por RT o QT (platinos) Toxicidad renal Hemólisis

DIAGNOSTICO

El objetivo será identificar las posibles causas de anemia y si es posible corregirlas antes de iniciar el tratamiento oncológico. Para ello es preciso determinar e identificar los siguientes parámetros y condiciones:

- Anamnesis y exploración física: signos y síntomas: palidez cutáneo-mucosa, disnea, palpitaciones, cansancio, letargia, síncope, cefaleas, dolor torácico, alteraciones menstruales en la mujer, esplenomegalia, sangre en heces, petequias, soplos cardiacos,..., variables según la severidad, velocidad de instauración y duración de la anemia. Es posible emplear subescalas de medida estandarizadas para la anemia y fatiga como las FACT-F y FACT-An de la escala Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) y Brief Fatigue Inventory (BFI).

- Primer paso: realización de hemograma.

- Determinar el Volumen Corpuscular Medio (VCM) de los hematíes:
  - Anemia microcítica: VCM **<** 80 fL: por ferropenia, talasemia, enfermedad crónica, anemia sideroblástica.
  - Anemia macrocítica: VCM **>** 100 fL: megaloblástica generalmente, por déficit nutricional de vitamina B12, ácido fólico, o déficit de absorción por factor intrínseco. Si no megaloblástica, menos frecuente, se puede presentar en el alcoholismo; asimismo puede estar asociada a síndrome mielodisplásico y fármacos como hidroxiurea y trimetoprim/sulfametoxazol.
  - Anemia normocítica: VCM 80-100 fL: por hemorragia, hemólisis, infiltración de médula ósea, enfermedad crónica, o insuficiencia renal.

- Porcentaje de reticulocitos en sangre (índice de reticulocitos, IR): normal entre 1-2%, será inferior cuando la producción de hematíes esté disminuida (por déficit de hierro, vitamina B12, ácido fólico, anemia aplásica, infiltración tumoral de médula ósea o toxicidad medular por el tratamiento), y será superior cuando la producción de hematíes es normal o incrementada por sangrado o hemólisis.

- Frotis de células sanguíneas, infiltración de médula ósea si sospecha (mediante aspirado o biopsia).

- Hemorragia digestiva (mediante endoscopia digestiva alta, baja, test de sangre oculta en heces, cápsula endoscópica).

- Hemólisis (test de Coombs positivo, nivel de haptoglobina bajo, LDH alta, bilirrubina indirecta elevada, coagulación intravascular diseminada), en pacientes con neoplasias hematológicas y antecedente de enfermedad autoinmune.

- Niveles de hierro en suero, ferritina, índice de saturación de transferrina (IST), vitamina B12, ácido fólico): para plantear la necesidad de suplementos orales o intravenosos de hierro, vitamina B12 (oral o intramuscular), ácido fólico oral:
  - Déficit absoluto de hierro: ferritina **<** 30 ng/mL e IST **<** 20%.
  - Déficit funcional de hierro: ferritina 30-800 ng/mL e IST 20-50%.
  - No déficit de hierro: ferritina **>** 800 ng/mL o IST **≥** 50%.

Es necesario tener en cuenta que en el paciente oncológico, con enfermedad crónica y estado inflamatorio, la ferritina puede estar falsamente elevada y aún así presentar déficit de hierro. Si existen datos discordantes entre niveles de ferritina e IST, predominará el valor de la ferritina a la hora de decidir administrar suplementos de hierro.

- Insuficiencia renal (tasa de filtrado glomerular < 60 ml/min/1.73 m² durante al menos 3 meses consecutivos, déficit de eritropoyetina).

- Mielosupresión por radioterapia.

Una vez descartadas las anteriores causas y corregidas, si persiste la anemia se llegará al diagnóstico de anemia de enfermedad crónica o inducida por quimioterapia (Tabla II).

Tabla 2: Clasificación de la anemia inducida por tratamiento según los Criterios Comunes de Toxicidad de Efectos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer americano (CTCAEv4.03):

Grado	Niveles de Hemoglobina en g/dL
1 (leve)	10.0 g/dL - Inferior al límite inferior de la normalidad
2 (moderada)	8.0 g/dL - <10 g/Dl
3 (severa)	< 8.0 g/dL (antes: 6.5 g/dL - < 8.0 g/dL)
4 (amenazante para la vida)	Amenazante para la vida, requiere actuación urgente
5 (muerte)	Muerte

Disponible en: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html.

TRATAMIENTOS Y MANEJO DE LA ANEMIA

Lógicamente, trataremos, cuando sean posibles las causas, que lo origina, cuando esto no es posible o insuficiente, usaremos las trasfusiones de concentrado de hematíes, los análogos de las eritropoyetinas (AE), así como la ferroterapia. A su vez podemos usar hasta las 3 opciones en el mismo paciente si la situación, a lo largo de la evolución de su anemia, lo requiere.

Trasfusiones de concentrados de hematíes

La ventaja de la trasfusión es su efecto inmediato, mejorando todos los parámetros del síndrome anémico, con una tasa de mejoría de la astenia de hasta un 70 %. Su uso puede estar justificado en algunos pacientes de la Unidad de Paliativos, por su mejora sobre la astenia.

En general, ocupa un volumen de 289 ml, y para una persona estándar de 70-75 kg, sube la concentración de hemoglobina aproximadamente 1,1 g /dl. y se conserva a temperatura entre 2 y 6 º.

Incluso su uso puede estar justificado en algunos pacientes de la Unidad de Paliativos, por su mejora sobre la astenia.

La mejoría es más acusada. El beneficio es mayor cuando el paciente ya tiene de por sí un compromiso en la oxigenación tisular, motivo por el que la Guías NCCN, para el subgrupo de cáncer de pulmón, recomienda la trasfusión, con tasa inferiores a 10 g. hb/dl, dado que suelen ser pacientes EPOC, agravados por un descenso del volumen pulmonar .

Para el resto de pacientes oncológicos, dependerá además del grado de severidad de la anemia, y severidad de síntomas, así como de su rapidez de instauración. Una buena referencia es trasfundir por debajo de hematocritos de 25 (hematocrito = aproximadamente hb x 3)

Los efectos secundarios de la trasfusión, son primariamente la sobrecarga férrica, si bien en pacientes con tumores sólidos, es muy raro ver hemosiderosis por multitrasfusión, porque o bien no llegan a transfundirse tanto, o bien el paciente fallece antes de que la enfermedad o sus síntomas aparezcan.

Tabla 4: Otras complicaciones de la trasfusión. (Del Manual SEOM de Soporte en Oncología).

Complicación	(año 2006 sobre 1500 casos reportados)en %
Reacciones febriles	35%
Reacciones alérgicas	30 %
Reacción hemolítica retardada	3,5%
Edema pulmonar cardiogenico	1,9%
Edema pulmonar no cardiogenico (TRALI)	2,1%
Aloinmunizaciones	1,5%
Infección bacteriana	0,2--1%
Reacción febril tras autotransfusión	0,1%

Respecto a las reacciones febriles la causa más frecuente es la presencia de citoquinas en el producto transfundido, liberadas por los leucocitos o las plaquetas principalmente durante el período de almacenamiento.

En las **aloinmunizaciones**, pueden verse involucrados antígenos del sistema HLA o plaquetarios, que hayan sobrepasado el filtrado previo.

Respecto las reacciones hemolíticas retardadas, sobre los 3-7 días, que hacen que la trasfusión sea ineficaz, suelen estar mediados por aloinminizacion a los antígenos Rh y Kidd, poniéndonos sobre sospecha el test de Coombs, un descenso de haptoglobina, y el aumento de bilirrubina indirecta entre otras.

La lesión pulmonar aguda asociada a la trasfusión (TRALI) se trataría de un edema no cardiogenico pulmonar, en el que juega un papel preponderante la infusión pasiva de anticuerpos del donante, que reaccionarían directamente con los correspondientes antígenos presentes en los leucocitos del receptor. Se acepta la denominada "teoría de los dos eventos", en la que se postula que el TRALI estaría ocasionado por dos eventos independientes, el primero respondería a circunstancias clínicas propias del receptor, que provocarían daño endotelial pulmonar y el segundo vendría ocasionado por la infusión pasiva de anticuerpos o modificadores de la respuesta biológica, incluyendo lípidos activos, procedentes del donante.

Respecto al riesgo de infección bacteriana, la contaminación puede estar en cualquier eslabón que vaya desde la piel del donante/enfermero/bolsa/refrigerador/piel del receptor, predominando los gérmenes gram negativos, a diferencia de la trasfusión de plaquetas que suele ser gram +.

El edema pulmonar cardiogénico se solventa con furosemida y con un ritmo de infusión de 1ml/kg/h, es decir en no menos e hora y media, a dos horas[6].

La viabilidad de un concentrado de hematíes, gracias a sus conservantes, es de 42 días. Es cierto que a partir del 10-14 días, empiezan a decaer la concentración de 2,3 bisfosfoglicerol,(co-responsable de la curva de difusión de la hb), y sube los niveles de K y de amonio, que quizás puedan aumentar las tasa de complicaciones expuestas mas arriba[7] , pero hasta la presente, no se ha demostrado que los concentrados almacenados durante mas tiempo, tengan impacto negativo en mortalidad, habiendo ahora un estudio ambicioso en EEUU, sobre esta pregunta (estudio RECESS).

SUPLEMENTOS DE HIERRO

Lo ideal es usarlo cuando, haya niveles séricos de hierro bajos, o bien de ferritina o un IST de 20-30 %. Se combina con EPO o sin ella.

Existen varios preparados, en el mercado, destacando los formatos ferrosos, en forma de: ferroglicina, fumarato, glucoheptato y sulfato.

En el otro lado, está la galénica en compuestos férricos: ferrimanitol ovoalbúmina, ferrocolinato, y succinilcaseina.

El hierro, se absorbe en mayor cuantía cuanto más acido esté el pH del estomago, por lo que debe ser tomado en ayunas. En algunos pacientes, produce nauseas, vómitos, estreñimiento y diarrea y siempre tiñe las heces de negro. Se recomienda ferroterapia al menos por 3 meses.

En cuanto a la forma de hierro intravenosa, se comercializa en nuestro país en forma de: carboximaltosa, dextrano, isomaltosa y sacarosa.

Pese a la alarma de la Agencia Europea del Medicamento (AEM), sobre sus reacciones alérgicas, es especialmente útil en ferropenias severas, como las asociadas a sangrado, + /- coexistencia de insuficiencia renal. Al ser mayor el aporte, hay más riesgo de hemosiderosis a largo plazo.

Agentes eritropoyéticos (AE):

Son proteínas recombinantes de la eritropoyetina endógena, que se unen a la célula madre eritropoyética.

Existen en el mercado, varias presentaciones, como:

- Epoetina alfa
- Epoetina beta
- Darbepoetin alfa

Epoetina zeta.: Eporatio™. Esta última es un **biosimilar**, importante para conseguir abaratar el precio de estos productos. Los biosimilares de EPO existen en el territorio de la AEM desde el año 2008, y gozan de una legislación estricta y especifica. En concreto, esta EPO biosimilar se obtiene a partir de ADN recombinante de células de ovario de hámster chino.

Loa AE fueron ampliamente usados, en la década pasada. En 2007, la FDA, tras revisar varios metaanálisis, emitió una alerta y la AEM en 2008, sobre el aumento de morbilidad y mortalidad, con un hazard ratio (HR) de 1.1, cuando se usaban con cifras de hb > a 12 g / dl.[8] Se objetivó un incremento en la tasa de eventos tromboembólicos, incluidos arteriales, y con independencia de que el paciente pudiera tener otros cofactores predisponentes.

Los AE suben la tensión arterial con un HR 1,3 en metanálisis.[9]

In vitro, parece ser que actúan sobre, el endoteliocito, por lo que podría subir la tensión arterial, y desequilibrar por daño endotelial, la cascada protrombótica y quizás cierto efecto promitótico en algunos oncocitos de algunas estirpes celulares[10].

Actualmente se recomienda su uso con cifras de hb entre 10 y 11 g/dl , según las distintas guías, para obtener cifras de hb en torno a 12 g /dl.

La adición de hierro, aumenta su eficacia, aunque solo se ha podido demostrar con el uso de hierro intravenoso.

Se debe suspender el tratamiento con AE, cuando a las 8 semanas, no hayamos, logrado un aumento de hb de 1-2 g /dl.

Si se alcanza la cifra de 12 / dl, se debe entonces, pasar a la dosis de mantenimiento, que debe ser menor que la de ataque, en concreto un 25 % menos de dosis, para la EPO alfa y un 40 % menos para la beta.

Por sus efectos secundarios, los AE, no deben usarse fuera de sus indicaciones, y no usarse fuera del tratamiento oncológico activo, considerando éste hasta un máximo de 6 semanas desde su finalización.

Otro efecto secundario, pero raro, es la aplasia pura de células rojas, por la presencia de anticuerpos neutralizantes, por lo que éstos últimos deben buscarse si aparece anemia brusca refractaria no explicable.

Hasta un 7 % de los pacientes tratados con AE, pueden tener un leve descenso del plaquetocrito, sin significación clínica pues no baja el recuento por debajo de 100.000 plaquetas/ ml.

RESUMEN DE LAS GUIAS DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA.

La American Society of Clínical Oncology (ASCO) y la American Society of Hematology (ASH) desarrollaron una guía de práctica clínica para el uso de eritropoyetina en el tratamiento de la anemia inducida por quimioterapia en 2002, que posteriormente se amplió y actualizó en 2007 incluyendo las recomendaciones y avisos relativos a los aspectos de seguridad en el empleo de la eritropoyetina, especialmente en aspectos relacionados con incremento de mortalidad, eventos tromboembólicos venosos, progresión tumoral e ictus. En 2010, esta guía se actualizó nuevamente realizando una revisión sistemática de los datos publicados y metanálisis de los ensayos randomizados fase III desde enero de 2007 hasta enero de 2010[11].

Las cuestiones planteadas para el uso de agentes eritropoyéticos (AE) en esta guía son:

• Cuáles son las características definitorias de los pacientes con enfermedades tumorales apropiados para el tratamiento con AE .

Para los pacientes apropiados para el tratamiento con AE, cuál es el manejo adecuado de estos agentes.

Tabla 5. Sumario de recomendaciones de la Guía ASCO/ASH actualizada (2010).

I. Recomendaciones generales	Se recomienda antes del tratamiento con AE, historia clínica, examen físico, y pruebas diagnósticas encaminadas a filiar otras causas de anemia. Estos exámenes deberían incluir: historia de exposición a fármacos, examen de sangre periférica, niveles de hierro, fólico, B12, recuento de reticulocitos, estudio de pérdidas ocultas de sangre, insuficiencia renal. Otros test a incluir: Coombs en pacientes con LLC, LNH o enfermedad autoinmune; niveles de eritropoyetina endógena en pacientes con síndrome mielodisplásico. Se debe tener en consideración el riesgo tromboembólico, riesgo de muerte, minimizando el empleo de AE, especialmente en pacientes oncológicos tratados con intención curativa.
II. Eficacia comparativa entre epoetina y darbapoetina	(Sin cambios respecto a 2007). Basándose en revisiones sistemáticas, el comité consideró estos agentes equivalentes en efectividad y seguridad.
III a. Anemia inducida por quimioterapia: umbral para el inicio de tto con AE.	Se recomienda el uso de epoetina o darbapoetina en pacientes con hb por debajo de 10 g/dl, para disminuir las transfusiones. La transfusión de hematíes es otra opción, dependiendo de la severidad y otras circunstancias clínicas.
III b. Anemia inducida por quimioterapia: Inicio cuando hb > = 10 pero < 12 g/dl	El nivel óptimo para el empleo de AE con niveles de hb entre 10 y 12 g/dl no puede ser determinado con la evidencia disponible, por lo que se deben tener en cuenta criterios clínicos, riesgo/beneficio y preferencias del paciente. La transfusión de hematíes es una opción.
IV. Riesgo tromboembólico	(Sin cambios respecto a 2007). Se deben tener en cuenta el riesgo tromboembólico cuando se prescribe epoetina o darbapoetina. Ensayos clínicos randomizados y revisiones sistemáticas han demostrado incremento del riesgo tromboembólico con el uso de estos agentes. Factores de riesgo establecidos para eventos tromboembólicos serían: historia de trombosis, cirugía, períodos prolongados de inmovilización o actividad limitada. Diversos regímenes de tratamiento o enfermedades también se han asociado a mayor riesgo de eventos tromboembólicas.
V. Inicio y modificación de dosis	Se recomienda seguir las indicaciones de la FDA: epoetina 150 U/kg 3 veces por semana o 40.000 U /semana subcutánea; darbapoetina 2'25 mcg/kg semanal ó 500 mcg / 3 semanas subcutánea. Las modificaciones de dosis se deben hacer siguiendo las indicaciones de la FDA.
VI. Discontinuación de tratamiento por no respuesta.	(Sin cambios respecto a 2007). No se recomienda continuar el tratamiento con AE más allá de 6 a 8 semanas en ausencia de respuesta de hb (ej de 1-2 mg/dl) o cuando no se disminuyan los requerimientos transfusionales.
VII. Hb diana	La hb se debe incrementar hasta alcanzar la menor concentración para evitar transfusiones, que puede variar según pacientes y condiciones. Se debe reducir la dosis de AE cuando la hb alcance un nivel suficiente para evitar transfusiones o el incremento exceda de 1 mg/dl en 2 semanas.
VIII. Monitorización y suplementación de hierro	(Sin cambios respecto a 2007). Se recomienda monitorización de niveles de hierro, capacidad total de fijación, saturación de transferrina, niveles de ferritina. El tratamiento con hierro puede disminuir las necesidades de AE, y aunque recomendado para maximizar respuesta, no hay evidencia suficiente para considerar el uso de hierro intravenoso como estándar.
IX. Anemia en pacientes sin quimioterapia	No se recomienda el empleo de AE en pacientes oncológicos que no reciben quimioterapia.
X. Anemia en pacientes con neoplasias hematológicas no mieloides con quimioterapia.	(Sin cambios respecto a 2007). En pacientes con mieloma, LNH o LLC se recomienda tratar con quimioterapia o corticoides y observar la respuesta antes de considerar el tratamiento con AE. Si no se observa incremento en hb, se debe considerar el tratamiento con AE siguiendo las indicaciones I a VIII. Se deberá tener especial precaución en pacientes con incremento del riesgo tromboembólico.

En septiembre de 2007, un grupo de trabajo de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) actualizó las guías clínicas para el manejo de la anemia en pacientes oncológicos[12]. Concluían que el tratamiento con AE reduce el número de transfusiones y mejora significativamente la calidad de vida en pacientes con anemia inducida por quimioterapia. Establecieron el nivel de hb diana en 12 g/dl.

Tabla 6. Resumen de recomendaciones de la EORTC actualizada en 2007.

1. Previo al tratamiento con AE se deben identificar otras causas de anemia (déficit de hierro onutricional, hemólisis..). Se deberá valorar valorar transfusión como tratamiento adicional con niveles inferiores a 9 g/dl de hb.

2. Pacientes en tratamiento quimio o radioterápico deberán iniciar tratamiento con AE con niveles de hb entre 9-11 g/dl, dependiendo de la severidad de los síntomas.

   En pacientes con niveles entre 11-11,9 g/dl, se debe considerar el tratamiento con AE en casos seleccionados.

   No se recomienda el tratamiento profiláctico con AE en pacientes con niveles normales de hb.

3. Se puede considerar el tratamiento con AE con anemia no inducida por quimioterapia con niveles de hb entre 9-11 g/dl.

4. El nivel de hb diana para el tratamiento con AE está en torno a 12 g/dl.

   No se recomienda el incremento de dosis en pacientes no respondedores tras 4-8 semanas de tratamiento.

   En pacientes respondedores se recomienda continuar el tratamiento con AE hasta un nivel de hb en torno a 12 g/dl.

5. No hay evidencia de que los suplementos orales de hierro incrementen la respuesta a AE.

   Sí hay evidencia de que el tratamiento con hierro intravenoso mejora la respuesta a AE.

6. El tratamiento con AE incrementa 16 veces el riesgo tromboembólico.

Teniendo en cuenta la importancia creciente en el tratamiento de la anemia en pacientes oncológicos, en abril de 2007, la SEOM constituyó un grupo de trabajo para la elaboración de un documento de consenso sobre el tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer.[13]

Se plantearon varias cuestiones previas a la elaboración del consenso: cuál es el impacto de los AE sobre los niveles de hb o los requerimientos transfusionales, cuál es el impacto de los AE sobre la calidad de vida, cuáles son los niveles de hb adecuados para el inicio del tratamiento y cuáles los niveles diana, cuál es el mejor régimen de tratamiento, impacto sobre la cifra de hb de la administración de hierro, impacto de los AE en la supervivencia y pertinencia de su uso en la anemia crónica asociada a tumor o la anemia inducida por radioterapia.

Tabla 7. Conclusiones del consenso SEOM.

1. La anemia es un problema infravalorado en pacientes con cáncer; como consecuencia, muchos pacientes no son tratados.
2. Se recomienda que los fármacos específicos empleados para el tratamiento de la anemia se denominen *ESAs*.
3. Los *ESAs* disponibles en la práctica son muy efectivos, alcanzando entre 50-70% de respuestas.
4. Los *ESAs* disminuyen los requerimientos transfusionales entre 20 y 50 %.
5. Los *ESAs* mejoran la calidad de vida vía mejora de la astenia.
6. Se recomienda medir la calidad de vida con herramientas sólidas y simples (LASA, FACT-An, PERFORM…).
7. Se deben descartar otras causas de anemia antes de iniciar el tratamiento con *ESAs*.
8. Se recomienda un nivel de hb por debajo de 11 g/dl para el inicio del tratamiento; si hb está por debajo de 9 g/dl, se debe considerar la transfusión de hematíes.
9. Monitorizar los síntomas y comorbilidad antes del inicio del tratamiento con *ESAs.*
10. Objetivos: mejorar síntomas y mantener los niveles de hb en torno a 12 g/dl o incrementarlos entre 1-2 g/dl pero sin sobrepasar los 13 g/dl.
11. La primera evaluación se debe realizar entre la tercera y sexta semanas, y posteriormente con el mismo intervalo.
12. Se debe suspender el tratamiento si no hay respuesta o aparecen efectos secundarios.
13. Se deben administrar suplementos de hierro si ferritina < 100 ng/ml o índice de saturación de transferrina < 20%.
14. Regímenes cada semana o cada 3 semanas: darbapoetina alfa 150 mcg semanal darbapoetina alfa 500 mcg cada 3 semanas epoetin alfa 40.000 UI semanal epoetin alfa 30.000 UI semanal
15. No hay factores predictivos de respuesta disponibles en la práctica clínica.
16. No existe clara evidencia de mejora en la supervivencia con el uso de *ESAs*. Los niveles de seguridad de hb están entre 12-13 g/dl, pero siempre por debajo de 13 g/dl.
17. Se necesita más evidencia científica sobre aspectos de seguridad.
18. No se considera el uso profiláctico de *ESAs*, pero se deben considerar en asociación con regímenes altamente anemizantes.
19. No se recomienda el tratamiento con *ESAs* el tratamiento de la anemia crónica asociada al cáncer.
20. Se recomienda el uso de guías de práctica clínica.

La Guía NCCN (versión 2.2014) también establece unas directrices y advertencias sobre el empleo de AE en el tratamiento de la anemia inducida por quimioterapia[14].

En pacientes con anemia sintomática (niveles de hb entre 7-9 g/dl) o asintomáticos con comorbilidad (insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad coronaria, enfermedad pulmonar o enfermedad vascular cerebral..), la Guía considera la transfusión de hematíes como primera opción.

Se recomienda el empleo de AE en pacientes con niveles de hb **<** 11 g/dl o **>** 2 g/dl por debajo de los niveles basales, siguiendo las indicaciones de la FDA en cuanto a dosificación y ajustes de dosis. Además, aconsejan sopesar riesgos y beneficios en cuanto al uso de AE versus transfusión de hematíes.

No recomiendan el empleo de AE en pacientes que reciben quimioterapia con intención curativa. Además recomiendan los suplementos con hierro i.v en casos de déficit absoluto de hierro (ferritina **<** 30 ng/ml e IST **<** 15%) y como coadyuvantes al tratamiento con AE cuando existe déficit funcional de hierro (ferritina **<** 800 ng/ml e IST **<** 20%). Se ha demostrado que éstos incrementan la respuesta a AE.

En cuanto a aspectos de seguridad, la Guía menciona el descenso en supervivencia reportado en varios estudios[15] cuando se emplearon AE para el tratamiento de la anemia inducida por quimioterapia con niveles de hb diana por encima de 12 g/dl, así como otro estudio en el que los AE se emplearon en pacientes que no recibían quimioterapia.

También se advierte del incremento del riesgo tromboembólico (del 48 al 69% según 4 metaanálisis) a tener en cuenta cuando se emplean AE, por lo que se recomienda especial precaución cuando existen factores de riesgo para trombosis: historia previa de tromboembolismo, mutación, hipercoagulabilidad, niveles elevados de plaquetas, HTA, esteroides, inmovilización prolongada, cirugía reciente, ciertos tratamientos del mieloma, tratamientos hormonales..).

CONCLUSIONES

El tratamiento de la anemia en pacientes oncológicos es un aspecto fundamental a ser tenido en cuenta por la elevada prevalencia que presenta y por la importante repercusión que presenta en la calidad de vida, y que con frecuencia es infravalorado e infratratado. En los últimos años se han desarrollado agentes eritropoyéticos especificos como las epoetinas y darbapoetinas, especialmente dirigidos al tratamiento de la anemia inducida por quimioterapia. El empleo correcto de estos agentes ajustados a las indicaciones de la FDA y de las distintas Guías de Práctica Clínica internacionales, ha mostrado disminuir los requerimientos transfusionales y una mejora en la calidad de vida de los pacientes. Es fundamental considerar unos niveles de hb diana, que las guías establecen en torno a 12 g/dl, y que no se deben sobrepasar, por haberse demostrado en diversos estudios un incremento de la mortalidad. Además, se debe tener en cuenta el incremento del riesgo tromboembólico con el empleo de estos agentes.

También se recomienda el empleo de suplementos de hierro intravenoso conjuntamente con los agentes eritropoyéticos cuando estén indicados, por demostrar incremento de respuesta a éstos.

BIBLIOGRAFIA

1. Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. Am J Med 2004;116 Suppl 7A: 11S-26S.
2. Schwartz RN. Anemia in patients with cancer: incidente, causes, impact, management, and use of treatment guidelines and protocols. Am J Health Syst Pharm 2007; 64: S5-13; quiz S28-30.
3. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegard G, Bokemeyer C, Gascon P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. Eur J Cancer 2004; 40 (15): 2293-306.
4. Aapro M, Osterborg A, Gascón P, Ludwig H, Beguin Y. Prevalence and Management of cancer-related anaemia, iron deficiency and the specific role of i.v, iron. Ann Oncol. 2012 Aug; 23(8): 1954-62.
5. Barni S, Cabiddu M, Guarneri P, Lonati V, Petrelli F. The risk for anemia with targeted therapies for solid tumors. Oncologist. 2012; 17(5): 715-24.
6. Stack G, Judge JV, Snyder EL. Febrile and non-immune transfusion reactions. In: Principles of Transfusion Medicine, Rossi EC, Simon TL, Moss GS, Gould SA (Eds), Williams and Wilkins, Philadelphia 1996. p.778.
7. Winslow RM, Intaglietta M. Red cell age and loss of function: advance or SNO-job? Transfusion 2008; 48 (3): 411-4.
8. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. Tonia T, Mettler A, Robert N, Schwarzer G, Seidenfeld J, Weingart O, et al. Erythropoietin or arbepoetin for patients with cancer. Cochrane Database Sust Rev. 2012; 12: CD003407.
9. Grant MD, Piper M, Bohlius j; Tonia T, Robert N, Vats V, et al. Epoetin and Darbepoetin for managing anemia in patients urdergoing cancer treatment: comparative effectiveness update [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare research an quality (US); 2013. Report No. 13-EHC077-EF.
10. Yasuda Y, Fujita Y, Matsuo T, Koinuma S, Hara S, Tazaki A, et al. Erythropoietin regulates tumourr growth of human malignancies. Carcinogenesis. 2003; 24 (6): 1021-9.
11. Douglas Rizzo J, Brouwers M, Hurley P, Seindenfeld J, Arcasoy M.O, Spivak J.L, et al. American Society of Clinical Oncology/ American Society of Hematology Clinical Practise Guideline Update on the Use of Epoetin and Darbapoetin in Adult Patients with Cancer. Journal of Clinical Oncology. (2010); 28 (33): 4996-5010.
12. Aapro MS, Link H. September 2007 Update on EORTC Guidelines and Anemia Management with Erythropoiesis-Stimulating Agents. The Oncologist 2008; 13 (suppl 3): 33-36.
13. Alberola V, Carrato A, Diaz-Rubio E, Gascón P, González M, Martín M, et al. Spanish Society of Medical Oncology consensus on the use of erythropoietic stimulating agents in anaemic cancer patients. Clin Transl Oncol (2009) 11 (11): 727-736.
14. National Comprehensive Cancer Network. Practise Guidelines in Oncology. Cancer-and-Chemotherapy-induced-Anemia. Version 2.2014.
15. Leyland-Jones B, BEST investigators and Study Group. Breast cancer trial with erythropoietin terminates unexpectedly. Lancet Oncol 2003; 4 (8): 459-460.

ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN. MANEJO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA Y TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

Dr. Andrés J. Muñoz Martín
Médico adjunto. Unidad de Tumores Digestivos. Servicio de Oncología Médica.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Dra. Sara Pérez Ramírez
MIR V. Servicio de Oncología Médica.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Dra. Pilar García Alfonso
Jefe de Sección. Unidad de Tumores Digestivos. Servicio de Oncología Médica.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los pacientes con cáncer[1]. Clásicamente se afirma que el riesgo de ETV en los pacientes oncológicos es cuatro veces superior en comparación con los pacientes sin cáncer. La incidencia global de ETV asociada al cáncer no es bien conocida, se estima que afecta aproximadamente a 12,6 casos por 1.000 personas-año, sin embargo recientemente se han comunicado incidencias anuales que alcanzan el 20%-30% de los pacientes estudiados dependiendo del tumor, estadio y comorbilidad asociada. En las dos últimas décadas se ha observado un incremento significativo de la ETV en los pacientes con cáncer, entre las causas relacionadas destacan: mejoría de los métodos diagnósticos con la introducción del TAC helicoidal, uso de nuevo fármacos procoagulantes (eritropoyetinas y fármacos antiangiogénicos), mejoría de la supervivencia global de los pacientes oncológicos e incremento del interés y mejor conocimiento de esta enfermedad por parte de los oncólogos. El desarrollo de un evento trombomebólico se asocia con un descenso significativo de la supervivencia, triplicando el riesgo de muerte a 4 meses. La relación entre ETV y mal pronóstico puede ser un marcador subrogado de una biología tumoral adversa.

FACTORES DE RIESGO ETV

Clásicamente los factores de riesgo se clasifican en: factores dependientes del paciente, tumor y tratamiento (Tabla 1). El riesgo de ETV no es igual en todos los pacientes con cáncer incluso el riesgo varía de forma significativa en un mismo paciente a lo largo de la evolución de la enfermedad, siendo el riesgo más elevado en los 3-6 primeros meses tras el diagnóstico oncológico.

Los tumores sólidos con mayor riesgo de ETV son: páncreas, estómago, pulmón, riñón, ovario y los tumores cerebrales. Por el contrario entre las neoplasias con menor riesgo de desarrollar un evento tromembólico venos se encuentran el cáncer de mama y los tumores epidermoides de cabeza y cuello[2].

Tabla 1: factores de riesgo ETV en el paciente con cáncer

Factores dependientes del paciente	Factores dependientes del tumor	Factores dependientes del tratamiento
Edad avanzada	Localización del tumor primario	Cirugía
Obesidad	Estadio (más riesgo tumor avanzado)	Quimioterapia (cisplatino)
Pobre performance status	Enfermedad activa	Hormonoterapia
Comorbilidad médica (infección, enfermedad renal, pulmonar, tromboembolismo arterial)	Tiempo desde el diagnóstico (mayor riesgo en los primeros 3-6 meses tras el diagnóstico del tumor)	Fármacos antiangiogénicos y agentes inmunomoduladores
Inmovilización y traumatismo	Compresión vascular	Ingreso hospitalario
Antecedente de ETV	Histología (mayor riesgo adenocarcinoma)	Agentes estimulantes de la eritropoyesis
Tabaco	Tumor mucinoso	Trasfusión sanguínea
Sexo femenino/embarazo		Acetato de megestrol
Mutaciones protrombóticas hereditarias (factor V Leyden)		Catéter venoso central
Raza (mayor riesgo afroamericanos)		
Baja actividad física		

BIOMARCADORES. MODELOS PREDICTIVOS

Múltiples biomarcadores se han asociado al desarrollo de ETV: dímero-D, factor tisular, recuento elevado de plaquetas y leucocitos, hemoglobina < 10g/dL, factor VIII y selectina P soluble. Sin embargo ninguno de estos biomarcadores aisladamente identifica de forma adecuada los pacientes con alto riesgo de desarrollar un evento tromboembólico. Un modelo de riesgo de ETV ha sido desarrollado en una cohorte de pacientes que reciben quimioterapia en un medio extrahospitalario[3]. Analiza variables clínicas y analíticas fáciles de obtener en la práctica clínica rutinaria (Tabla 2). Este modelo es altamente predictivo de mortalidad y supervivencia libre de progresión y es el único que ha sido validado interna y externamente. Sin embargo su capacidad de predicción es limitada y la diferencia de riesgo entre las distintas categorías es menor de 5%, y en la categoría de alto riesgo la incidencia total es inferior al 10%.

Tabla 2: modelo predictivo de riesgo de Khorana

Características clínicas		Puntos
Localización del tumor primario Muy alto riesgo: estómago y páncreas Alto riesgo: pulmón, linfoma, testículo, vejiga y tumores ginecológicos		 2 1
Recuento de plaquetas prequimioterapia ≥350.000/mm^3		1
Hemoglobina <10 g/dl o uso de agentes eritropoyeticos		1
Recuento de leucocitos prequimioterapia >11.000/mm^3		1
IMC ≥35 kg/m2		1
Puntuación total	**Categoría de riesgo**	**Riesgo de ETV sintomática**
0	Bajo	0,3-0,8%
1-2	Intermedio	1,8-2,0%
≥3	Alto	6,7-7,1%

PROFILAXIS DE LA ETV

La ETV es una complicación prevenible con medidas profilácticas sencillas (medidas mecánicas y medidas farmacológicas). Existen cuatro escenarios de tromboprofilaxis en los pacientes oncológicos:

TROMBOPROFILAXIS DEL PACIENTE ONCOLÓGICO MÉDICO INGRESADO

El paciente oncológico ingresado por una complicación médica presenta un riesgo elevado de desarrollar un evento tromboembólico venoso. En este contexto clínico se acepta que los pacientes con cáncer presentan un riesgo significativamente muy superior a los pacientes sin cáncer al confluir múltiples factores de riesgo. Se han descrito en la literatura incidencias de ETV en pacientes con cáncer sin profilaxis superiores al 15%. En el momento actual no se dispone de ningún ensayo clínico randomizado que valore la eficacia de la tromboprofilaxis en los pacientes oncológicos de forma específica y muy probablemente nunca se dispondrá de ellos. La evidencia disponible proviene de 3 estudios aleatorizados realizados en poblaciones de pacientes con diversas enfermedades médicas. En estos ensayos clínicos tan solo una minoría de pacientes incluidos presentaba cáncer (5-15% de la población total analizada). Estos estudios de forma uniforme han demostrado un beneficio significativo de la tromboprofilaxis con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y fondaparinux (inhibidor selectivo factor Xa) en la población global de pacientes médicos ingresados (Tabla 3). En ausencia de estudios aleatorizados específicos, y extrapolando los datos globales de los estudios junto con los análisis de subgrupos en pacientes con cáncer, la anticoagulación profiláctica debe de ser considerada en todos los pacientes con cáncer activo hospitalizados por una complicación médica aguda o inmovilizados en ausencia de contraindicación o sangrado. El análisis de subgrupos de pacientes oncológicos de estos estudios y un reciente metaanálisis sugieren que la HBPM es el fármaco de elección, como

alternativas heparina no fraccionada (HNF) o fondaparinux, aunque parece existir una menor eficacia de fondaparinux en comparación con HBPM. Los pacientes con contrainidcación para la tromboprofilaxis farmacológica deben ser considerados para tromboprofilaxis mecánica. En el momento actual no existe evidencia suficiente para recomendar la tromboprofilaxis extendida más allá del alta hospitalaria de forma rutinaria

.

Tabla nº3: Tromboprofilaxis en el paciente médico ingresado: ensayos clínicos

Ensayo clínico	Número de pacientes	Pacientes con cáncer (%)	Fármacos	ETV (eventos)	Reducción riesgo relativo (RR)	NNT	Eficacia subgrupo de cáncer
ARTEMIS	849	15,4%	Fondaparinux sc (2,5 mg/24 h) vs. placebo	5,6% vs 10,5% p=0,029	0,47	20	17%% vs 3,9%
MEDENOX	866	12,4%	Enoxaparina sc (40 mg/24 h) vs. placebo	5,5% vs 14,9% p<0,001	0,37	11	9,7% vs 19,5%, p=NS RR 0,50 NNT 10
PREVENT	3706	5,1%	Dalteparina sc (5.000 UI/24 h) vs. placebo	2,8% vs 5,0% p=0,0015	0,55	45	3,0% vs 8,3% RR 0,37 NNT 18

sc: subcutaneo. NS: no significativo. NTT: número de pacientes necesario tratar para evitar un evento

TROMBOPROFILAXIS DEL PACIENTE ONCOLÓGICO QUIRÚRGICO

La ETV es una complicación frecuente en los pacientes oncológicos sometidos a cirugía. La presencia de enfermedad maligna duplica el riesgo de ETV. El riesgo de padecer un evento tromboembólico venoso no solo aparece durante el ingreso, persiste más allá del alta hospitalaria observándose un 40% de los eventos a partir de la tercera semana postcirugía. En las últimas décadas múltiples estudios randomizados y varios metaanálisis han demostrado de forma inequívoca el beneficio de la tromboprofilaxis farmacológica en los pacientes sometidos a cirugía oncológica. En ausencia de contraindicación, todos los pacientes sometidos a cirugía mayor oncológica deben ser considerados para tromboprofilaxis farmacológica con HBPM o HNF. Se recomienda que la tromboprofilaxis comience preoperatoriamente o tan pronto como sea posible en el período postoperatorio. Los métodos mecánicos pueden ser añadidos a la profilaxis farmacológica en pacientes de muy alto riesgo, sin embargo no se recomiendan usar en monoterapia a menos que la profilaxis farmacológica esté contraindicada. La profilaxis debe de continuarse durante al menos 7-10 días y se debe extender la profilaxis hasta 4 semanas en pacientes sometidos a cirugía mayor abdominal o pélvica oncológica con factores de alto riesgo como enfermedad maligna residual, pacientes obesos, tiempo quirúrgico mayor de 2 horas, más de 3 días de reposo en cama, historia previa de ETV, cáncer avanzado y edad ≥60 años. En los pacientes sometidos a cirugías de muy bajo riesgo la decisión de la duración de la profilaxis debe de ser individualizada caso a caso.

TROMBOPROFILAXIS DEL PACIENTE ONCOLÓGICO PORTADOR DE CATÉTER VENOSO CENTRAL

La implantación de un catéter venosos central (CVC) se asocia con un incremento del riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) de miembro superior y embolia de pulmón (EP). La incidencia

actual de ETV asociada a CVC se desconoce debido a la mejora de los materiales de fabricación empleados siendo significativamente menos trombogénicos y a que gran parte de los eventos son asintomáticos o mínimamente sintomáticos. Los datos más recientes estiman una incidencia de ETV sintomática del 4% y aproximadamente 30% de ETV asintomática dependiendo del método de screening empleado[5]. Múltiples estudios aleatorizados y metaanálisis han analizado el valor de la tromboprofilaxis farmacológica sin encontrar un beneficio significativo en la reducción del riesgo de ETV, por esta razón no se recomienda la tromboprofilaxis de rutina en pacientes portadores de CVC. Diversas estrategias de colocación de CVC se han asociado con una reducción del riesgo de trombosis, por lo que se recomienda insertar el CVC en el lado derecho, en la vena yugular y la punta del catéter debe de localizarse en la unión de la vena cava superior y la aurícula derecha.

TROMBOPROFILAXIS DEL PACIENTE ONCOLÓGICO EN TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA EN UN MEDIO AMBULATORIO

La quimioterapia es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ETV, incrementando el riesgo de trombosis por 2-6. La incidencia de trombosis varía ampliamente dependiendo de los regímenes de quimioterapia empleados alcanzado las mayor incidencia con tratamientos basados en cisplatino, talidomida-lenalidomida e inhibidores de la angiogénesis. Actualmente cerca del 80% de los eventos trombóticos en los pacientes con cáncer ocurren en un medio extrahospitalario y el mayor incremento del riesgo de ETV se ha producido en los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia ambulatoriamente (47% de incremento en los últimos 10-20 años). Hasta 2008 múltiples estudios randomizados con antivitaminas K y heparinas habían analizado el papel de la tromboprofilaxis ambulatoria con resultados dispares e inconsistentes. Desde 2009 cuatro ensayos clínicos randomizados y dos metaanálisis han modificado parcialmente la indicación de tromboprofilaxis en este contexto clínico (Tabla 4). De forma global y consistente los cuatro estudios demuestran una reducción significativa del riesgo de ETV con tromboprofilaxis farmacológica sin incrementar la incidencia de sangrado mayor ni menor. Sin embargo no se demuestra un incremento de la supervivencia global como cabría esperar al reducir la carga de ETV. El elevado número de pacientes necesario tratar (NNT) para evitar un evento, la baja incidencia global de eventos en los estudios, la ausencia de biomarcadores precisos y la limitación de la estratificación del riesgo con las herramientas actuales han impedido la generalización de esta práctica. De forma unánime las principales guías clínicas (ASCO, ESMO, NCCN, ACCP e ISTH) en el momento actual no recomiendan la tromboprofilaxis de rutina en los pacientes oncológicos que reciben quimioterapia en un medio extrahospitalario, sin embargo en aquellos pacientes con factores de alto riesgo de ETV y bajo riesgo de sangrado recomiendan valorar la tromboprofilaxis con HBPM. En lo que no existe unanimidad es en la consideración de alto riesgo entre las cinco guías, empleando diferentes criterios que comprenden desde factores clínicos al modelo predictivo de riesgo de Khorana (score de Khorana ≥3).

Los pacientes con mieloma múltiple tratados con talidomida o lenalidomida asociado a quimioterapia o dexametasona presentan alto riesgo de desarrollar un evento tromboembólico venoso. Los estudios más recientes han descrito una incidencia de ETV 12%-28% de los pacientes tratados sin tromboprofilaxis. En el momento actual se recomienda tromboprofilaxis de forma rutinaria en pacientes con mieloma múltiple cuando reciben tratamiento con esta combinación, con HBPM en pacientes con factores de riesgo y ácido acetilsalicílico o HBPM o en pacientes sin factores de riesgo adicionales[6].

Tabla nº4: Ensayos clínicos randomizados en pacientes oncológicos en tratamiento con quimioterapia en un medio extrahospitalario.

Estudio	Nº de pacientes	Tipo de tumor	HBPM	Dosis
PROTECHT Lancet Onc'09	1150	Pulmón, páncreas, estómago, colon-recto mama, ovario, cabeza y cuello	Nadroparina	3800 UI/24h
FRAGEM UK EJC'11	123	Páncreas	Dalteparina	200 UI/kg/24h x4s seguido 150 UI/kg/24 h x8s
CONKO 004 ASCO'10	312	Páncreas	Enoxaparina	1 mg/kg/24h x3m, seguido de 40 mg/24h
SAVE ONCO NEJM'12	3212	Pulmón, colon-recto, estómago, páncreas, ovario y riñón	Semuloparina	20 mg/24h
Metaanálisis Cochrane 2012	3538	Múltiples neoplasias	-	-
Análisis conjunto Akl NEJM'12	≈6.000	Múltiples neoplasias	-	-

s: semanas; m: meses; ETVs: enfermedad tromboembólica venosa sintomática; QT: quimioterapia; NNT: número necesario tratar para evitar un evento

TRATAMIENTO DE LA ETV

TRATAMIENTO INICIAL

Comprende los 5-10 primeros días tras el diagnostico del episodio trombeombólico. Hasta el momento no se dispone de estudios randomizados que valoren específicamente el tratamiento inicial de la ETV en el paciente con cáncer. La evidencia existente procede de análisis de subgrupos de ensayos clínicos randomizados desarrollados en población general, que incluían pacientes con y sin cáncer. La HBPM ajustada a peso corporal se ha convertido en el fármaco de elección para la terapia inicial de la ETV (Tabla nº6). La administración subcutánea de HBPM es al menos tan eficaz y segura que la HNF y no requiere monitorización de laboratorio estrecha con el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) permitiendo el alta precoz de los pacientes. En comparación con la HNF la HBPM reduce de forma significativa la mortalidad a 3 meses en los pacientes oncológicos (RR: 0,71; IC95%: 0,52-0,98) sin aumentar el riesgo de sangrado[7]. HBPM se asocia con un perfil de toxicidad más favorable con menor riesgo de desarrollar osteoporosis y trombopenia asociada a heparina. Fármacos alternativos si la HBPM no es una opción disponible

Duración de la profilaxis	VTE (%) QT+HBPM vs. QT	Sangrados Mayores QT+HBPM vs. QT	Sangrados Menores QT+HBPM vs. QT	NNT
4 m	2,0% vs 3,9% *(VTE+ATE) p=0,02	0,7% vs 0% p=0,18	7,4% vs 7,9%	53
12 s	23,0% vs 3,4% RR 0,145, p=0,002	3,4% vs 3,2%	9,0% vs 3,0%	-
Indefinida	5,0% vs 14,5% p<0,05	No diferencia p=NS	NR	12
Hasta cambio de QT	1,2% vs 3,4% HR 0,36, p<0,001	1,2% vs 1,2%	1,6% vs 0,9%	45
-	HBPM vs. no profilaxis			ETVs 60
	0,55 (0,34-0,88)	1,57 (0,69-3,60)	-	
-	Heparina vs. no profilaxis			-
	0.57 (0.40–0.81)	1.06 (0.71–1.57)	1.18 (0.89–1.55)	

son fondaparinux y HNF intravenosa. HBPM y fondaparinux deben de ser empleados con precaución en pacientes con obesidad mórbida (índice de masa corporal > 40) e insuficiencia renal severa por la incertidumbre en la posología y el efecto anticoagulante. HBPM se eliminan por vía renal y en pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min se recomienda la monitorización de rutina con anti-Xa. En pacientes inestables con alto riesgo de sangrado o candidatos a procedimientos invasivos, se puede considerar la terapia con HNF intravenosa por la rápida reversibilidad de su efecto anticoagulante tras su suspensión. La única en la que la HNF permanece como el modo preferido de anticoagulación inicial es la EP masiva con hipotensión arterial asociada o shock. Debido a la falta de datos en la población de pacientes con cáncer, las indicaciones y contraindicaciones para el uso inicial de terapia trombolítica son esencialmente las mismas que para el paciente no oncológico. Se debe valorar cuidadosamente el riesgo/beneficio en cada paciente debido al alto riesgo de sangrado mayor o letal. Generalmente se recomienda en pacientes con eventos trombóticos amenazantes para la vida o con riesgo de pérdida de una extremidad. Múltiples agentes trombolíticos y posologías se han empelado, sin embargo no se ha demostrado la superioridad de ningún régimen o agente frente a los demás.

Tabla nº6: dosificación HBPM, HNF y fondaparinux

Fármaco	Profilaxis	Tratamiento
HBPM		
Enoxaparina	40 mg/24 horas	1,5 mg/kg cada 24 horas o 1 mg/kg cada 12 horas s.c.
Dalteparina	5.000 UI/24 horas	200 UI/kg cada 24 horas o 100 UI/kg cada 12 horas s.c.
Nadroparina	1900-3.800 UI/24 horas	171 UI/kg cada 24 horas o 85,5 UI/kg cada 12 horas s.c.
Tinzaparina	75 UI/Kg/24 horas	175 UI/kg cada 24 horas s.c.
Bemiparina	2.500-3.500 UI	115 UI/kg cada 24 horas s.c.
Fondaparinux	2,5 mg/24 horas	< 50 kg: 5 mg cada 24 horas s.c. 50-100 kg: 7,5 mg cada 24 horas s.c. >100 kg: 10 mg cada 24 horas s.c. *Contraindicado en insuficiencia renal grave con aclaramiento de creatinina <20 ml/h
HNF	5.000 UI/8 horas s.c.	80 UI/kg i.v. en bolo, posteriormente 18 UI/kg i.v. por hora, ajuste de dosis según el TTPA

s.c.: subcutánea

TRATAMIENTO A LARGO PLAZO O PROFILAXIS SECUNDARIA

Se considera tratamiento a largo plazo al que se extiende más allá de los 5-10 días desde el diagnóstico del evento tromboembólico. El fármaco de elección en el tratamiento a largo plazo de la ETV en paciente con cáncer es la HBPM. Esta recomendación se basa fundamentalmente en el estudio CLOT [8] y otros tres estudios randomizados que comparan el tratamiento habitual con antivitaminas K con HBPM (Tabla 5).

Tabla 5: estudios randomizados en el tratamiento a largo plazo de la ETV en pacientes con cáncer

Ensayo clínico	Fármaco	N	Recurrencia ETV (AVK vs HBPM)	HR	Sangrados mayores	Mortalidad
CLOT 2006	Dalteparina	672	17% vs. 9% p=0.002	0,48 (0,30-0,77) p=0,002	4% vs. 6% p=0,27	41% vs. 39% p=0,53
CANTHANOX 2002[9]	Enoxaparina	146	21.1% vs. 10.5% p=0.09	0,70 (0,12-4,08) p=0,09	16% vs. 7% p = 0,09	22,7% vs. 11,3% p=0,07
ONCENOX 2006[10]	Enoxaparina	122	10% vs. 6.9% vs. 6.3%, p=NS*	0,68 (0,16-2,85) p=NS	2,9% vs. 6,5% vs. 11,1%, p=NS	32,4% vs. 22,6% vs. 41,7%, p=NS
LITE 2006[11]	Tinzaparina	200	16% vs. 7% p=0.044	0.44 (0.17-0.99) p=0.044	7% vs. 7% p=NS	47% vs. 47% p=NS

*Estudio de tres ramas que compara AVK, enoxaparina 1,0 mg/kg/24 horas y enoxaparina 1,5 mg/kg/24horas
n: número de pacientes; HR: hazard ratio; n: número de pacientes

El tratamiento con HBPM reduce el riesgo de recurrencia aproximadamente un 50% en comparación con AVK, sin incrementar el riesgo de sangrado mayor. Estos resultados han sido confirmados al menos por dos metaanálisis. A pesar de la reducción significativa del riesgo de recurrencia no se demuestra una reducción del riesgo de mortalidad como sería esperable. En base a los cuatro estudios previamente comentados se puede considerar dos alternativas de dosificación de las HBPM como óptimas. La primera contempla mantener el 100% de la dosis durante todo el tratamiento mientras que la segunda reduce un 25% de la dosis tras 4 semanas de tratamiento, por el incremento del riesgo de sangrado existente en los pacientes oncológicos. El tratamiento con AVK con un objetivo de INR entre 2-3 es una alternativa adecuada en pacientes no candidatos a HBPM. El tratamiento de la TVP de miembros superiores es similar al tratamiento de la EP o de los eventos diagnosticados en los miembros inferiores.

El método de elección para monitorizar el tratamiento con HBPM es la medición de antiXa. No se recomienda la monitorización de rutina en los pacientes oncológicos, únicamente se considera en los pacientes con alto riesgo de recurrencia o sangrado: pacientes ancianos, insuficiencia renal, trombopenia, etc.

Se recomienda una duración del tratamiento anticoagulante de 6 meses. No existen estudios randomizados que evalúen el tratamiento anticoagulante más allá de 6 meses. Se debe de considerar extender el tratamiento anticoagulante más de 6 meses si persisten factores de riesgo como cáncer activo o tratamiento con quimioterapia. Se deben de realizar evaluaciones periódicas y frecuentes para valorar el riesgo/beneficio de la terapia anticoagulante en este contexto clínico.

En pacientes con neoplasias del sistema nervioso central que desarrollan ETV se recomienda una terapia anticoagulante similar a la descrita en otros pacientes con cáncer. Se recomienda una monitorización estrecha cuidadosa incluida la determinación de anti-Xa para reducir el riesgo de hemorragia asociado al tratamiento anticoagulante en el sistema nervioso central.

Existe controversia sobre el manejo adecuado de la trombosis asociada a catéter ante la escasa evidencia existente. El tratamiento de elección de la trombosis asociada a catéter es la terapia anticoagulante y se recomienda un manejo similar a TVP de miembros inferiores (dosis, duración, etc.) De forma rutinaria no se recomienda la retirada sistemática del catéter, únicamente se contempla la retirada si existe: infección asociada, catéter no funcionante, fracaso o contraindicación de la anticoagulación o bien no se necesita para continuar la atención oncológica.

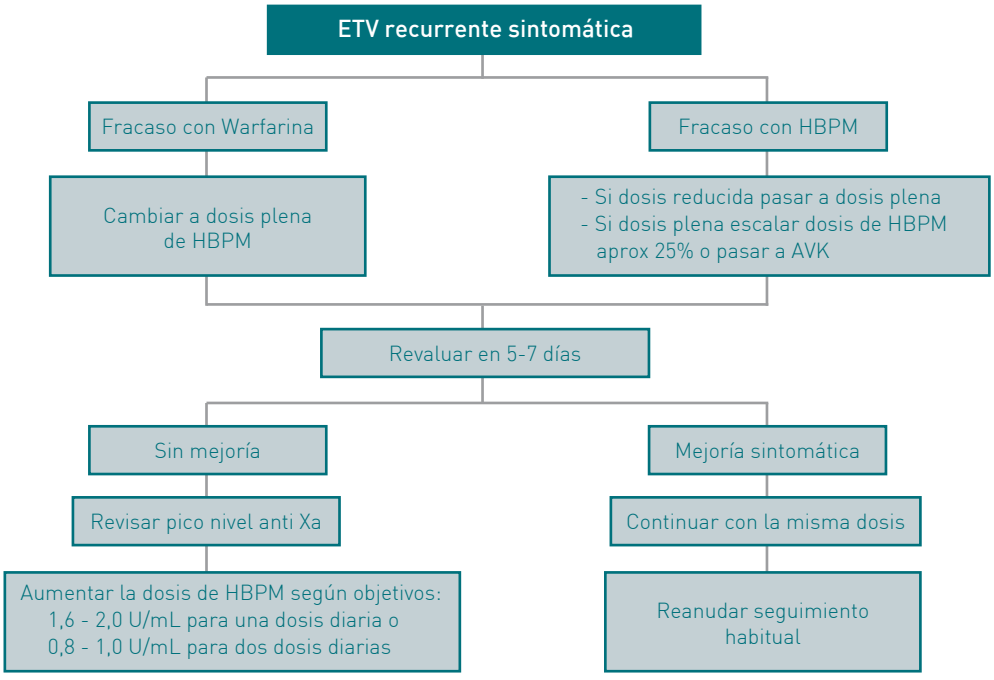
Por el momento, ante la ausencia de datos el tratamiento o prevención de la ETV en los pacientes con cáncer con los nuevos anticoagulantes orales no se recomienda. Ante la escasa evidencia existente no existe una recomendación uniforme de la dosificación de la terapia anticoagulante en pacientes con trombocitopenia. Se debe de valorar individualmente el riesgo de sangrado en cada paciente. Generalmente se recomienda mantener la misma dosis anticoagulante hasta una cifra de plaquetas comprendidas entre 50.000-100.000 y suspender el tratamiento anticoagulante con cifras de plaquetas entre 20.000-50.000. Se contempla reducciones de dosis del 50% o dosis profilácticas con dosis comprendidas entre 20.000-100.000.

El síndrome postrombótico aparece en el 20%-50% de los pacientes diagnosticados de TVP a los dos años del diagnóstico. Clásicamente se ha recomendado las medias de compresión como el único método eficaz de prevención de esta complicación con una reducción estimada del riesgo del 50%[12]. Sin embargo reciente evidencia publicada ha puesto en duda esta recomendación.

TRATAMIENTO DE LA RECURRENCIA ETV

Se estima que el riesgo de recurrencia es tres veces superior en los pacientes con cáncer en comparación con los pacientes sin cáncer y los datos procedentes de ensayos clínicos demuestran una incidencia próxima al 10% a 3-6 meses. No existen estudios randomizados que valoren el tratamiento de la recurrencia, la única evidencia existente procede de estudios retrospectivos de pequeño tamaño. Ante la recurrencia de un evento tromboembólico se recomienda inicialmente: descartar progresión o recidiva tumoral, valorar el cumplimiento terapéutico y el rango de anticoagulación (anti-Xa o INR), descartar compresión tumoral vascular y complicaciones derivadas del tratamiento anticoagulante (trombopenia asociada a heparina). Clásicamente se han establecido tres estrategias terapéuticas ante la recurrencia de un evento tromboembólico: aumentar la dosis del fármaco utilizado (incremento del 20%-25% dosis con monitorización estrecha), cambiar a un fármaco alternativo y por último colocar un filtro de vena cava (Algoritmo 1). Recientemente se ha desarrollado un score[13] que valora la probabilidad de recurrencia de forma específica en los pacientes con cáncer. El score de Ottawa valora 5 variables (cáncer de pulmón, cáncer de mama, sexo femenino, estadio I clasificación TNM y ETV previa) y clasifica a los pacientes en dos categorías de alto y bajo riesgo (19% vs. 4,5% de riesgo de recurrencia). El score ha sido validado de forma independiente y se ha demostrado que predice el riesgo de recurrencia con independencia de que se emplee AVK o HBPM. Este score presenta importantes limitaciones al no valorar biomarcadores conocidos (leucocitosis, trombocitosis, dímero D, etc.) y su aplicación práctica por el momento es limitada.

Algoritmo 1: manejo de la recurrencia de ETV



(*Nota: mismo algoritmo que aparece en el II Consenso SEOM 2014)

TRATAMIENTO DE LA ETV INCIDENTAL

Se define evento incidental al hallazgo casual de ETV al realizar una prueba complementaria por otra indicación durante el diagnóstico y el seguimiento de la enfermedad tumoral. Se desaconseja el término de ETV asintomática ya que no todos los eventos incidentales son asintomáticos, muchos síntomas pueden pasar desapercibidos al ser atribuidos a la sintomatología propia del tumor o derivada de la toxicidad de los tratamientos antineoplásicos. Se estima que hasta el 75% de las EP incidentales presentan sintomatología que podría ser atribuible al evento trombótico. En los últimos años se ha observado un notable incremento de la ETV incidental en relación con la mejora de los métodos diagnósticos, la introducción de los fármacos antiangiogénicos y el incremento de las opciones terapéuticas en os pacientes oncológicos. El significado clínico de la ETV incidental no es bien conocido, parece asociarse con un incremento de la mortalidad de la misma magnitud al descrito en los eventos sintomáticos con una incidencia de recurrencia y sangrados asociados a la anticoagulación similar[14]. Se recomienda tratamiento anticoagulante de forma rutinaria en los pacientes con diagnóstico de EP o TVP incidental, debiendo ser tratados de igual forma que un evento sintomático. En los últimos años algunos autores han sugerido observación sin tratamiento anticoagulante como una adecuada aproximación terapéutica en pacientes altamente seleccionados con diagnóstico de EP incidental subsegmentaria, aislada y sin síntomas asociados. Sin embargo en ausencia de datos procedentes de ensayos randomizados prospectivos no existe evidencia por el momento para recomendar la abstención terapéutica. El tratamiento de la trombosis incidental visceral esplácnica es más incierto, con mayor limitación en la evidencia existente, recomendándose una valoración individual de los pacientes caso por caso.

FILTRO DE VENA CAVA

No se dispone de ensayos clínicos que hayan evaluado la eficacia y seguridad de los filtros de vena cava en los pacientes con cáncer. La colocación de filtro de vena cava se asocia a una reducción del riesgo de EP y a un aumento del riesgo de TVP en miembros inferiores, sin mejorar la supervivencia de los pacientes[15]. La implantación de un filtro de vena cava solo está indicada en pacientes con contraindicación para la anticoagulación. También se puede considerar en pacientes con progresión de la ETV a pesar de una terapia anticoagulante óptima como tratamiento complementario a ésta (por ejemplo EP recurrente). Se recomienda asociar tratamiento anticoagulante al filtro de vena cava. En aquellos casos en los que la terapia anticoagulante esté contraindicada se recomienda iniciarla tan pronto como la causa de la contraindicación haya desaparecido. En general se recomienda la implantación de filtros de vena cava recuperables en lugar de filtros definitivos si se sospecha una contraindicación transitoria para la anticoagulación.
Anticoagulación y supervivencia

Desde hace más de un década se ha sugerido un efecto antitumoral de la terapia anticoagulante a través de múltiples mecanismos como la inhibición de la angiogénesis, adhesión celular, invasión y formación de metástasis entre otros, independiente del efecto anticoagulante. La mayor evidencia existente de este efecto antitumoral ha sido demostrada con HBPM. Diversos ensayos clínicos se han desarrollado en pacientes con cáncer sin ETV para valorar este efecto antitumoral asociando al tratamiento oncológico de rutina terapia anticoagulante, siendo el objetivo primario de todos los estudios la supervivencia global. Estos estudios han ofrecido resultados no concluyentes y por este motivo el tratamiento anticoagulante en pacientes con cáncer en ausencia de ETV con la intención de mejorar la supervivencia no se recomienda.

RESUMEN

- Se recomienda la valoración del riesgo de ETV en un paciente que inicie tratamiento con quimioterapia mediante el score de Khorana.
- El fármaco de elección para las distintas indicaciones de profilaxis en el paciente oncológico es la HBPM.
- El tratamiento de elección de la ETV en los pacientes con cáncer, tanto en la fase inicial como en el tratamiento a largo plazo, es la HBPM. Se recomienda una duración del tratamiento anticoagulante de 6 meses. En pacientes en los que persistan los factores de riesgo (cáncer activo o tratamiento con quimioterapia) se recomienda valorar continuar la anticoagulación más allá de 6 meses.
- El tratamiento de la EP y TVP incidental debe ser similar al tratamiento de los eventos sintomáticos.
- El método de monitorización de la terapia anticoagulante con HBPM es la medición de anti-Xa.
- No existe un tratamiento estándar para la recurrencia de la ETV en los pacientes con oncológicos. Entre las opciones terapéuticas se incluyen el incremento de la dosis de anticoagulante, el cambio a otro fármaco anticoagulante alternativo y la implantación de un filtro de vena cava.
- (Endnotes)

BIBLIOGRAFÍA

1. Lyman GH. Venous thromboembolism in the patient with cancer: focus on burden of disease and benefits of thromboprophylaxis. Cancer. 201;117:1334-49.
2. Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. J Clin Oncol. 2009;27:4839-47.
3. Khorana AA, AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood. 2008;111:4902-7.
4. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. N Engl J Med. 2002;346:975-80.
5. Shivakumar SP, Anderson DR, Couban S. Catheter-associated thrombosis in patients with malignancy. J Clin Oncol. 2009;27:4858-64.
6. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, Balaban EP et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2013;31:2189-204.
7. Akl EA, Vasireddi SR, Gunukula S, Barba M, Sperati F, Terrenato I, et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jun 15;(6):CD006649.
8. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low molecular weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2003:349:146-53.
9. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. Arch Intern Med. 2002;162:1729-35.
Deitcher SR, Kessler CM, MerliG, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J. ONCENOX Investigators.
10. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. Clin Appl
11. Thromb Hemost. 2006;12:389-96.
Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R, et al. Long-term low-molecular-weight heparin
12. versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. Am J Med. 2006;119:1062-72.
Brandjes DP, Büller HR, Heijboer H, Huisman MV, de Rijk M, Jagt H, et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis.
13. Lancet. 1997;349:759-762.
Louzada ML, Carrier M, Lazo-Langner A, Dao V, Kovacs MJ, Ramsay TO, et al. Development of a clinical prediction rule for risk stratifi cation of recurrent venous thromboembolism in
14. patients with cancer associated venous thromboembolism. Circulation. 2012;126:448-54.
14 den Exter PL, Hooijer J, Dekkers OM, Huisman MV. Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer incidentally diagnosed with pulmonary
15. embolism: a comparison with symptomatic patients. J Clin Oncol. 2011;29:2405-9.
PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava fi lters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. Circulation. 2005;112:416-22.

SÍNDROME FEBRIL EN ONCOLOGÍA

Dra. Elvira del Barco Morillo
F.E.A. Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca

Dra. Rebeca Lozano Mejorada
M.I.R. V Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca

Dr. Ignacio Matos García
M.I.R. V Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca

A pesar de los avances en el conocimiento de los factores de riesgo, del diagnóstico y el tratamiento, las infecciones continúan siendo una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en los enfermos oncológicos. El incremento en el número de patógenos implicados y la aparición de infecciones por bacterias resistentes a los antibióticos utilizados habitualmente constituyen un importante problema en el manejo de estos pacientes[1]. Multitud de factores relacionados con la propia enfermedad, los tratamientos administrados o manipulaciones iatrogénicas provocan una especial predisposición a las infecciones en el paciente oncológico. (Tabla 1)

La neutropenia por sí misma, su intensidad, duración y velocidad de instauración constituyen el factor de riesgo más importante para la infección. La probabilidad y severidad de la infección son inversamente proporcionales al recuento absoluto de neutrófilos (recuentos por debajo de 100/mm^3 durante más de 3 semanas presentan una probabilidad cercana al 100%).

NEUTROPENIA FEBRIL. PÁTOGENOS IMPLICADOS.

La neutropenia febril se define como una única toma de temperatura oral > 38,3ºC o una temperatura de más de 38ºC durante 1 hora, en un paciente con un recuento de neutrófilos < 500 células/microL o < 1000 neutrófilos/microL cuando esperamos que en las próximas 48 horas descienda a menos de 500 neutrófilos/microL.

En la mayoría de las ocasiones, la neutropenia febril es debido a bacterias que forman parte de la flora endógena. En un estudio realizado en 757 pacientes con bajo riesgo de complicaciones[2] se constataron cultivos positivos en el 21%, en los cuales el 49% eran debidos a bacterias gram positivas, principalmente *Sthaphlylococcus aureus y epidermidis*, el 36% a bacterias gram negativas, donde destacaba la presencia de enterobacterias, y hasta en un 15% se aislaron ambas.

En el caso de neutropenias febril de alto riesgo de complicaciones, hasta aproximadamente el año 1980 los patógenos más frecuentemente implicados eran las bacterias gram negativas y especialmente la *Pseudomona aeruginosa*[3]. La introducción de profilaxis primaria de neutropenia febril con quinolonas y el aumento de la colocación de catéteres venosos centrales propició el aumento de infecciones por bacterias gram positivas. Sin embargo

estudios más recientes muestran de nuevo una mayor proporción de bacteriemias por gram negativos[4]. Un estudio realizado en España por *Gudiol et al*[5] comparó los hemocultivos positivos en pacientes con neutropenia febril en dos periodos distintos, el primero de ellos de, 1991 a 1996, donde estaba establecida la profilaxis con antibioterapia, y otro, entre 2006 a 2010, sin ella. Se observó un descenso de infecciones por gram positivos de un 64% a un 41% por el contrario las bacteriemias por gram negativos aumentaron de un 28% a un 49%, al igual que las cepas multirresistentes.

Tabla 1. Factores que predisponen a infecciones en el paciente oncológico.

FACTOR	ALTERACIÓN ASOCIADA	MICROORGANISMOS IMPLICADOS
TUMOR SUBYACENTE		
Tumores sólidos	Barreras físicas	Estafilococos y estreptococos
Cáncer colorrectal		Bacteriemia por Streptococcus bovis
Tricoleucemias y leucemias agudas	Fagocitosis	Estafilococos, estreptococos y patógenos entéricos y enteros
LLC, Mieloma	Inmunidad humoral	S. pneumoniae, H. influenzae, N. meningitidis
E.Hodgkin, Leucemias, Linfoma de células T	Inmunidad celular	M. tuberculosis, Listeria, virus herpéticos, hongos, parásitos
TERAPIA ADMINISTRADA		
Quimioterapia y Radioterapia	Barreras físicas	Estafilococos y estreptococos
	Neutropenia	Estafilococos, S. viridans, enterococos, Klebsiella, E.Coli, P.aeruginosa, virus herpes simple, virus respiratorio sincitial, virus parainfluenza, virus influenza, Candida sp. y Aspergillus sp.
Corticoides	Distribución/función de neutrófilos, monocitos y linfocitos	Staphylococcus aureus, enterobacterias, Aspergillus fumigatus, virus herpes, Pneumocystis jirovecii células, células, células, células, células, células, células, células
Fludarabina y Ciclosporina	Células T	Mycobacterium tuberculosis, Listeria, Pneumocystis jirovecii, virus, hongos y parásitos
MANIPULACIONES IATROGÉNICAS		
Exposición a antibióticos de amplio espectro	Cambio de flora y resistencias	Bacilos gram negativos resistentes, gram positivos, hongos
Profilaxis TMP/SMX o fluoroquinolonas	Desarrollo de resistencias	Bacteriemia por Streptococcus viridans, bacilos gram negativos resistentes, gram positivos
Catéteres vasculares de larga duración	Barreras físicas	Gram positivos, Corynebacterium jeikeium, Bacillus cereus, Stomatococcus mucilaginosus, Leuconostoc sp., Lactobacillus y Pediiococcus sp.
Exposición a patógenos nosocomiales	Cambio de flora y resistencias	Patógenos resistentes y gram positivos
Esplenectomía	Células reticuloendoteliales e inmunidad humoral	S. pneumoniae, H. influenzae, N. meningitidis

Otros patógenos que pueden estar implicados son los hongos y los virus, principalmente en neutropenias de alto riesgo. Son más frecuentes en tumores hematológicos debido a que la duración de la neutropenia suele ser mayor, al uso de altas dosis de corticoides de forma prolongada y a la utilización previa de antibioterapia.

EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON NEUTROPENIA FEBRIL

Inicialmente debe realizarse una anamnesis exhaustiva por aparatos y una exploración física cuidadosa, sin olvidar mucosas, piel, zona de inserción de catéteres, zona perineal y perianal. Es importante el conocimiento de procesos infecciosos previos, la utilización de profilaxis antibiótica, así como el uso de corticoides para una adecuada selección del régimen antibiótico empírico. Se debe prestar especial atención a la presencia de comorbilidades que predispongan a determinadas infecciones, así como descartar otras causas de fiebre (fiebre de origen tumoral).

Se solicitará una determinación sanguínea completa que incluya hemograma, función renal, hepática, iones y orina, así como una radiografía de tórax. Es importante saber que la ausencia de parámetros infecciosos no excluye en pacientes con neutropenia, la presencia de infección. Se deben obtener, siempre que sea posible antes de la instauración de tratamiento antibiótico, al menos dos cultivos de sangre de diferentes lugares de punción, incluyendo los catéteres venosos cuando están presentes, repitiéndose diariamente si persiste la fiebre[6]. De igual manera, se extraerán cultivos de otros potenciales lugares de infección, cuando así lo indique la clínica (orina, heces, esputo, etc).

GRUPOS DE RIESGO

En la evaluación inicial de los pacientes con neutropenia febril, debemos determinar el riesgo que tienen de sufrir complicaciones potencialmente graves que puedan ocasionar incluso la muerte del paciente, para definir un tratamiento hospitalario o ambulatorio y la mejor antibioterapia en cada uno de los casos. Para ello se han desarrollado sistemas para clasificar a los pacientes en bajo riesgo o alto riesgo de complicaciones.

El primero de ellos fue el modelo de Talcott (Tabla 2) que describió por primera vez la heterogeneidad de esta patología, estableciendo cuatro grupos de riesgo[7]. Las desventajas que tienen este modelo es que mas de un 50% eran pacientes hematológicos, los grupos I y II eran pacientes con complicaciones ya establecidas y el grupo III esta representado principalmente por pacientes con leucemia que no están en respuesta tras tratamiento quimioterápico. El grupo IV lo conforman los pacientes de bajo riesgo sin ninguna característica de los otros 3 grupos. Se realizó un estudio prospectivo y hasta un 30% de los pacientes catalogados en este grupo y dados de alta, requirió posteriormente ingreso[8].

El sistema MASCC desarrollado por *Klastersky et al*[9]. únicamente define dos grupos: bajo riesgo de complicaciones o alto riesgo dependiendo de si la suma de ítems es mayor o igual a 21 puntos (Tabla 3). Dos de los ítems evalúan la presencia de complicaciones ya establecidas dentro de un sistema pronóstico de las mismas, como son la hipotensión y la deshidratación. En el estudio inicial los pacientes que desarrollaron alguna complicación seria no llegaron al 15%, probablemente debido a que todos los pacientes recibieron tratamiento hospitalario con un buen soporte. El valor predictivo positivo fue del 91%. En estudios posteriores varió de un 86% a un 93%[10,11], quizás un valor poco asumible si decidimos realizar un tratamiento ambulatorio a los pacientes categorizados como bajo riesgo.

Tabla. 2. Modelo de Talcott.

GRUPOS DE RIESGO	CARACTERÍSTICAS	COMPLICACIONES	MORTALIDAD
Grupo I	Pacientes que desarrollan neutropenia febril durante el ingreso hospitalario	37%	13%
Grupo II	Pacientes ambulatorios con comorbilidad asociada (inestabilidad hermodinámica, sangrado, insuficiencia respiratoria, alteración del estado mental o síntomas neurológicos, deshidratación)	40%	12%
Grupo III	Pacientes ambulatorios sin comorbilidad, con tumores que no están controlados	25%	15%
Grupo IV	Pacientes ambulatorios, estables, sin comorbilidad y neoplasias controladas	3%	0%

El grupo IV incluiría los pacientes considerados "de bajo riesgo"

Tabla 3. Sistema de puntuación para estratificación del riesgo (MASCC)

CARACTERÍSTICAS	PUNTUACIÓN
Extensión de la enfermedad[a]	
- Asintomático	5
- Síntomas leves	5
- Síntomas moderados	3
Ausencia de hipotensión	5
Ausencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica	4
Tumor sólido y ausencia de infección fúngica	4
Ausencia de deshidratación	3
Paciente ambulatorio al inicio de la fiebre	3
Edad menor de 60 años[b]	2

Una puntuación > 21 identificaría a los pacientes con bajo riesgo de complicaciones y de muerte. a. Elegir un solo item. b. No aplicable en pacientes < 16 años. En niños, un recuento de monocitos > 100/mm^3, ausencia de comorbilidad y radiografía de tórax normal, indican un bajo riesgo de infecciones bacterianas importantes.

Por lo tanto, los sistemas de clasificación deben servirnos de ayuda en la toma de decisiones pero actualmente, no deben ser tomados como criterios únicos.

TRATAMIENTO EMPÍRICO INICIAL

El tratamiento empírico debe ser iniciado tan pronto como sea posible (preferiblemente dentro de la primera hora de llegada del paciente al hospital), y a dosis plenas[12]. El objetivo del mismo es la cobertura de los patógenos más comunes y virulentos[6].

Los patógenos más frecuentemente implicados en las neutropenias febriles son los gram positivos, a pesar de lo cual es importante la cobertura de gram negativos, dado que su virulencia es mayor; además, estos últimos son responsables de la mayoría de infecciones del tracto respiratorio, biliar, digestivo y urinario.

MONOTERAPIA

La monoterapia formada por un beta-lactámico con actividad frente a *Pseudomona aeruginosa* (Cefepime, Meropenem, Imipenem, Piperacilina/tazobactam y Ceftazidima) es el tratamiento estándar en los pacientes con neutropenia febril. Numerosos estudios han demostrado su equivalencia frente a regímenes combinados, con menor presencia de efectos adversos[13]. Una de las preocupaciones de la monoterapia es la posibilidad de que su eficacia se vea disminuida por la aparición de bacterias resistentes; como en el caso de la Ceftazidima. Actualmente se desaconseja el uso en muchos centros. Por ello, se considera de suma importancia conocer las resistencias locales para el mejor manejo antibiótico.

TRATAMIENTO COMBINADO

Numerosos regímenes de combinación han sido estudiados, pero ninguno de ellos ha demostrado superioridad frente a la monoterapia, por lo que su uso se reserva para pacientes con clínica de infección que indique su necesidad. El régimen estándar es la asociación de un beta-lactámico con actividad antipseudomona y un aminoglicósido. También puede utilizarse un beta-lactámico y una fluoroquinolona, siempre y cuando los pacientes no hayan recibido profilaxis con quinolonas. (Tabla 4)

PACIENTES ALÉRGICOS A PENICILINAS

Las alternativas en estos pacientes consisten en el uso de combinaciones basadas en Ciprofloxacino mas Clindamicina o Aztreonam mas Vancomicina. (Tabla 4)

COBERTURA DE GRAM POSITIVOS

La asociación de antibióticos con cobertura para gram positivos de manera inicial no es necesaria, ya que no disminuye la mortalidad[14] y, por su causa, estamos asistiendo a un aumento en la aparición de resistencias. Debe reservarse para las siguientes situaciones: pacientes hemodinámicamente inestables o con shock séptico, neumonía, hemocultivos positivos para gram positivos, sospecha clínica de infección relacionada con catéter de inserción central, infecciones de la piel o tejidos blandos, mucositis severa y colonización por *neumococo resistente* a penicilina o *S. aureus meticilin-resistente*.

En estos casos, el esquema incluirá Vancomicina combinada con un beta-lactámico con actividad antipseudomona, con o sin aminoglicósido. La Teicoplanina es una alternativa disponible, habiendo demostrado similar eficacia y mejor tolerancia. El Linezolid es otra alternativa, especialmente en infecciones causadas por organismos resistentes, si bien debemos tener en cuenta que puede producir mielosupresión. Si tras dos o tres días de tratamiento, no se aísla un patógeno gram positivo y el paciente permanece estable, el tratamiento empírico con Vancomicina o Teicoplaina debe ser suspendido.

Tabla 4: Antibióticos y dosis utilizados habitualmente en adultos con neutropenia febril

PENICLINAS CON ACTIVIDAD ANTIPSEUDOMONA	AMINOGLICÓSIDOS
Piperacilina/Tazobactam 4/0,5 g/ 6 horas IV	Amikacina 15 mg/kg/día repartidos en 2-3 dosis (7,5 mg/kg/12 horas) ó 15-20 mg/kg/día en dosis única IV
Si alergia a penicilinas: Aztreonam 1-2 g/8 horas IV	Gentamicina ó Tobramicina 3-5 mg/kg/12 horas IV
CEFALOSPORINAS DE AMPLIO ESPECTRO	**GLICOPÉPTIDOS**
Ceftazidima 2 g/8 horas IV	Vancomicina 1 g/12 horas IV
Cefepime 2 g/8 horas IV	Teicoplanina 400 mg/24 horas ó 6 mg/kg (1º día: 400 mg/12 horas) IV
CARBAPENEMS	**ORGANISMOS RESISTENTES A GLICOPÉPTIDOS**
Imipenem 0,5 g/6 horas ó 1 gr/8 horas IV	Linezolid 600 mg/12 horas IV ó VO
Meropenem 0,5 - 1 g/8 horas IV	
QUINOLONAS	**TRATAMIENTO ORAL EN PACIENTES DE BAJO RIESGO**
Ciprofloxacino 400 mg/12 horas IV ó 500 mg/12 horas VO	Ciprofloxacino 500 ó 750 mg/12 horas + Amoxicilina/Ácido clavulánico 875/125 mg/8 horas VO
Levofloxacino 500 mg/24 horas IV ó VO	Moxifloxacino 400 mg/24 horas VO
Moxifloxacino 400 mg/24 horas VO	Si alergia a penicilinas sustituir Amoxicilina por Clindamicina 600 mg/8 horas VO. Si no existe alergia cruzada con cefalosporinas, se puede administrar Cefixima 400-800 mg/día repartidos en 1-2 dosis

MODIFICACIONES DEL TRATAMIENTO EMPÍRICO INICIAL SEGÚN EL FOCO

En los casos en los que existe un foco infeccioso conocido, el tratamiento empírico inicial puede variar en función de la sospecha. (Tabla 5)

Tabla 5: Modificaciones del tratamiento inicial según el foco

FOCO INFECCIOSO	TRATAMIENTO EMPÍRICO INICIAL
BOCA	
Úlceras necróticas/gingivitis	Considerar cobertura de anaerobios Considerar cobertura de virus Considerar cobertura de hongos
Aftas	Iniciar cobertura de gram positivos y hongos
Vesículas	Iniciar tratamiento para virus herpes simple
ESÓFAGO	
Pirosis, disfagia, odinofagia, naúseas y vómitos	Iniciar tratamiento antifúngico Considerar cobertura de virus herpes simple Si existe alto riesgo de CMV, considerar tratamiento con Ganciclovir ó Foscarnet Si no existe respuesta al tratamiento empírico, valorar realizar endoscopia para toma de biopsias y/u obtener cultivos.
SENOS PARANASALES	
	TAC de senos como técnica diagnóstica de elección Si sospecha de infecciones fúngicas filamentosas considerar antifúngicos Si existe celulitis periorbital iniciar cobertura de gram positivos
DOLOR ABDOMINAL	
	Antibióticos con cobertura de anaerobios Considerar cobertura de enterococos Cultivos para C. difficile y tratamiento con Metronidazol oral
HÍGADO	
	Considerar tratamiento de anaerobios Considerar cobertura de enterococos Considerar cobertura antifúngica Retirar fármacos hepatotóxicos
DOLOR PERIRRECTAL	
	Valorar TAC abdomino-pélvico Iniciar cobertura para anaerobios y considerar cobertura de enterococos Considerar colitis por CMV en determinados pacientes (trasplante alogénico)

FOCO INFECCIOSO	TRATAMIENTO EMPÍRICO INICIAL
ACCESOS VENOSOS	
	Iniciar tratamiento antibiótico con cobertura de gram positivos
	Considerar sellado del catéter con el mismo antibiótico
	Si no responde en 48 horas, proceder a retirada de catéter y realizar cultivo
	Si paciente de alto riesgo (shock séptico) o antecedentes de infección por catéter, considerar retirada del mismo desde el inicio
PULMÓN	
	TAC torácico
	Considerar lavado broncoalveolar; si no es diagnóstico, valorar biopsia pulmonar mediante toracoscopia
Neumonía cosa, cosa, cosa, cosa	Valorar añadir cobertura empírica para patógenos atípicos (fluoroquinolonas ó macrólidos para cubrir Micoplasma y Legionella)
Infiltrados intersticiales	Cobertura empírica para patógenos atípicos
	Considerar TMP/SMZ empírico en pacientes con alto riesgo de neumonía por P. jirovecii
	Considerar tratamiento para CMV en pacientes con alto riesgo de neumonía po CMV
	Sospechar virus respiratorios en pacientes con síntomas de vías respiratorias altas
CELULITIS	
	Considerar tratamiento con cobertura de gram positivos
INFECCIONES URINARIAS	
	Iniciar cobertura de gram negativos y modificarlo en función de cultivos
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	
	TAC y/o RMN; Punción lumbar si es posible
	Asociar beta-lactámico de amplio espectro
	Considerar cobertura de gram positivos y herpes virus si es necesario
	Si se sospecha Listeria, asociar Ampicilina

TRATAMIENTO AMBULATORIO

En aquellos pacientes que, tras una evaluación inicial, son considerados de bajo riesgo, puede plantearse el tratamiento ambulatorio, tras un periodo de observación hospitalaria. Estos pacientes deben ser evaluados diariamente, para valorar el ingreso en caso de empeoramiento de su situación clínica o persistencia de la fiebre.

La recomendación inicial se basa en la asociación oral de una fluoroquinolona (Ciprofloxacino) y un beta-lactámico, como Amoxicilina/clavulánico. Las fluoroquinolonas no deben usarse en pacientes que han recibido profilaxis, en los cuales deben administrarse antibióticos intravenosos para asegurar la cobertura frente a P. aeruginosa. En pacientes alérgicos a penicilinas, la amoxicilina puede ser sustituida por Clindamicina; en el caso de no existir alergia cruzada con cefalosporinas, podría utilizarse Cefixima[6].

Recientemente un estudio ha demostrado que la utilización de Moxifloxacino en monoterapia tiene una eficacia similar a la doble antibioterapia, con menor toxicidad gastrointestinal. Sin embargo, hay que tener especial cuidado en lugares donde exista una alta tasa de infecciones por *P. aeruginosa* y/o presencia de enterobacterias resistentes a fluoroquinolonas[15].

También es posible un tratamiento ambulatorio con antibióticos intravenosos o realizar una secuencia de terapia intravenosa hospitalaria seguida de tratamiento oral. En este sentido, pacientes de bajo riesgo que han sido hospitalizados y que permanecen estables y responden al tratamiento de manera adecuada, pueden ser derivados al domicilio para continuar tratamiento oral en el mismo[16].

TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO EMPÍRICO.

El uso de tratamiento antifúngico empírico debe utilizarse en pacientes con neutropenia febril de alto riesgo en los que persiste la fiebre tras 4-7 días de tratamiento. En los pacientes que de inicio se encuentren inestables o con una neutropenia que dure más de 7 días (como en los casos de trasplante alogénico), debe valorarse la introducción precoz de antifúngicos.

Ante la sospecha clínica de una infección fúngica sin documentación microbiológica, es necesario realizar una tomografía computarizada de alta resolución de los pulmones, así como pruebas de laboratorio como el antígeno galactomanano de Aspergillus (con una sensibilidad y especificad mayor del 90% o el beta-D-glucano, que puede ser positivo en candidemias y aspergilosis invasivas[17]).

La elección del agente para la terapia empírica antifúngica depende de cuales sean los hongos más frecuentes en cada hospital y de las toxicidades de cada fármaco. En los pacientes que no hayan recibido profilaxis, la *Candida spp* suele causar la mayoría de infecciones fúngicas invasivas. En pacientes en los que se ha utilizado Fluconazol como profilaxis, la infección fúngica invasiva más frecuente se debe a *Aspergilus spp*, seguido de cándidas resistentes a Fluconazol, como *C. Krusei o C. Glabrata*.

Los fármacos de elección para el tratamiento empírico son la Anfotericina deoxicolato, las fórmulas lipídicas de Anfotericina, Caspofungina, Voriconazol o Itraconazol. En pacientes que presenten neutropenia febril persistente y se documenten infiltrados nodulares pulmonares, la primera sospecha ha de ser el *Aspergilus spp* y el tratamiento de elección Voriconazol [18], en pacientes que hayan recibido profilaxis con azoles es preferible cambiar de grupo terapéutico por la posibilidad de resistencias y utilizar Anfotericina liposomal[19]. En pacientes que no presenten infiltrados pulmonares y no hayan recibido profilaxis, la Caspofungina u otra Equinocandina cubren perfectamente la *Candida spp* y son bien toleradas [20].

TRATAMIENTO EMPÍRICO ANTIVIRAL

El tratamiento empírico antiviral no está indicado en pacientes con neoplasias no hematológicas, salvo en presencia de foco. Cuando existen lesiones sospechosas de infección por *Herpes Virus*, se recomienda administrar tratamiento incluso antes de llegar a un diagnóstico específico, por el riesgo de diseminación.

La terapia empírica contra el Citomegalovirus (CMV) no está indicada. La infección por virus respiratorios debe ser considerada, especialmente se coincide con los brotes en la población general.

SEGUIMIENTO Y DURACIÓN DE LA TERAPIA.

Deben practicarse diariamente anamnesis y exploración física minuciosa en busca de síntomas y signos que orienten hacia un posible foco infeccioso que nos haga continuar o modificar el tratamiento antibiótico empírico seleccionado. Al menos cada 3 o 4 días se reevaluará la eficacia y toxicidad del tratamiento antibiótico instaurado, teniendo en cuenta que la duración de la fiebre con un tratamiento correcto puede variar entre 2 días en los tumores sólidos hasta 5 días en tumores hematológicos. Se revisarán diariamente los cultivos realizados, modificándose el régimen antibiótico en función de los organismo aislados, la respuesta clínica y la toxicidad secundaria al tratamiento. Mientras persista la fiebre, deben practicarse hemocultivos cada 48-72 horas. Además, es recomendable realizar hemogramas diarios hasta que se observen signos de recuperación hematológica, así como controles de función hepática y renal.

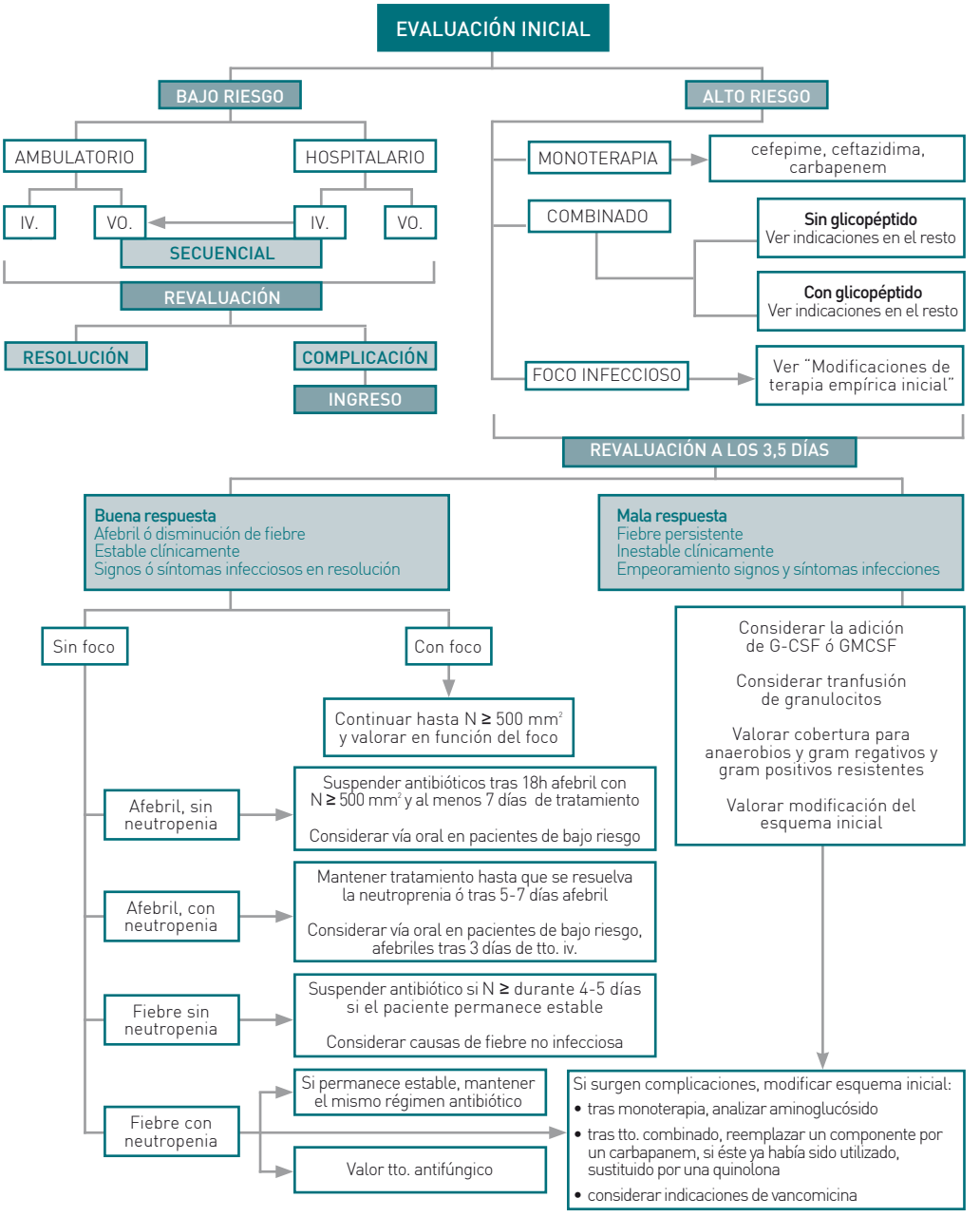
La duración del tratamiento antimicrobiano viene determinado por la identificación del foco infeccioso, el organismo causante, la respuesta clínica del paciente y la recuperación de los neutrófilos (Figura 1)

***CON FOCO INFECCIOSO O PATÓGENO AISLADO, EN PACIENTES CON BUENA RESPUESTA CLÍNICA.**

Se recomienda mantener el tratamiento antibiótico al menos hasta que la cifra de neutrófilos sea igual o mayor de 500/mm^3. En infecciones de piel o mucosas no complicadas, pueden ser suficiente con 7 a 14 días de tratamiento. En las bacteriemias generalmente se considera adecuado un tratamiento de 10 a 14 días, o incluso más, si el foco infeccioso es pulmonar o de senos paranasales.

Las infecciones fúngicas requieren un tratamiento más prolongado, que generalmente se basa en la respuesta clínica, microbiológica y radiológica.

Figura 1. Manejo del paciente con fiebre neutropénica



AFEBRIL, CON NEUTROPENIA MANTENIDA.

En aquellos pacientes sin foco en los que desaparece la fiebre pero persiste la neutropenia debe mantenerse el tratamiento antibiótico hasta que se recuperen las cifras de neutrófilos, aunque se podría valorar su retirada si el paciente permanece estable y afebril entre 5 y 7 días. Podría considerarse la administración por vía oral (Ciprofloxacino más Amoxicilina/clavulánico) en pacientes que no hayan presentado complicaciones y cuya fiebre haya desaparecido en los 3 primeros días tras antibióticos por vía parenteral.

PERSISTENCIA DE LA FIEBRE.

Debe reevaluarse cuidadosamente la anamnesis, exploración física, radiografía de tórax, estado de catéteres y cultivos realizados previamente; en caso de que no se llegue a identificar la etiología infecciosa y el paciente continúe con fiebre tras 3-4 días de tratamiento, han de considerarse las siguientes pautas:

- Si el paciente permanece estable, sin cambios en la exploración, puede continuarse con la misma pauta de antibióticos. Si el régimen inicial incluía vancomicina y en los cultivos no se ha aislado un patógeno gram positivos al tercer día, valorar su retirada.

- Si el estado clínico empeora o surge cualquier tipo de complicación, debe considerarse un cambio en el tratamiento antibiótico inicial.

    - Tras monoterapia, añadir un aminoglucosido.
    - Tras tratamiento combinado, reemplazar uno de los componentes por un carbapenem. Si se había utilizado un carbapenem en el esquema inicial, sustituir este por una quinolona.
    - Si el régimen inicial no incluía un glicopéptido, considerar sus indicaciones de inclusión.
    - Si la fiebre persiste durante más de 5 días, valorar añadir tratamiento antifúngico.

*AFEBRIL SIN NEUTROPENIA

En aquellos pacientes que permanezcan clínicamente estables, afebriles y con cifras de neutrófilos superiores a 500/mm^3 durante al menos 2 días, podría valorarse la retirada del antibiótico, siempre y cuando se hayan completado al menos 7 días de tratamiento. En los pacientes de bajo riesgo, podría valorarse desescalar a tratamiento oral con ciprofloxacino más amoxicilina/clavulánico y el alta precoz.

PREVENCIÓN DE INFECCIONES EN PACIENTES NEUTROPÉNICOS

PROFILAXIS ANTIBIÓTICA

La administración de antibióticos profilácticos en el periodo afebril de la neutropenia podría disminuir la frecuencia de episodios febriles e infecciones, a costa de usar antibióticos de amplio espectro,

con los consiguientes inconvenientes derivados de su toxicidad, de la posibilidad de sobreinfecciones (*Clostridium difficile*) y, especialmente, del aumento en la aparición de bacterias resistentes a antibióticos[21]. Por este motivo, su uso es controvertido, aunque parecen indicados en aquellos pacientes en los que se prevea una neutropenia menor de 100/mm^3 durante más de 7 días[22].

Las fluoroquinolonas han conseguido reducir los episodios febriles y las infecciones por gram negativos, pero no proporcionan cobertura adecuada frente a gram positivos. La asociación con un antibiótico activo frente a este subgrupo no está indicada, ya que no disminuye la mortalidad y sí aumenta, de manera significativa, las resistencias.

PROFILAXIS ANTIFÚNGICA

No debe ser usada rutinariamente, sino sólo en un grupo de pacientes con riesgo elevado de infección por hongos (trasplante alógenico, leucemia aguda, tratamientos prolongados con altas dosis de corticoides). La profilaxis secundaria se recomienda en aquellos pacientes que han padecido previamente una *candidiasis*. Los fármacos más utilizados son Fluconazol, Itraconazol y Posaconazol[23].

PNEUMOCYSTIS JIROVECII

La profilaxis con Trimetoprim/Sulfametoxazol (TMP/SMZ) está indicada en pacientes con alto riesgo de neumonía por P. jirovecii, entre los que se encuentran aquellos que reciben tratamientos prolongados con corticoides, los que reciben Temozolamida y radioterapia concomitante o Alemtuzumab, pacientes con leucemias linfocíticas agudas, o aquellos que se someten a trasplantes autólogos o alogénicos.

En caso de no ser posible la profilaxis con TMP/SMZ, las alternativas terapéuticas son la Atovacuona, Dapsona o Pentamidina.

ANTIVIRALES

La profilaxis para *herpes virus* simple y virus *varicela-zoster* se recomienda en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea, y en pacientes con leucemia aguda durante los periodos de neutropenia, pudiendo utilizarse Aciclovir o Valaciclovir. En el resto de pacientes su uso debe ser individualizado. En los que han requerido tratamiento por una reactivación de *herpes simple*, es recomendable valorar la profilaxis secundaria.

VACUNAS

- Las vacunas inactivadas casi nunca están contraindicadas en los pacientes con cáncer y, si bien su eficacia puede estar disminuida, deben administrarse cuando sea necesario, incluso durante el transcurso de la quimioterapia; en estos casos, se deberá esperar al menos 7 días tras la última dosis de tratamiento.

- Por el contrario, las vacunas compuestas por virus vivos no deben administrarse en pacientes en tratamiento activo. Sin embargo, si pueden ser administradas en pacientes en remisión completa, tras 3 meses de finalizar el tratamiento.

- La vacunación anual frente al virus influenza debe recomendarse a todos los pacientes que se encuentran recibiendo tratamiento de quimioterapia; de manera ideal, debe administrarse 2 semanas antes del comienzo de tratamiento. La vacuna debe valorarse de igual manera en los familiares, personal médico y otros individuos que estén en contacto con pacientes inmunodeprimidos.

- Los pacientes con antecedentes de infección por hepatitis B, tienen riesgo de sufrir una reactivación; por ello, la profilaxis debe ser considerada en los de alto riesgo y esta debe comenzarse una semana antes del tratamiento y continuarse hasta 6 meses después de finalizar el mismo.

OTRAS MEDIDAS PREVENTIVAS

Ambientes protegidos

Las habitaciones con flujo laminar pretenden conseguir un ambiente libre de gérmenes; sin embargo, no son necesarias medidas tan rigurosas, salvo en pacientes sometidos a trasplante alogénico de médula ósea. Debido al coste que suponen estas medidas, y no habiéndose demostrado que afecten de manera importante a la mortalidad, no se utilizan de forma rutinaria.

En algunos centros se utiliza un sistema de aislamiento invertido pero su validez es dudosa, ya que la mayor parte de las infecciones de estos pacientes se deben a patógenos que colonizan la propia piel y el intestino.

FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS GRANULOCÍTICAS.

En los pacientes con neutropenia febril, los factores estimulantes de colonias reducen la duración de la neutropenia, sin que hayan demostrado un beneficio en la supervivencia. Las recomendaciones actuales para el uso de CSF se resume en los siguientes puntos:

PROFILAXIS

Primaria

Se refiere al inicio de tratamiento con factores estimulantes de colonias durante el primer ciclo de quimioterapia mielosupresora con el fin de prevenir las complicaciones por neutropenia en los sucesivos ciclos. Se recomienda cuando el riesgo de neutropenia febril con el esquema de quimioterapia es del 20% o mayor[24]. Múltiples estudios randomizados [25,26] coinciden en el beneficio de la profilaxis primaria en estos casos debido a la reducción de la frecuencia de hospitalización por infecciones y episodios de neutropenia febril, siendo menos claro su impacto en la supervivencia durante el episodio y a largo plazo[27].

Secundaria

Un episodio previo de neutropenia febril, incrementa el riesgo desarrollar un nuevo episodio en los sucesivos ciclos en un 50%. La administración de CSF disminuye aproximadamente a la mitad este riesgo; sin embargo, la disminución de la dosis del esquema de quimioterapia sigue siendo actualmente la opción mas recomendada por ASCO y EORTC, excepto en aquellos casos con complicaciones durante el episodio de neutropenia febril o en los que la reducción de la densidad de dosis pueda comprometer el tratamiento.

TRATAMIENTO

Pacientes neutropénicos sin fiebre

No se ha demostrado beneficio clínico con la administración de CSF en pacientes neutropénicos que permanecen afebriles, por lo que en estos casos no debería ser utilizado de rutina.

Pacientes neutropénicos con fiebre.

El uso de CSF en pacientes con neutropenia febril es controvertido. Algunos estudios demuestran que la duración de la neutropenia, de la fiebre y de la estancia hospitalaria puede descender de forma mínima (aunque estadísticamente significativa) pero sin diferencias en la supervivencia y con un alto coste económico. Por ello, la IDSA no recomienda su uso. Sin embargo tanto ASCO como ESMO y NCCN sugieren considerar su uso en pacientes con alto riesgo de desarrollar complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Montassier E, Batard E, Gastinne T, et al. Recent changes in bacteremia in patients with cancer: a systematic review of epidemiology and antibiotic resistance. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2013 32 (7): 841-850.
2. Kamana M, Escalante C, Mullen CA, et al. Bacterial infections in low –risk, febrile neutropenic patients. Cancer 2005; 104:422
3. Bodey GP, Jadeja L, Elting L. Pseudomonas bacteremia. Retrospective analysis of 410 episodes. Arch Intern Med 1985; 145:1621.
4. Montassier E, Batard E, Gastinne T et al. Recent changess in bacteriemia in patients with cáncer: a systematic review of epidemiolgy and antibiotic resistance. Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2013) 32:841-850
5. Gudiol C, Bodro M, Simonetti A et al. Changing aetiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cáncer patients. Clin Microbiol Infect 2013 May;19(5):474-9.
6. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis 2011 15; 52 (4):e56-93
7. Talcott JA, Siegel RD, Finberg et al (1992) Risk assesment in cáncer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. J Clin Oncol 10:316-322.
8. Talcott JA, Whalen A, Clark J. Et al (1994) Home antibiotic therapy for low risk cáncer patients with fever and neutropenia. J Clin Oncol 12:107-114.
9. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB et al (2000) The multinational association for supportive care in cancer risk index: a multinational scoring system for identiying low-risk febrile neutropenic cancer patients. J Clin Oncol 18:3038-3051.
10. Pun Hui E, Leung KS, Poon T et al (2011) Prediction of outcome in cancer patients with febrile neutropenia: a prospective validation of the Multinational Association for supportive care in cancer risk index un a Chinese population and comparison with the Talcott model and artificial neural network. Support care cancer 19:1625-1635.
11. Carmona- Boyas A, Gómez J, Gónzalez-Billalaitia E et al (2011) Prognostic evaluation of febrile neutropenia in apparently stable adult cancer patient. Br J Cancer 105:612-617.
12. 12. Bell MS, Scullen P, McParlan D, et al. Neutropenic sepsis guidelines. Northen Ireland Cancer Network, Belfast. 2010. P.1-11.
13. 13. Paul M, Soares-Weiser K, Grozinsky S, Leibovici L. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside c ombination therapy in cancer patients with neutropaenia. Cochrane Database Syst Rev 2003;(3):CD003038.
14. Paul M, Dickstein Y, Borok S, et al. Empirical antibiotics targeting Gram-positive bacteria for the treatment of febrile neutropenic patients with cancer. Cochrane Database Syst Rev 2014 14; 1:CD003914.
15. Kern WV, Marchetti O, Drgona L, et al. Oral antibiotics for fever in low-risk neutropenic patients with cáncer: a double-blind, randomized, multicenter trial comparing single daily moxifloxacin with twice daily ciprofloxacin plus amoxicillin/clavulanic acid combination therapy—EORTC infectious diseases group trial XV. J Clin Oncol 2013 20; 31(9):1149-56.
16. Flower CR, Seidenfeld J, Bow EJ, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol 2013; 31(3) :794-810.

17. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, Verschakelen J, Lagrou K, Verbeken E, et al. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifun- gal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. Clin Infect Dis. 2005;41:1242–50.
18. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med. 2002;347:408–15.
19. Aguado JM, Ruiz-Camps I, Muñoz P et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva y otras infecciones por levaduras de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011; 29:345-361.
20. Fortún J, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la enfermedad fúngica invasiva por Aspergillus spp. y otros hongos filamentosos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011. doi:10.1016/j.eimc.2011.01.010
21. Bow EJ. Fluoroquinolones, antimicrobial resistance and neutropenic cancer patients. Curr Opin Infect Dis 2011; 24(6): 545-53.
22. Cullen M, Steven N, Billingham L, et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. N Engl J Med 2005 8;353(10) :988-98.
23. Cámara R, Mensa J, Carreras E, et al. Profilaxis antifúngica en pacientes oncohemtológicos: revisión de la bibliografía médica y recomendaciones. Med Clin 2010; 134(5): 222-233.
24. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines). Breast Cancer. Version 1.2014. www.nccn.org (Accessed on February 24, 2014).
25. Bohlius J, Herbst C, Reiser M, et al. Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma. Cochrane Database Syst Rev 2008; :CD003189.
26. Cooper KL, Madan J, Whyte S, et al. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. BMC Cancer 2011; 11:404.
27. Bennett CL, Djulbegovic B, Norris LB, Armitage JO. Colony-stimulating factors for febrile neutropenia during cancer therapy. N Engl J Med 2013; 368:1131.

MANEJO DE LA TOXICIDAD NEUROLÓGICA

Dr. Ramón de las Peñas Bataller
Jefe de Servicio. Servicio de Oncología Médica
Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón. Castellón

Aunque históricamente la toxicidad limitante de dosis de la quimioterapia ha sido la hematológica, con los esquemas utilizados en la actualidad y con el uso de factores de crecimiento hematopoyético, se considera que la toxicidad más prevalente es la neurológica, pues se estima que la presentan en algún grado aproximadamente el 60% de los pacientes que reciben quimioterapia. La importancia de la neurotoxicidad se expresa tanto en el plano físico como en el plano funcional, psicosocial e incluso espiritual y socio-familiar. Teniendo en cuenta que esta toxicidad puede manifestarse de forma aguda pero que, en la mayoría de los casos lo hace de forma crónica y con secuelas a largo plazo, resulta ser una de las toxicidades más relevantes en los supervivientes al cáncer. Por lo tanto, debe ser una labor del equipo asistencial la detección y el tratamiento de la neurotoxicidad asociada a quimioterapia, pues repercutirá en todos los aspectos de la calidad de vida de los pacientes, tanto en la fase de tratamiento como en la de supervivencia.

Podemos dividir la neurotoxicidad en 2 grandes grupos: 1.) Sobre el SNC y 2.) Sobre el SPC.

TOXICIDAD SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)

Varios citostáticos pueden producir daño en el SNC a través de su administración sistémica –oral, intravenosa-, tópica, intratecal, intraarterial o intraventricular.

El cerebro es un órgano con un riesgo lesivo particular y el daño producido puede dar lugar a una disfunción aguda, subaguda o crónica. Los síntomas de este daño pueden aparecer de forma aislada o combinada: crisis convulsivas, síntomas focales como hemiparesia o trastornos de las funciones corticales superiores, ceguera cortical, inestabilidad de la marcha, etc;estos síntomas pueden aparecer de forma inmediata o con un intervalo de tiempo tras la administración de la quimioterapia responsable. Ciertas toxicidades están muy relacionadas con la forma de administración de los fármacos; así, la meningitis aséptica es exclusiva de la quimioterapia intratecal. Otras formas de toxicidad están más relacionadas con el fármaco utilizado, como ocurre con la ataxia por daño cerebeloso. En algunos casos, la toxicidad producida es indirecta: el rituximab, por ejemplo, es responsable de un mayor riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva producida por la infección por virus JC, como resultado de la inmunosupresión provocada por el anticuerpo monoclonal.

En todo caso, es necesario diferenciar la presencia de síntomas de la neurotoxicidad central de otras causas no relacionadas que, en pacientes con cáncer, son relativamente frecuentes: infecciones, trastornos metabólicos, metástasis o cualquier otra disfunción del SNC. Desde el punto de vista del pronóstico, los cuadros producidos pueden ser parcial o totalmente reversibles aunque, en ocasiones pueden dar lugar a daños irreversibles e incluso a la muerte tóxica.

Dado que las opciones terapéuticas son escasas, es fundamental la prevención y el diagnóstico precoz de los daños neurológicos sobre el SNC, por lo que es importante su conocimiento, así como su monitorización cuidadosa y sistemática de los mismos. Es importante saber, asimismo, que la toxicidad por quimioterapia sobre el SNC puede ser dosis limitante y acumulativa y que, en la mayoría de los casos, viene determinada no solo por las dosis de los fármacos, sino también por lo esquemas utilizados, así como por factores de riesgo asociados, como la coexistencia de morbilidad previa a nivel del propio SNC. Los fármacos que con más frecuencia producen neurotoxicidad central son la ifosfamida, el metotrexate y la citarabina, aunque la lista de posibles agentes tóxicos es amplia (tabla 1)[1].

Tipos de toxicidad sobre el SNC:

- La encefalopatía aguda por citostáticos es la que aparece al cabo de horas o días tras su administración. Cursa con un cuadro confusional o de delirio, en el que son frecuentes las alucinaciones visuales y la agitación psicomotriz. Pueden ocurrir crisis convulsivas y son típicas las mioclonias. Hay que hacer un diagnóstico diferencial con otras múltiples causas del mismo cuadro clínico: estatus convulsivo, encefalitis, síndromes paraneoplásicos, trastornos metabólicos e infeciones[2]. Los fármacos que con más frecuencia lo provocan son la ifosfamida a dosis altas y el metotrexate. Suelen ser cuadros autolimitados, aunque se han descritos toxicidades severas, con daños irreversibles y, en algún caso, con curso fatal. En el caso de la ifosfamida, se ha planteado la eficacia del tratamiento precoz con tiamina a dosis de 100 mg/ 6 h y el tratamiento de la encefalopatía ya establecida, la administración de azul de metileno por vía IV. Sin embargo, la mejor opción es la prevención de la toxicidad con las medidas que se consideran estándar en el uso de la ifosfamida a dosis altas, no olvidando que uno de los factores pronósticos de neurotoxicidad es la cifra baja de albúmina plasmática antes de la infusión del citostático. En el caso de la neurotoxicidad central aguda por metotrexate no hay un tratamiento específico, aunque se ha descrito la utilidad de la administración de metionina y de folato para revertir el cuadro clínico.

- La encefalopatía subaguda aparece semanas despues de administrarse la quimioterapia y es muy rara. Se han descrito casos tras la administración de metotrexate –fundamentalmente intravenoso e intratecal de forma simultánea- y el cisplatino. Suele ser reversible y presenta imágenes compatibles con edema citotóxico en la RNM. Hay un estudio que demuestra la eficacia de la administración de dextrometorfano para revertir el cuadro en niños con encefalopatía subaguda por metotrexate[3].

- La encefalopatía crónica aparece tras una latencia de meses después de la administración de la quimioterapia. La causan tanto el metotrexate como diversos esquemas de poliquimioterapia (como CHOP). Parece existir relación directa de riesgo con la administración previa de radioterapia holocraneal. El cuadro clínico es compatible

con una demencia: trastornos de memoria, desorientación y cambios de carácter, sin signos de déficit focal[4]. La RNM pone de manifiesto signos de leucoencefalopatía a nivel de la sustancia blanca, con atrofia cerebral progresiva. No tiene un tratamiento eficaz.

- El denominado síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (PRES) está relacionado con diversas situaciones clínicas: eclampsia, hipertensión, administración de inmunosupresores, anticuerpos y, en ocasiones, con la quimioterapia cuando el paciente presente trastornos electrolíticos diversos[5]. Es un proceso reversible y autolimitado que se caracteriza por cefalea, alteraciones visuales de tipo campimétrico, crisis convulsivas y, eventualmente, coma. La RNM muestra lesiones hiperintensas a nivel de sustancia blanca y gris en regiones parieto-occipitales, que son también reversibles. El tratamiento consiste, fundamentalmente en la corrección de las alteraciones electrolíticas y en el control de las crisis si las hubiera.

- La disfunción cerebelosa cursa con ataxia axial, disartria y nistagmo tras la administración de la quimioterapia –fundamentalmente citarabina y menos frecuentemente, 5-FU. Normalmente es dosis-acumulativa y se relaciona con diversos factores de riesgo: edad avanzada, insuficiencia renal y aumento basal de la fosfatasa alcalina. Suele ser reversible, aunque con una alta tasa de recurrencia en ciclos posteriores.

- Otras formas de neurotoxicidad menos frecuentes: los infartos cerebrales, con un perfil clínico de isquemia y que, en algunos casos, se han relacionado con una microangiopatía tóxica; la mielopatía tóxica, relacionada con la exposición directa al fármaco por su administración intratecal[6]; la ceguera cortical, rara complicación tras la administración de cisplatino o fludarabina; la leucoencefalopatía multifocal, descrita tras la administración de capecitabina y la meningitis aséptica relacionada con la quimioterapia intratecal.

TOXICIDAD SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO (SNP)

Es mucho más frecuente que la neurotoxicidad central, y el interés por ella ha ido aumentando no sólo por su prevalencia, sino por su importante impacto en la calidad de vida de los supervivientes al cáncer, pues se calcula que hasta en un 40% de éstos puede haber algún síntoma asociado a la neurotoxicidad periférica inducida por la quimioterapia; esta importancia viene explicada porque los agentes citostáticos más relacionados con esta toxicidad son utilizados en tumores de alta prevalencia y con altas tasas de supervivencia= cáncer de mama, colon, testículo y neoplasias hematológicas.

Neuropatía periférica es un término amplio que se refiere a la existencia de daño en el nervio periférico; la neuropatía periférica asociada a quimioterapia (NPQ) se puede desarrollar después de recibir un amplio número de agentes citostáticos (tabla 2) [7], entre los que se encuentran algunos de los más utilizados en la clínica oncológica y hematológica diaria: derivados del platino, taxanos, alcaloides de la vinca, talidomida y bortezomib.

Clínicamente, la NPQ se caracteriza por la presencia de síntomas secundarios a la afectación de las vías nerviosas de grueso calibre: disestesias, parestesias, pérdida de sensibilidad distal en extremidades –"anestesia en guante o calcetín"-, con semiología característica en la exploración: arreflexia de reflejos osteotendinosos, afectación de la sensibilidad vibratoria, tactil y propioceptiva. Lo más frecuente es la afectación de las vías nerviosas sensitivas de grueso calibre, siendo muy rara la afectación de las de calibre fino. Algunos citostáticos pueden provocar también daño de la vía motora, así como de la autonómica. En conjunto, la sintomatología resultante puede dar lugar a un cuadro muy limitante, con dolor, ataxia, adormecimiento y dificultad importante para la marcha, que puede interferir de forma grave con la vida normal, por lo que es frecuente que se deba suspender el tratamiento de quimioterapia, lo cual puede tener un impacto negativo en la supervivencia. A pesar de dicha suspensión, los síntomas pueden continuar empeorando.

Aunque el cuadro clínico de la NPQ es muy similar entre los diferentes citostáticos, pueden existir diferencias en el perfil de riesgo y en los mecanismos patogénicos. La quimioterapia puede afectar a cualquier componente del sistema nervioso periférico, pero es a nivel del ganglio de la raíz dorsal donde la mayoría de fármacos ejerce su acción lesiva, dado que es la parte más vulnerable por estar menos protegida por la barrera sangre-nervio, lo que explicaría la predominancia de la semiología neurológica sensitiva.. Tanto los compuestos derivados de platino como los alcaloides de la vinca, la talidomida y el bortezomib se acumulan en el ganglio dorsal y producen allí el daño neuronal[8]. Los taxanos provocan un daño por interferencia en la dinámica de los microtúbulos dando lugar a una disrupción del transporte axonal, también provocado por los alcaloides de la vinca. Otras potenciales dianas del dañoen el sistema nervioso periférico son las mitocondrias axonales –taxanos- y la integridad del retículo endoplásmico de las células de Schwann –bortezomib-. Por último, también se ha descrito daño en la vasculatura del nervio por el efecto antiangiogénico –talidomida- y a nivel axonal en las fibras terminales por degeneración walleriana –taxanos, vincristina y talidomida-. El oxaliplatino es responsable de una neurotoxicidad aguda particular, producida por lesión directa sobre los canales de sodio axonales, que origina una hiperexcitabilidad del nervio periférico[9].

VALORACIÓN DE LA NPQ

Valoración clínica:

Actualmente no hay un consenso acerca de cuál es la mejor estrategia de valoración de la NPQ. El desarrollo de un "gold standard" sería de gran ayuda para el diseño de futuros ensayos clínicos y para el desarrollo de fármacos neuroprotectores. De forma global, ese "gold standard" deberá incluir tres aspectos: examen clínico, exámenes neurofisiológicos y valoración subjetiva realizada por el paciente. Ello se haría en tres tiempos:

- Estudio basal: con el objetivo de descartar neuropatía preexistente y condiciones predisponentes.

- Estudio a lo largo del tratamiento: con el objetivo de detectar la NPQ lo más precozmente posible.
- Estudios a largo plazo: con el objetivo de analizar el verdadero impacto de la NPQ persistente tras el tratamiento[10,11].

Tipos de escalas de valoración de la NPQ como subescala de toxicidad:

Las formas más comunes de valoración de la NPQ están incluidas es las escalas de valoración de toxicidad, siendo la más utilizada la NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) [12] y, específicamente, la subescala de toxicidad neurológica sensitiva. Sin embargo, existe solo un moderado nivel de concordancia interobservador 46% a 71%- y una considerable variación interescala. Tiene una especial limitación en su efecto techo y suelo, siendo muy válida para graduar toxicidades poco o muy severas pero no para estados intermedios de severidad.

La denominada Total Neuropathy Score (TNS) [13] desarrollada por la Johns Hopkins University es una amplia escala de valoración específica para toxicidad neurológica que combina ítems de síntomas y de valoración objetiva de pérdida de sensibilidad, así como valores neurofisiológicos; ha sido validada en estudios multicéntricos y se correlaciona bien con otras medidas de disfunción sensorial. Su amplio rango de valores la hace más precisa y responde bien a la progresión sintomática, dando más información en los grados de toxicidad que oscilan entre moderados y severos –NCI 2 y 3-.

Existen formas más sencillas de la TNS que también han sido validadas: la forma clínica –TNSc- que no requiere equipamiento especializado y la forma reducida –TNSr- que omite la valoración de los umbrales de sensibilidad vibratoria así como la valoración motora y autonómica.

Tras estudios comparativos entre las escalas, parece ser que la TNSc fue mejor que la NCI-CTCAE en términos de respuesta y sensibilidad[14], por lo que actualmente se considera la escala de valoración a utilizar en la rutina clínica diaria.

Escalas de valoración subjetivas

Las escalas de valoración reportadas por el propio paciente han ido adquiriendo importancia para realizar una valoración global de la NPQ tanto desde el punto de vista diagnóstico como para su pronóstico. Generalmente el paciente aporta más datos y más intensos que las recogidas en las escalas objetivas realizadas por los clínicos. Destaca un estudio realizado con más de 600 pacientes tratados con oxaliplatino en el que hubo concordancia de valoración entre pacientes y clínicos en solo el 65% de los casos y además los pacientes refirieron síntomas de neuropatía en un promedio de 2 meses antes de que las detectaran los clínicos.

Hay numerosos cuestionarios de autovaloración para los pacientes, entre los que destacan el QLQ-CIPN20 de la EORTC[15], el Patient Neurotoxicity Questionnaire (PNQ) [7] y el Functional Assessment of Cancer/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity (FACT/GOG-Ntx) [16]que, quizás es el que ha demostrado mayor consistencia.Escalas de valoración asociadas a citostáticos. Se han desarrollado numerosas escalas de valoración específicas de neurotoxicidad para

determinados citostáticos. La elaborada para el oxaliplatino puede diferenciar la neurotoxicidad aguda y crónica, con 3 grados de severidad según que se resuelva en los primeros 7 días (grado 1), más allá de los 7 días (grado 2), o que deje déficit funcional (grado 3).

Una escala similar se ha diseñado para la neurotoxicidad por cisplatino y comprende tres subescalas para neurotoxicidad periférica, ototoxicidad y fenómeno de Raynaud[17].
Existe una escala de valoración del dolor neuropático asociado a neurotoxicidad por quimioterapia que está pendiente de validación y que es muy importante, ya que más del 50% de los pacientes que tienen NPQ van a desarrollar un dolor crónico neuropático[18].

Valoración neurofisiológica

Incluidos en la valoración clínica objetiva se encuentran todos los estudios neurofisiológicos que pueden apoyar el diagnóstico de NPQ. Estos estudios –denominados de conducción nerviosa-, miden, fundamentalmente, la amplitud y la velocidad de conducción de los potenciales de acción sensitiva y de los potenciales de acción motora. Los estudios de conducción nerviosa dan una información muy válida y objetiva acerca de la extensión de la pérdida axonal en pacientes con NPQ[19-21]. El dato característico va a ser la disminución de la amplitud de los potenciales de acción sensitivos, pues confirma que se trata de la típica neuropatía axonal. El principal problema de los estudios de conducción nerviosa –además de la necesidad del equipamiento-es que los cambios característicos pueden aparecer de forma tardía, una vez se ha desarrollado la NPQ. Por ello, se han investigado nuevas técnicas neurofisiológicas que consigan detectar la NPQ de forma precoz, entre ellas están los estudios de excitabilidad nerviosa, quehan demostrado utilidad en la neuropatía por oxaliplatino, ya que son capaces de demostrar alteraciones antes que los estudios de conducción nerviosa[22,23]. Globalmente, los estudios neurofisiológicos deberían estar incluidos en todos los estudios clínicos de NPQ, sobre todo cuando se esté analizando la eficacia de fármacos neuroprotectores.

Valoración farmacogenética

Recientemente se han identificado numerosas variantes genéticas –polimorfismos- relacionados con la susceptibilidad a desarrollar NPQ entre individuos. Sin embargo, los datos han sido inconsistentes y, sobre todo, no reproducibles en diferentes estudios, por lo que no existe de momento un consenso sobre la asociación de diferentes variantes genéticas y el riesgo de neurotoxicidad. Los genes más estudiados y que posiblemente estén más relacionados con el riesgo de NPQ son los de las enzimas de detoxificación de la glutatión-s-transferasa (GSTP-1, GSTM1) y los relacionados con el metabolismo de fármacos (ABCB1 , CYP2C8, CYP3A)[24].

Citostáticos asociados con Neurotoxicidad Periférica:

Taxanos: El paclitaxel provoca una neuropatía sensitiva dosis limitante que afecta predominantemente a la sensibilidad térmica y dolorosa, además de la vibratoria y posicional. Desde el punto de vista neurofisiológico existe una afectación mixta axonal y desmielinizante. En consecuencia hay una debilidad moderada con disestesias distales que se puede manifestar ya de forma precoz -a las 24-72 horas después de la exposición al farmaco - y se puede seguir de mialgias y dolor de tipo neuropático, formando parte lo que se denomina síndrome álgico

agudo por paclitaxel y que suele ser premonitorio de una futura neuropatía sensitiva[25,26]. Conforme se hace más severa la neuropatía, la debilidad deja paso a la ataxia y a la torpeza de manos que interfiere con las actividades de la vida diaria.

La severidad va en relación con la dosis acumulada, de forma que más del 50% de los pacientes que han recibido dosis superiores a 300 mg/m2 presentan neuropatía clínica, sobre todo si se suman otros factores de riesgo como el alcoholismo o la diabetes. Son también factores de riesgo de neuropatía la infusión de corta duración -3 horas- y el esquema de administración –cada tres semanas-.

La sintomatología neurológica suele ser reversible, pero hay casos en los que persiste la debilidad motora. No hay datos de eficacia para los fármacos neuroprotectores como la amifostina en la neuropatía por paclitaxel, sólo la gabapentina y la amitriptilina han demostrado cierta eficacia en el control del dolor neuropático acompañante[27].

El docetaxel puede provocar neuropatía, aunque con menos frecuencia que el paclitaxel, de las mismas características y con dosis acumulada por encima de 400 mg/m2.

Oxaliplatino: El oxaliplatino puede provocar dos tipos diferentes de neuropatía: la neuropatía aguda, muy frecuente - 85% de los pacientes expuestos- transitoria, y que aparece durante o inmediatamente después de la exposición al fármaco. Se caracteriza por síntomas sensitivos en forma de disestesias periorales, y distales que en un pequeño porcentaje de los pacientes se localizan a nivel faringo-laringeo, con sensación de disfagia o disnea alta y que se suelen agravar con el frío. La sintomatología suele ser leve y se resuelve totalmente en menos de 7 días, aunque se puede repetir en nuevas exposiciones. Existe una clara relación entre la neuropatía aguda y el pico plasmático del fármaco, por lo que puede mitigarse la sintomatología con exposiciones más prolongadas –aumento del tiempo de infusión del fármaco-.

La neuropatía crónica por oxaliplatino es muy similar a la que produce el cisplatino, aunque con una menor tasa de incidencia de ototoxicidad. Es una toxicidad exclusivamente sensitiva por afectación axonal y se manifiesta como disestesias distales en extremidades, debilidad progresiva y ataxia en casos graves. Es una toxicidad acumulativa y dosis limitante –grado 3 en el 15% de los pacientes con dosis acumulada de 750-850 mg/m2, llegando al 50% de los pacientes con dosis superiores a 1200 mg/m2. Aún en los casos más severos suele ser reversible en un plazo de 12-16 semanas tras la interrupción del tratamiento [28-31]. Entre los tratamientos de la neurotoxicidad por oxaliplatino se han investigado los fármacos anticomiciales, como la gabapentina y la carbamacepina, que han demostrado –sobre todo la primera- eficacia en la mejoría sintomática de la neurotoxicidad crónica, aunque no han podido confirmarse tales resultados en estudios bien diseñados y prospectivos. La infusión de calcio y magnesio antes y después de la infusión de oxaliplatino parece que disminuya la incidencia y la intensidad de la neuropatía aguda [32].

Cisplatino: La neuropatía periférica es la toxicidad más frecuente del cisplatino, originada por una degeneración axonal con desmielinización secundaria. Se afectan fundamentalmente las fibras nerviosas largas, dando lugar a un cuadro clínico por neuropatía sensitiva: disestesias distales que pueden adquirir un patrón ascendente, algias, pérdida de la sensibilidad

propioceptiva y vibratoria con ataxia de la marcha. La toxicidad es dosis dependiente y acumulativa, siendo prácticamente del 100% con una dosis acumulada superior a 400 mg/m2. Para el manejo de su incidencia e intensidad puede ser útil espaciar las dosis, aunque el mejor tratamiento es suspender la exposición ante la aparición de los síntomas. Aunque suele ser reversible de forma tardía, existen casos en los que quedan secuelas y otros en los se produce una exacerbación de los síntomas al suspender la exposición. Una expresión de la neurotoxicidad por cisplatino es la ototoxicidad que se produce por lesión del órgano de Corti y que origina hipoacusia precoz para altas frecuencias. Los neuroprotectores no han demostrado eficacia en la neurotoxicidad por cisplatino[33-35].

Vincristina: La neurotoxicidad periférica inducida por vincristina es el modelo para todos los alcaloides de la vinca. Se trata de una toxicidad acumulativa y dosis dependiente. Es inducida por una lesión axonal mixta sensitivo-motora, por lo que su sintomatología inicial es similar a la producida por los derivados del platino, en forma de disestesias y parestesias distales, a lo que sigue en severidad la aparición de debilidad distal que provoca una importante afectación funcional. En casos aislados se han descrito también mononeuropatías con afectación aislada de pares craneales y, en dos tercios de los pacientes, coexiste con una neuropatía autonómica responsable de estreñimiento pertinaz e íleo paralítico, vejiga neurógena, impotencia e hipotensión ortostática. El tratamiento de la neuropatía inducida por vincristina consiste en suspender el tratamiento, sobre todo si aparecen datos de afectación motora. En casos leves puede ser suficiente espaciar las dosis hasta completar el tratamiento. Los casos de neuropatía severa pueden tardar más de 3-6 meses en resolverse, pudiendo quedar déficit funcional de forma indefinida[36,37]. No existe actualmente un neuroprotector eficaz demostrado.

Talidomida: La neuropatía es una de las toxicidades más comunes del tratamiento con talidomida y el motivo más frecuente de suspensión del farmaco. Se trata de una neuropatía sensitiva –disestesias en manos y pies- y motora –debilidad y calambres musculares- por afectación tanto de las fibras largas como de las cortas[38]. Aunque puede ser dosis dependiente, la neurotoxicidad por talidomida está relacionada, sobre todo, con el tiempo de exposición, siendo prácticamente constante en los pacientes que llevan tratamientos de más de un año de duración

Bortezomib: Es responsable de una neuropatía sensitiva dolorosa en el 50% de los pacientes, por lesión de las fibras nerviosas cortas. Clínicamente hay disestesias distales, quemazón y dolor en los dedos y las plantas de los pies, en ocasiones acompañados de síntomas de afectación autonómica[39]. Es una toxicidad dosis dependiente –más de un tercio de los pacientes que reciben dosis superiores a 1.3 mg/m2 la presentan-, por lo que es fundamental la modificación de las dosis para conseguir la reversibilidad de los síntomas. La dosis acumulada también es importante, existiendo un "plateau" en torno a 40-45 mg/m2, a partir del cual los síntomas no se agravan. La suspensión de la exposición revierte el cuadro en un 85% de los casos a los 2-3 meses, aunque estudios neurofisiológicos demuestran que las lesiones de las fibras cortas pueden persistir a pesar de la mejoría sintomática.

BIBLIOGRAFIA

1. DeAngelis LM, Posner JB. Side effects of chemotherapy. In: DeAngelis LM, Posner JB (eds). Neurologic Complications of Cancer. 2nd ed. Contemporary Neurology Series. Oxford University Press, Oxford, 2009: 447–510.
2. Verstappen CC, Heimans JJ, Hoekman K, et al. Neurotoxic Complications of chemotherapy in patients with cancer: clinical signs and optimal management. Drugs 2003; 63: 1549–63.
3. Drachtman RA, Cole PD, Golden CB, et al. Dextromethorphan is effective in the treatment of subacute methotrexate neurotoxicity. Pediatr Hematol Oncol 2002; 19: 319–27.
4. Calabrese P, Schlegel U. Neurotoxicity of treatment. Recent Results Cancer Res 2009; 171: 165–74.
5. Honkaniemi J, Kahara V, Dastidar P, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy after combination chemotherapy. Neuroradiology 2000; 42: 895–9.
6. Kwong YL, Yeung DY, Chan JC. Intrathecal chemotherapy for hematologic malignancies: drugs and toxicities. Ann Hematol 2009; 88: 193–201.
7. Hausheer FH, Schilsky RL, Bain S, Berghorn EJ, Lieberman F. Diagnosis, management, and evaluation of chemotherapy- induced peripheral neuropathy. Semin Oncol. 2006;33:15-49.
8. Gregg RW, Molepo JM, Monpetit VJ, et al. Cisplatin neurotoxicity: the relationship between dosage, time, and platinum concentration in neurologic tissues, and morphologic evidence of toxicity. J Clin Oncol. 1992;10:795-803.
9. Sittl R, Lampert A, Huth T, et al. Anticancer drug oxaliplatin induces acute cooling-aggravated neuropathy via sodium channel subtype Na(V)1.6-resurgent and persistent current. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109:6704-6709.
10. Cavaletti G, Frigeni B, Lanzani F, et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity assessment: a critical revision of the currently available tools. Eur J Cancer. 2010;46:479-494.
11. Griffith KA, Merkies ISJ, Hill EE, Cornblath DR. Measures of Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review of psychometric properties. J Peripher Nerv Syst. 2010;15:314-325.
12. Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. Semin Radiat Oncol. 2003;13:176-181.
13. Cornblath DR, Chaudhry V, Carter K, et al. Total neuropathy score: validation and reliability study. Neurology. 1999;53:1660-1664.
14. Cavaletti G, Frigeni B, Lanzani F, et al. The Total Neuropathy Score as an assessment tool for grading the course of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: comparison with the National Cancer Institute-Common Toxicity Scale. J Peripher Nerv Syst. 2007;12:210-215.
15. Postma TJ, Aaronson NK, Heimans JJ, et al. The development of an EORTC quality of life questionnaire to assess chemotherapy-induced peripheral neuropathy: the QLQ-CIPN20. Eur J Cancer. 2005;41: 1135-1139.
16. Calhoun EA, Welshman EE, Chang C-H, et al. Psychometric evaluation of the Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity questionnaire for patients receiving systemic chemotherapy. Int J Gynecol Cancer. 2003;13:741-748.
17. Oldenburg J, Fossa S, Dahl A. Scale for chemotherapy-induced long-term neurotoxicity (SCIN): psychometrics, validation, and findings in a large sample of testicular cancer survivors. Qual Life Res. 2006;15: 791-800.
18. Smith EM, Cohen JA, Pett MA, Beck SL. The reliability and validity of a modified total neuropathy score-reduced and neuropathic pain severity items when used to measure chemotherapy-

induced peripheral neuropathy in patients receiving taxanes and platinums. Cancer Nurs. 2010; 33:173-183.
19. LoMonaco M, Milone M, Batocchi AP, et al. Cisplatin neuropathy: clinical course and neurophysiological findings. J Neurol. 1992;239:199-204.
20. Chaudhry V, Rowinsky EK, Sartorius SE, Donehower RC, Cornblath DR. Peripheral neuropathy from taxol and cisplatin combination chemotherapy: clinical and electrophysiological studies. Ann Neurol. 1994;35:304-311.
21. Lehky TJ, Leonard GD, Wilson RH, Grem JL, Floeter MK. Oxaliplatin-induced neurotoxicity: acute hyperexcitability and chronic neuropathy. Muscle Nerve. 2004; 29:387-392.
22. Kiernan MC, Burke D, Andersen KV, Bostock H. Multiple measures of axonal excitability: a new approach in clinical testing. Muscle Nerve. 2000;23:399-409.
23. Park SB, Lin CS-Y, Krishnan AV, et al. Oxaliplatin-induced neurotoxicity: changes in axonal excitability precede development of neuropathy. Brain. 2009;132: 2712-2723.
24. Cavaletti G, Alberti P, Marmiroli P. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity in the era of pharmacogenomics. Lancet Oncol. 2011;12:1151-1161.
25. Rowinsky EK, Chaudhry V, Cornblath DR, Donehower RC. Neurotoxicity of taxol. J Natl Cancer Inst Monogr. 1993;(15):107-115.
26. Reeves BN, Dakhil SR, Sloan JA, et al. Further data supporting that paclitaxel-associated acute pain syndrome is associated with development of peripheral neuropathy: North Central Cancer Treatment Group trial N08C1. Cancer. 2012;118: 5171-5178.
27. Beijers AJM, Jongen JLM, Vreugdenhil G. Chemotherapy-induced neurotoxicity: the value of neuroprotective strategies.The Neth J of Med 2012; 70 (1):18-25.
28. Wilson RH, Lehky T, Thomas RR, et al. Acute oxaliplatin-induced peripheral nerve hyperexcitability. J Clin Oncol. 2002;20: 1767-1774.
29. Argyriou AA, Cavaletti G, Briani C, et al. Clinical pattern and associations of oxaliplatin acute neurotoxicity: a prospective study in 170 patients with colorectal cancer. Cancer. 2013;119:438-444.
30. Bennett BK, Park SB, Lin CS, Friedlander ML, Kiernan MC, Goldstein D. Impact of oxaliplatin-induced neuropathy: a patient perspective. Support Care Cancer. 2012;20: 2959-2967.
31. Argyriou AA, Velasco R, Briani C, et al. Peripheral neurotoxicity of oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil (FOLFOX) or capecitabine (XELOX): a prospective evaluation of 150 colorectal cancer patients. Ann Oncol. 2012;23:3116-3122.
32. Grothey A, Nikcevich DA, Sloan JA, et al. Intravenous Calcium and Magnesium for Oxaliplatin-Induced Sensory Neurotoxicity in Adjuvant Colon Cancer: NCCTG N04C7. J Clin Oncol 2011; 29 (4): 421-427.
33. Krarup-Hansen A, Helweg-Larsen S, Schmalbruch H, Rorth M, Krarup C. Neuronal involvement in cisplatin neuropathy: prospective clinical and neurophysiological studies. Brain. 2007;130:1076-1088.
34. Thompson SW, Davis LE, Kornfeld M, Hilgers RD, Standefer JC. Cisplatin neuropathy. Clinical, electrophysiologic, morphologic, and toxicologic studies. Cancer 1984;54:1269–75.
35. Gregg RW, Molepo JM, Monpetit VJ, et al. Cisplatin neurotoxicity: the relationship between dosage, time, and platinum concentration in neurologic tissues, and morphologic evidence of toxicity. J Clin Oncol 1992;10:795–803.
36. Verstappen CCP, Koeppen S, Heimans JJ, et al. Dose-related vincristine-induced peripheral neuropathy with unexpected off-therapy worsening. Neurology. 2005; 64:1076-1077.
37 Postma TJ, Benard BA, Huijgens PC, Ossenkoppele GJ, Heimans JJ. Long-term effects of

vincristine on the peripheral nervous system. J Neurooncol. 1993;15:23-27.
38. Cavaletti G, Beronio A, Reni L, et al. Thalidomide sensory neurotoxicity. Neurology. 2004;62:2291-2293.
39. El-Cheikh J, Stoppa AM, Bouabdallah R, et al. Features and risk factors of peripheral neuropathy during treatment with bortezomib for advanced multiple myeloma. Clin Lymphoma Myeloma. 2008;8:146-152.

TOXICIDAD RENAL Y VESICAL

Dr. Josep Manuel Piera Pibernat
Jefe de Servicio. Servicio de Oncología Médica.
Hospital Donostia de San Sebastián. Guipúzcoa

Los enfermos oncológicos pueden presentar diversas complicaciones renales o vesicales, debidas tanto a la enfermedad como a los tratamientos administrados. En este capítulo se revisan, desde una perspectiva práctica, los problemas causados por los fármacos más empleados en oncología. Se repasa la patogenia de la nefrotoxicidad, su repercusión clínica y analítica y, especialmente, su tratamiento y prevención.

La función renal depende, esencialmente, del estado de hidratación y perfusión corporal. Algunos de los procesos que sufren los enfermos oncológicos provocan una reducción en la ingesta de líquidos (mucositis, disfagia), o bien un incremento en las pérdidas (emesis, diarreas, hemorragias). En ocasiones disminuye la perfusión renal por un estado de shock, o se produce un secuestro de fluídos (insuficiencia cardíaca congestiva, edemas, ascitis). Otras veces se compromete la función por el depósito de elementos propios del organismo (hipercalcemia, proteínas de Bence Jones), o por infiltración u obstrucción tumoral de las vías urinarias. Por último, y en especial, el riñón puede verse afectado por la acción directa de los medicamentos.

Muchos citostáticos y sus metabolitos activos se excretan total o parcialmente por vía renal y pueden afectar, según el producto de que se trate, a diferentes estructuras: el glomérulo, el túbulo proximal o distal, el intersticio e incluso la microvascularización del riñón. De la misma forma, algunos medicamentos o sus metabolitos pueden provocar complicaciones a nivel de las vías urinarias, fundamentalmente en la vejiga, porque es allí donde permanecen durante más tiempo en contacto con el urotelio.

TOXICIDAD RENAL DE LOS CITOSTÁTICOS

Cisplatino

El cisplatino es uno de los fármacos antineoplásicos más usados, que tiene como inconveniente una marcada nefrotoxicidad. Se excreta por vía renal en →90%, provocando un daño directo en el epitelio tubular proximal y distal que lleva a una necrosis tubular aguda. El daño tubular aumenta si se administran simultáneamente otros agentes nefrotóxicos (ej: aminoglucósidos, anfotericina B, aciclovir, ciclosporina o contraste yodado).

La nefrotoxicidad del cisplatino se traduce en la elevación de la creatinina sérica y, especialmente, en la pérdida de electrolitos (sodio, magnesio, calcio, fósforo o potasio), que aparecen en un plazo de días a semanas; es una toxicidad acumulativa y dependiente de la dosis, que suele presentarse al superar los 50 mg/m^2 en una administración única. Aproximadamente un 25-35% de los pacientes desarrollan una disfunción renal ligera y reversible tras el primer ciclo pero la incidencia y la severidad se incrementan en ciclos posteriores, pudiendo llegar a ser parcialmente irreversible. La hipomagnesemia es sintomática en cerca del 10% de los pacientes y puede prolongarse por espacio de meses o años. La hiponatremia puede provocar una hipotensión ortostática persistente.

En caso de toxicidad severa, el cisplatino puede causar un fracaso renal agudo que requiera diálisis. Aunque suele recuperarse, es fácil que deje algún grado de disfunción permanente. La hipomagnesemia, la hipopotasemia y la hiponatremia crónicas sintomáticas se tratan con suplementos orales de magnesio, potasio y sodio; en algunos casos con hipomagnesemia refractaria puede ser útil el uso de amiloride, diurético ahorrador de potasio que disminuye la pérdida tubular de magnesio.

Para prevenir o minimizar el daño renal lo habitual es recurrir a la hidratación forzada, que favorece la diuresis y reduce la concentración del cisplatino en el filtrado glomerular. Se debe garantizar una diuresis mínima de 100 mL/h desde 2 horas antes hasta, al menos, 6 horas después del cisplatino.

Se aconseja administrar suero salino (a razón de 250 mL/h como mínimo) antes y después del citostático, porque la presencia de cloro reduce la hidrólisis de cisplatino en el túbulo y se suma al efecto protector de la hidratación. Lo mejor es infundir, además, el cisplatino diluído en 250 mL de suero salino hipertónico (3%), más rico en iones cloro, aunque el suero salino normal (0,9%) puede bastar. Además de la hidratación, se puede forzar la diuresis con furosemida o manitol. Algunos autores recomiendan evitar el uso sistemático de la furosemida, por su potencial ototóxico y porque en estudios sobre animales parece incrementar el riesgo de nefrotoxicidad. La administración de suplementos de magnesio junto con el cisplatino reduce la hipomagnesemia, aunque no la elimina.

La mejor forma de evitar complicaciones es comprobar la normalidad de la función renal antes del inicio del tratamiento. La medida más exacta la ofrece el aclaramiento de creatinina, que en la práctica se calcula casi siempre mediante las fórmulas de Cockroft y Gault o MDRD. Se considera seguro un aclaramiento de más de 50 mL/min, aunque en personas de edad superior a 70 años se aconseja un mínimo de 70 mL/min [1]. Como control evolutivo de la función renal a lo largo del tratamiento basta con determinar sistemáticamente la creatinina sérica antes de cada ciclo, vigilando que no haya incrementos por encima de 0,4 mg/dL o calculando siempre el aclaramiento de creatinina.

CARBOPLATINO

El carboplatino es un análogo estructural del cisplatino, cuya menor nefrotoxicidad hace innecesaria la hidratación forzada y permite administrarlo con mayor seguridad en los pacientes que tienen una función renal comprometida. Aún así, el carboplatino puede resultar nefrotóxico cuando existe un daño renal subyacente secundario a la administración previa de cisplatino. También existe riesgo de nefrotoxicidad si se asocia a fármacos nefrotóxicos.

En los raros casos en que se presenta, la insuficiencia renal aguda por carboplatino es similar a la del cisplatino, pudiendo llegar a requerir diálisis y, aunque suele recuperarse, es fácil que deje algún grado de disfunción permanente.

La mejor forma de evitar contratiempos es ajustar la dosis de carboplatino a la función renal; aunque el método más empleado para calcular las dosis terapéuticas es del área bajo la curva (ej: fórmula de Calvert, basada en la tasa de filtración glomerular), las recomendaciones de ajuste de dosis por insuficiencia renal toman como referencia la superficie corporal [2].

METOTREXATO

Tanto el metotrexato como su metabolito activo (7-OH metotrexato) son eliminados en un 80-90% por filtración a nivel del glomérulo y por secreción activa en el túbulo renal durante las primeras 24 horas. Ambos fármacos se eliminan en su forma ionizada, soluble; si aumenta su concentración en la orina y, especialmente, si el pH de ésta se acidifica, ambos productos se vuelven menos solubles y pueden precipitar causando una extensa necrosis tubular y una marcada reducción del filtrado glomerular.

La precipitación del metotrexato se observa habitualmente con dosis superiores a 1 g/m^2, aunque puede ocurrir con dosis más bajas si su eliminación se ve reducida por una disfunción renal previa o bien porque se administran simultáneamente fármacos que retrasan el aclaramiento del metotrexato (ej: cisplatino, antiinflamatorios no esteroideos, sulfamidas, salicilatos, ciclosporina, probenecid e incluso penicilinas u omeprazol).

La precipitación del metotrexato provoca una rápida insuficiencia renal que puede llegar, incluso, a la anuria. La insuficiencia renal es casi siempre reversible, apreciándose la elevación de la creatinina durante la primera semana y la posterior normalización en el plazo de 1 a 3 semanas (3). Sin embargo, las consecuencias pueden ser muy graves, incluso letales, al posibilitar la permanencia de dosis altas de metotrexato en el organismo, lo cual incrementa de forma marcada su toxicidad hematológica y mucosa.

Cuando aparece el fallo renal por precipitación, las medidas terapéuticas se deben orientar al lavado de los túbulos empleando diuréticos de asa como la furosemida, pues la alcalinización de la orina resulta poco eficaz en esa situación. Aunque se pueden aplicar medidas como la hemodiálisis, la hemoperfusión con carbón activado o la plasmaféresis, la gran fijación del metotrexato a las proteínas plasmáticas y su amplio volumen de distribución extravascular reducen su eficacia. Lo que parece más útil, pero es difícil de conseguir, es la administración de carboxipeptidasa G2, enzima bacteriano que convierte el metotrexato en metabolitos inactivos.

Para prevenir estos problemas, lo más importante es comprobar la normalidad de la función renal y evitar la administración de fármacos que interaccionen con el metotrexato. La nefrotoxicidad de las dosis altas de metotrexato puede prevenirse aportando una hidratación adecuada que asegure una diuresis superior a 100 mL/hora y alcalinizando la orina con bicarbonato sódico para mantener el pH siempre por encima de 7. Para dosis de metotrexato superiores a 1 g/m^2 se aconseja hidratar con 2,5-3,5 litros/m^2/día,

iniciados al menos 6 horas antes y mantenidos hasta 24-48 horas después de la infusión del fármaco. Además, en estos casos es imprescindible determinar diariamente la creatinina y los iones séricos; si la creatinina obtenida a las 20-24 horas del inicio del metotrexato se ha incrementado en más del 50% con respecto a la basal, se aumenta el leucovorin a 100 mg/m^2 cada 6 horas hasta que los niveles de metotrexato sean menores de 5 x 10-8 M (otras denominaciones son 5 x 10(-8) mol/L o bien 0,05 micromolar). Los niveles séricos de metotrexato deben determinarse también si el fármaco se administra a pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <60 mL/min).

IFOSFAMIDA

La ifosfamida es un análogo sintético de la ciclofosfamida, con la cual comparte dos metabolitos potencialmente tóxicos. Uno es la acroleína, responsable de la toxicidad vesical de ambos citostáticos y el otro es el cloroacetaldehído, tóxico para el riñón y mucho más abundante en el caso de la ifosfamida, lo cual explica el mayor potencial de nefrotoxicidad de esta última. El cloroacetaldehído ejerce su efecto tóxico directamente sobre el túbulo renal, alcanzando una repercusión clínica en el 5-30% de los casos, predominantemente en niños. La nefrotoxicidad de la ifosfamida depende tanto de la dosis unitaria administrada como de la dosis total acumulada, apareciendo a partir de los 100 g/m^2 [4]. Otros factores que influyen en su toxicidad son la existencia de una patología renal de base, el antecedente de una nefrectomía contralateral reciente, una irradiación renal previa o un tratamiento previo con cisplatino.

Las alteraciones analíticas relacionadas con la función tubular renal son prácticamente constantes con las dosis altas de ifosfamida, aunque suelen recuperarse después de cada ciclo de tratamiento y rara vez presentan expresión clínica. Los análisis pueden evidenciar glucosuria o aminoaciduria renal, fosfaturia e hipofosfatemia, hipopotasemia y acidosis metabólica hiperclorémica, a los que puede asociarse un ligero aumento de la creatinina. Se han descrito casos de hiponatremia por secreción inadecuada de hormona antidiurética. En caso de toxicidad severa por asociación con otro agente nefrotóxico, como el cisplatino, puede aparecer una necrosis tubular aguda.

Se han dado casos de daño permanente, expresado clínicamente un tiempo después de completar el tratamiento con ifosfamida y que se manifiesta con cuadros de hipofosfatemia crónica con raquitismo en niños e, incluso, de insuficiencia renal crónica que requiere diálisis.

En caso de aparecer una insuficiencia renal aguda se aplica el tratamiento de soporte habitual, asociando diálisis si es preciso. Los casos con déficits crónicos asociados a la tubulopatía requieren un tratamiento sustitutivo con aporte oral de electrolitos.

Las dos estrategias eficaces para prevenir o minimizar la toxicidad renal de la ifosfamida son fraccionar las dosis en varios días y asegurar una adecuada hidratación. Durante la administración de ifosfamida a dosis altas se recomienda efectuar determinaciones plasmáticas diarias de creatinina, sodio, potasio, cloro, magnesio y CO2, además de un sedimento y una bioquímica automatizada de orina. A diferencia de lo que ocurre con la toxicidad vesical, el mesna no previene la toxicidad renal de la ifosfamida [5].

CICLOFOSFAMIDA

La ciclofosfamida tiene una estructura análoga a la ifosfamida, con vías metabólicas y de eliminación equivalentes pero causa muy poca nefrotoxicidad, la cual no se manifiesta, generalmente, hasta que se superan unas dosis unitarias superiores a los 50 mg/kg de peso. En tales casos puede aparecer una hiponatremia transitoria, que se atribuye tanto a un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética como a un aumento del efecto de dicha hormona, reduciendo la capacidad excretora de agua del riñón [6].

La hiponatremia se presenta de forma aguda y se resuelve a las 24 horas de interrumpir el fármaco. El problema puede revestir mayor gravedad si se aporta una hidratación abundante por vía oral para prevenir la cistitis hemorrágica; si coinciden un incremento de la acción de la hormona antidiurética y un sobreaporte de agua puede ocurrir que la hiponatremia sea severa, incluso fatal. El riesgo puede minimizarse empleando suero salino isotónico para la hidratación, en lugar del agua por vía oral.

MITOMICINA C

La mitomicina C es un antibiótico citostático de metabolismo hepático, que se excreta en menos de un 10% por vía renal. A pesar de ello, es capaz de provocar una complicación renal potencialmente fatal: el síndrome hemolítico urémico. Aparece en un 6% de los casos y consiste en una insuficiencia renal progresiva, asociada a una anemia hemolítica microangiopática, cuyo origen se atribuye a una agresión directa del fármaco sobre el endotelio vascular y que tiene relación con la dosis total acumulada del fármaco.

Clínicamente, se presenta en forma de fallo renal lentamente progresivo y difícil de controlar que aparece tras varios meses de tratamiento con el fármaco, porque el riesgo de aparición del síndrome se relaciona con la dosis total acumulada de mitomicina C.

El síndrome hemolítico urémico suele manifestarse por una elevación progresiva de la creatinina, que aparece a menudo meses después de completar el tratamiento. A veces se acompaña de una anemia hemolítica microangiopática que puede debutar de forma abrupta unas semanas antes del fallo renal y de una púrpura trombótica trombocitopénica. La evolución es incierta, pudiendo oscilar entre la recuperación -dejando una ligera insuficiencia renal residual- y la muerte por complicaciones neurológicas, respiratorias, cardiocirculatorias o hematológicas.

Las únicas estrategias que se han mostrado útiles, aunque no siempre, son la plasmaféresis o la inmunoadsorción del suero en una columna de proteína A estafilocócica.

Dado que la aparición del síndrome es difícil de predecir y suele ser tardía, la única medida aconsejable es no sobrepasar una dosis total acumulada del fármaco de 50 mg/m^2 [7].

Nitrosoureas

Las nitrosoureas como la carmustina (BCNU), la lomustina (CCNU) o la semustina (metil-CCNU) pueden causar toxicidad renal hasta en el 7% de los casos. Aunque la patogenia es desconocida,

existe una relación directa con las dosis totales acumuladas, siendo algo más frecuente en el caso de la semustina. Morfológicamente, se presenta como una nefritis intersticial con glomeruloesclerosis y clínicamente se expresa como una elevación progresiva de la creatinina, que puede llegar a precisar diálisis, sin evidencia de daño tubular. La clínica puede aparecer tardíamente, incluso meses o años después de completar el tratamiento. Para prevenir la nefrotoxicidad de estas nitrosoureas se recomienda no superar los 1.000-1.200 mg/m^2 de dosis acumulada de cualquiera de ellas [8].

La estreptozocina es otra nitrosourea, empleada en el tratamiento de diversos tumores neuroendocrinos, que presenta una nefrotoxicidad superior a las demás, afectando al 65% de los casos tratados. La lesión se produce a nivel tubular, por un mecanismo desconocido e, histológicamente, se aprecia una atrofia tubular con nefritis túbulointersticial. La clínica puede aparecer durante el tratamiento, debutando con una proteinuria de variable intensidad (en el 50% de los casos), a la que se pueden asociar una acidosis tubular renal o un síndrome de Fanconi y también una elevación de la creatinina (26%). En la fase inicial de la nefrotoxicidad, los cambios son reversibles si se interrumpe el citostático. Sin embargo, la manifestación de la toxicidad puede ser tardía, incluso años después, e irreversible, habiéndose descrito hasta un 11% de los casos de insuficiencia renal fatal.

No existe consenso acerca de las medidas preventivas, que van desde limitar la dosis de estreptozocina a menos de1,5 g/m^2 por semana hasta forzar la diuresis, infundiendo 4 litros de suero salino al 0,9% en dos horas, durante su administración [9]. De todos modos, la práctica más recomendable es realizar controles periódicos de sangre y orina para detectar la aparición de proteinuria o una reducción en el aclaramiento de creatinina que suelen preceder a la elevación de creatinina en sangre, con el fin de detectar precozmente la aparición de la nefrotoxicidad.

OTROS CITOSTÁTICOS RELACIONADOS CON TOXICIDAD RENAL

Oxaliplatino: Aunque este fármaco carece de nefrotoxicidad directa, se han descrito algunos casos de necrosis tubular aguda en el contexto de una hemólisis intravascular, de tipo autoinmune, en pacientes que estaban siendo tratados con él [10].

Gemcitabina: Se han descrito casos de síndrome hemolítico urémico asociado a una anemia microangiopática. Parece ser que el tratamiento previo con mitomicina C es un factor de riesgo [11].

Pemetrexed: Se han descrito casos de diabetes insípida nefrogénica y fallo renal agudo en pacientes tratados con él.

Además de la toxicidad renal relacionada con citostáticos a título individual, existen algunas combinaciones que pueden comportar la aparición de efectos secundarios graves a nivel renal; así, la combinación de cisplatino con bleomicina puede provocar un síndrome hemolítico urémico similar al de la mitomicina C y también lo pueden hacer las dosis intensivas de quimioterapia empleadas en el condicionamiento de los transplantes de médula ósea.

TOXICIDAD RENAL DE LOS AGENTES BIOLÓGICOS Y TERAPIAS DIRIGIDAS

Fuera del espectro de los fármacos citostáticos, existen algunos agentes antitumorales que pueden provocar también fenómenos de toxicidad renal. Son de diferentes tipos, desde citocinas hasta pequeñas moléculas inhibidoras de tirosin kinasas o bloqueadoras de ligandos extracelulares, pasando por anticuerpos monoclonales.

CITOCINAS

La interleukina-2 puede provocar insuficiencia renal por efecto tóxico directo sobre el riñón y por falta de perfusión debida al síndrome de extravasación capilar. La toxicidad renal es, generalmente, reversible tras interrumpir el tratamiento y aportar suero salino y vasopresores [12].
El interferón alfa puede ser una causa ocasional de proteinuria, incluso masiva, acompañada de insuficiencia renal y con escasa traducción histológica.

ANTICUERPOS ANTI-EGFR

Los dos anticuerpos anti-EGFR actualmente disponibles disminuyen la reabsorción del magnesio a nivel del asa de Henle, provocando hipomagnesemia con frecuencia: cetuximab (22%) y panitumumab (39%, con un 4% de casos de grado 3-4 que precisa suplementos orales o intravenosos). La hipomagnesemia se resuelve al interrumpir el tratamiento, pero es conveniente controlar periódicamente los niveles de magnesio en estos pacientes y hay que sospecharla en aquellos que desarrollen debilidad muscular durante el tratamiento.

AGENTES ANTIANGIOGÉNICOS

Tanto los agentes que bloquean los ligandos del VEGF (bevacizumab, aflibercept) como los inhibidores de tirosin kinasas que bloquean el dominio intracelular del VEGFR (sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, vandetanib) provocan una proteinuria, generalmente asintomática aunque, en ocasiones, llega a producir un síndrome nefrótico. Se desconoce la patogenia dicha proteinuria que, en todo caso, es más frecuente si existe una patología renal previa [13].

En la práctica, se recomienda que en los pacientes tratados con bevacizumab se monitorice de forma mensual la proteinuria en orina de 24 horas; ante un aumento progresivo de la misma es necesaria la reducción de la dosis de tratamiento y, si la cantidad de proteínas en orina es mayor a 2 g/24 horas, se recomienda su interrupción.

IMATINIB

Se han descrito casos de necrosis tubular aguda y de trombosis microangiopática, especialmente cuando se usan dosis de 800 mg/d.

TRASTUZUMAB

En los estudios de postcomercialización se han descrito algunos casos de glomerulopatía con síndrome nefrótico, descubiertos tras un intervalo de entre 4 y 18 meses después de haberse iniciado el tratamiento.

Los síntomas de cistitis se acompañan de microhematuria en el 7-53% de los casos, con hematuria macroscópica en el 0,6%-15% de los casos. Generalmente, se presentan poco tiempo después de la administración aunque, a veces, aparece años más tarde. La administración prolongada de oxazafosforinas puede provocar fibrosis o hemorragias crónicas e, incluso, se han descrito carcinomas transicionales de vejiga en hasta el 5,5% de pacientes tratados crónicamente con ciclofosfamida oral por enfermedades reumáticas.

El tratamiento de la cistitis hemorrágica aguda instaurada es sintomático, con hidratación, analgesia y antiespasmódicos; aunque la cistitis suele mejorar espontáneamente varios días después de la interrupción del fármaco, en algún caso puede durar meses. En casos graves se han llegado a aplicar medidas inusuales como la irrigación continua, la instilación vesical de nitrato de plata o de formol, la embolización, la derivación urinaria e, incluso, la cistectomía.

La mejor estrategia es la prevención, que para ambos fármacos se realiza aportando una hidratación suficiente y asociando mesna, antídoto específico que se fija a la acroleína en la orina, inactivándola. Habitualmente, se administra por vía intravenosa en una dosis equivalente al 60% de la dosis de ifosfamida o ciclofosfamida, repartida en tres fracciones iguales, la primera antes de la quimioterapia y luego a las 4 y 8 horas de la misma. La ASCO recomienda administrar un bolus intravenoso de mesna equivalente al 20% de la dosis de ifosfamida junto con ella, seguido de dos dosis orales equivalentes al 40% de la dosis diaria de ifosfamida o ciclofosfamida y administradas, respectivamente, a las 2 y 6 horas de la quimioterapia [15].
Es importante que la primera dosis sea intravenosa, pero parece que con la vía oral posterior se consigue una eliminación más constante y duradera del mesna en la orina.

Ocasionalmente, el tratamiento sistémico prolongado con busulfán puede provocar cistitis hemorrágicas. También lo hacen, a veces, las instilaciones intravesicales de adriamicina, mitomicina C o tiotepa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hargis JB, Anderson JR, Propert KJ, Green MR, Van Echo DA, Weiss RB. Predicting genitourinary toxicity in patients receiving cisplatin-based combination chemotherapy: a Cancer and Leukemia
2. Group B study. Cancer Chemother Pharmacol 1992; 30: 291.
McEvoy GK, ed. AHFS 2000 Drug Information. Bethesda, Maryland: American Society of Health-System Pharmacists Inc, 2000.
3. Abelson, HT, Fosburg, MT, Beardsley, P, et al. Methotrexate-induced renal impairment: Clinical studies and rescue from systemic toxicity with high-dose leucovorin and thymidine. J Clin Oncol 1983; 1: 208.
4. Skinner R, Pearson AD, English MW, et al. Risk factors for ifosfamide nephrotoxicity in children. Lancet 1996; 348: 578.
5. Sangster G, Kaye SB, Calman KC, Dalton JF. Failure of 2-mercaptoethane sulphonate sodium (mesna) to protect against ifosfamide nephrotoxicity. Eur J Cancer Clin Oncol 1984; 20: 435.
6. Bressler RB, Huston DP. Water intoxication following moderate dose intravenous cyclophosphamide. Arch Intern Med 1985; 145: 548.
7. Valavaara R, Nordman E. Renal complications of mitomycin C therapy with special reference to the total dose. Cancer 1985; 55: 47-50.
8. Weiss RB, Posada JG Jr, Kramer RA, Boyd MR. Nephrotoxicity of semustine. Cancer Treat Rep 1983; 67: 1105-12.
9. Tobin MV, Warenius HM, Morris AI. Forced diuresis to reduce nephrotoxicity of streptozotocin in the treatment of advanced metastatic insulinoma. Br Med J (Clin Res Ed) 1987; 294: 1128.
10. Ulusakarya A, Misra S, Haydar M, Habert H, et al. Acute renal failure related to oxaliplatin-induced intravascular hemolysis. Med Oncol. 2010;27(4): 1425.
11. Glezerman I, Kris MG, Miller V, et al. Gemcitabine nephrotoxicity and hemolytic uremic syndrome: report of 29 cases from a single institution. Clin Nephrol 2009; 71(2): 130.
12. Belldegrun A, Webb DE, Austin HA 3rd, et al. Effects of interleukin-2 on renal function in patients receiving immunotherapy for advanced cancer. Ann Intern Med 1987; 106: 817.
13. Kelly RJ , Billemont B, Rixe O. Renal toxicity of targeted therapies. Targ Oncol 2009; 4(2): 121-133.
14. Stillwell TJ, Benson RC Jr, DeRemee RA, McDonald TJ, Weiland LH. Cyclophosphamide-induced bladder toxicity in Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum 1988;31: 465.
15. Schuchter LM, Hensley ML, Meropol NJ, et al. 2002 update of recommendations for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2002; 20: 2895.

TOXICIDAD CARDÍACA Y PULMONAR EN LARGOS SUPERVIVIENTES DE CÁNCER.

Dr. Jesús García Mata
Jefe de Servicio. Servicio de Oncología Médica.
Complexo Hospitalario de Ourense (CHOU). Ourense

Dra. Leticia Iglesias Rey
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica.
Complexo Hospitalario de Ourense (CHOU). Ourense

Dr. Miguel A. Alonso Bermejo
F.E.A. Servicio de Oncología Médica.
Complexo Hospitalario de Ourense (CHOU). Ourense

El cáncer es uno de los principales problemas de salud de la sociedad occidental a día de hoy por su incidencia, prevalencia y sobre todo por su mortalidad. Los esfuerzos en la investigación en las últimas décadas han generado como recompensa el aumento de la supervivencia de los pacientes con cáncer en algunos casos y la curación en otros. En la obtención de estos beneficios, además de la cirugía y la radioterapia, entre otras estrategias, ha jugado un papel importante el tratamiento médico con fármacos, entre los que se encuentra la quimioterapia. Estos tratamientos no están exentos de efectos secundarios, o toxicidad, que en ocasiones puede ser crónica y convertirse en un problema de salud para los pacientes una vez que están curados. La cardiotoxicidad y neumotoxicidad en los largos supervivientes, son dos de las principales toxicidades producidas por las terapias frente al cáncer.

CARDIOTOXICIDAD

Los tratamientos antineoplásicos pueden producir toxicidad sobre múltiples órganos y tejidos, apareciendo en la mayoría de las ocasiones en aquellos con células de rápido recambio (mucosas, cuero cabelludo...) siendo, en estos casos, casi siempre reversibles. El miocardio está formado por células de capacidad limitada para su regeneración, lo que hace al corazón más susceptible a una toxicidad permanente. Entendemos como cardiotoxicidad tardía en largos supervivientes aquella que aparece o se mantiene tras dos años de la finalización del tratamiento[1].

Puede aparecer tras el uso de diferentes tratamientos, como son:

A) Antraciclinas (Daunorrubicina, Doxorrubicina, Epirrubicina e Idarrubicina):
Son las drogas que más frecuentemente producen daño sobre el corazón, como se desprende de un metanálisis publicado en 2010[2] en el que el riesgo de desarrollo de cardiotoxicidad era 5,43 veces mayor en los pacientes tratados con ellas. Esto hace que sea necesario confirmar una correcta función cardíaca antes de su administración mediante ecografía cardíaca o ventriculografía isotópica (MUGA). Se utilizan en multitud de neoplasias dentro de esquemas de primera elección, como en cáncer de mama (esquemas tipo FAC, FEC, AT, AC, TAC...), sarcomas de partes blandas (VAC, AI...), linfomas no Hodgkin (CHOP...) o enfermedad de Hodgkin (ABVD, BEACOPP...). La toxicidad cardíaca por antraciclinas puede ser de presentación aguda, subaguda

o bien tardía, pudiendo esta última afectar a los largos supervivientes. La toxicidad tardía puede aparecer durante el periodo variable entre un año y 10 a 30 años después del uso de los fármacos. Existen varias estrategias para intentar disminuir el desarrollo de cardiotoxicidad relacionada con las antraciclinas, como son el uso de antraciclinas liposomales (menos cardiotóxicas; OR 0,18, 95% CI 0,08 - 0,38 en el metanálisis), el uso de IECAS y beta-bloqueantes o el uso del dexrazoxano, un análogo del EDTA (ácido etildiaminotetracético) quelante del hierro y capaz de reducir la cardiotoxicidad por antraciclinas[3], aunque su uso no está muy expandido ya que no está claro que preserve la función del ventrículo izquierdo a largo plazo y, por otro lado, hay dudas acerca de si podría favorecer el desarrollo de segundas neoplasias[4]. En cualquier caso son necesarios más estudios.

El mecanismo por el que las antraciclinas producen cardiotoxicidad no es bien conocido. Podrían estar implicados la formación de radicales libres de oxígeno y un daño mitocondrial (daño subcelular) que disminuirían la producción de energía necesaria para la relajación del miocardio, produciendo así disfunción diastólica[5,6].

La miocardiopatía como manifestación de la cardiotoxicidad crónica es el efecto dosis limitante de las antraciclinas, y su aparición es dosis dependiente[7]. La incidencia del daño miocárdico irreversible aumenta cuando la dosis acumulada supera los 450 - 550 mg/m2 en el caso de la adriamicina, los 700 - 900 mg/m2 en el caso de la epirrubicina, 550 mg/m2 (300mg/m2 en niños) en el caso de la daunorrubicina, 150 mg/m2 en el caso de la idarrubicina y 140 mg/m2 en el caso del mitoxantrone (antraquinona), pero la toxicidad puede aparecer incluso con dosis menores.

Existen una serie de factores de riesgo para el desarrollo de cardiotoxicidad con la administración de antraciclinas[8], algunos de ellos son: enfermedad cardíaca previa, hipertensión arterial, combinación con otros antineoplásicos, combinación con radioterapia, edad avanzada o edad infantil y por supuesto la dosis acumulada.

La miocardiopatía producida por antraciclinas puede ser inicialmente asintomática o subclínica para después evolucionar a un deterioro de la función ventricular[9] con disfunción diastólica, disfunción sistólica y finalmente insuficiencia cardíaca congestiva por miocardiopatía dilatada. Además pueden aparecer arritmias asociadas.

Durante el seguimiento pueden ser de utilidad la anamnesis, la radiografía de tórax, el electrocardiograma y la ecografía cardíaca con el objetivo de garantizar una adecuada función cardíaca de los largos supervivientes e instaurar tratamiento en caso de que fuera necesario.

El tratamiento no suele diferir mucho de la insuficiencia cardíaca por miocardiopatía de otras causas. Se utilizarán beta-bloqueantes, diuréticos a dosis bajas y calcio-antagonistas en caso de disfunción diastólica. Si aparece disfunción sistólica, se utilizarán diuréticos, IECA, beta-bloqueantes y digitálicos, pudiéndose incluso plantear el trasplante cardíaco en casos seleccionados.

B) Platinos (cisplatino, carboplatino, oxaliplatino):
Aunque no produzcan cardiotoxicidad directamente, son varios los estudios que muestran un aumento en la incidencia de algunos factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares, como son la hipercolesterolemia, con aumento del LDL y el sobrepeso en pacientes tratados con regímenes basados en sales de platinos para tumores germinales[10,11].

C) Ciclofosfamida:
Es un agente alquilante que puede causar disfunción ventricular aguda en un rango del 7-28% de los pacientes en los días 1 a 10 después de su administración, lo que da lugar a arritmias, desórdenes de la conducción eléctrica, ICC aguda, miocarditis e incluso taponamientos cardiacos[12].

D) Taxanos (docetaxel, paclitaxel)
Su toxicidad no está relacionada con la dosis. La incidencia de insuficiencia cardiaca debida a estos fármacos varía entre 2,3-8%[13]. Los pacientes también pueden presentar alteraciones de la conducción eléctrica, e hipotensión.

E) Radioterapia:
La radioterapia ha contribuido a la curación de diversos tumores que se originan en la región del tórax, como el cáncer de mama, el cáncer de pulmón, o la enfermedad de Hodgkin.Pero el tratamiento ionizante puede producir daño sobre el corazón, siendo capaz de afectar al pericardio, al miocardio, a las válvulas cardíacas, a las arterias coronarias o al sistema de conducción en los largos supervivientes apareciendo, en algunos casos años e incluso décadas después de finalizar el tratamiento[14]. La mayor parte de los datos disponibles se han extraído de estudios realizados en pacientes con cáncer de mama y enfermedad de Hodgkin.

Se piensa que la radioterapia, actuando sobre los vasos sanguíneos, el miocardio y el pericardio condiciona la aparición de fibrosis que, posteriormente, se va a traducir en alteraciones en la función de estas estructuras. La aparición de fibrosis en el miocardio puede desencadenar una cardiopatía restrictiva, dando lugar a una disfunción diastólica y no sistólica como en el caso de las antraciclinas.
Se conocen algunos factores de riesgo para el desarrollo de cardiotoxicidad por radioterapia, como son la dosis total recibida, la dosis por fracción, el volumen irradiado del corazón, la combinación con otros agentes cardiotóxicos o la presencia de cardiopatía previa (o factores de riesgo cardiovascular como el tabaquismo, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus las dislipemias...).

Con las técnicas modernas de radioterapia se ha conseguido disminuir la toxicidad cardíaca, especialmente en aquellos casos en los que se esta administra sobre el hemitórax izquierdo.

Del análisis de datos de mortalidad por causa cardíaca en pacientes tratadas de cáncer de mama en la década de los 70 y principios de los 80 se deduce que existía mayor daño cardíaco cuando se irradiaba la mama izquierda que cuando se irradiaba la mama derecha y que esta diferencia se hacía mayor transcurridos de 15 años tras el fin del tratamiento. Para las pacientes tratadas desde principios de los 80 en adelante se encuentran menos diferencias y menor toxicidad, tal vez por mejora en las técnicas de radioterapia o tal vez por un tiempo de seguimiento insuficiente[15].

En cuanto a la aparición de cardiopatía isquémica, era significativamente más frecuente en las pacientes que recibían radioterapia en el lado izquierdo y en aquellas en las que se incluía el territorio ganglionar de la mamaria interna, especialmente en las hipertensas.

D) Trastuzumab:
Tras la realización de ensayos clínicos con trastuzumab en el tratamiento del cáncer de mama (aprobado por la FDA en 1998 para el tratamiento de la enfermedad metastásica y en 2006 para el

tratamiento adyuvante) se sabe que este anticuerpo monoclonal puede producir cardiotoxicidad que suele ser asintomática, con un descenso en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo o menos frecuentemente producir clínica de insuficiencia cardíaca congestiva[16]. Su administración en combinación con antraciclinas no se recomienda, por el alto riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva (grado III/IV NYHA) que supone y existe, que puede llegar hasta el 16%, por lo que se suele utilizar en esquemas secuenciales. La combinación con otros fármacos como los taxanos no incrementa significativamente los episodios de insuficiencia cardíaca congestiva[17]. El hecho de que esta toxicidad sea reversible en la mayoría de los casos, incluso tras la reanudación del fármaco, y que no dependa de la dosis acumulada hace pensar que será bastante poco frecuente la toxicidad tardía en largos supervivientes. En cualquier caso será necesario esperar a tener mayor tiempo de seguimiento de los estudios. Se recomiendan controles periódicos con ecografía cardíaca durante el tratamiento y puede ser de utilidad en el seguimiento posterior.

NEUMOTOXICIDAD

En los pacientes expuestos a los tratamientos antineoplásicos los pulmones también se pueden ver afectados por la toxicidad, aunque cabe señalar que ésta suele presentarse de manera aguda más que de forma crónica o tardía, en cualquier caso, conviene conocer algunos de estos tratamientos que pueden resultar dañinos para nuestros pacientes en el futuro.

A) Bleomicina:

La bleomicina es el fármaco que más frecuentemente produce toxicidad pulmonar en largos supervivientes de cáncer. Se utiliza en esquemas para tumores germinales (BEP) y enfermedad de Hodgkin (ABVD, BEACOPP...), entre otros. La forma más común de toxicidad pulmonar producida por bleomicina es la neumonitis, que puede evolucionar hacia una fibrosis pulmonar.

Existen varios factores de riesgo para el desarrollo de neumonitis por bleomicina, como son la edad (> 40 años), el tabaco, la insuficiencia renal (Filtrado glomerular < 80 ml/min), la concomitancia con radioterapia sobre el tórax, la administración de oxígeno y la dosis total de bleomicina (> 300 UI), por ello se recomeienda no alcanzar las 400 UI[18].

La incidencia de esta neumonitis por bleomicina es muy variable, en función de los criterios que se utilicen para su diagnóstico (clínicos y/o radiológicos), la población estudiada y los esquemas de quimioterapia (en la mayoría de los casos, poliquimioterapia) y en algunos casos puede llegar hasta el 46%, con una mortalidad en torno a un 14% de los pacientes que desarrollan la neumonitis y un 3% del total de los pacientes tratados con bleomicina.

El daño pulmonar producido por bleomicina parece iniciarse durante el tratamiento, y está mediado por mecanismos inmunes, con producción de citocinas y radicales libres de oxígeno que estimulan el desarrollo de fibroblastos y el depósito de colágeno en el parénquima pulmonar, lo cual se traduce en una neumonitis que puede evolucionar hacia una fibrosis pulmonar[19].

La clínica puede variar en función del grado de afectación pulmonar. Suele comenzar con tos seca, fiebre y disnea progresiva que puede hacerse de reposo, con aparición de taquipnea con aumento del trabajo respiratorio y cianosis.

En los estudios radiológicos se suele encontrar un patrón retículonodular o intersticial en ambas bases pulmonares, aunque puede ser unilateral.

Para el diagnóstico diferencial se deben considerar la neumonía infecciosa, la linfangitis carcinomatosa, las metástasis pulmonares y la fibrosis pulmonar de otra etiología. Suele ser un diagnóstico de exclusión.

La realización de una broncoscopia con biopsia transbronquial puede ser de ayuda, aunque no definitiva. El estudio histológico suele mostrar cambios inflamatorios. También es necesaria la realización de estudios microbiológicos.

Las pruebas de función respiratoria tienen utilidad para el diagnóstico y seguimiento, pero puede no haber correlación entre la afectación clínica y las alteraciones en las pruebas. Se suele detectar disminución de la capacidad vital, la capacidad pulmonar total y la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO), siendo este último el primer parámetro que se altera en el desarrollo de la neumonitis.

El punto más importante en la prevención de la neumotoxicidad por bleomicina consiste en no sobrepasar las dosis máximas recomendadas. Una vez que aparece la neumonitis se realiza tratamiento con corticoides a dosis altas. En caso de que sea necesaria la oxígenoterapia, se administrará a flujos bajos, buscando una saturación de oxígeno en sangre entre el 89 - 92%. En casos más avanzados de fibrosis pulmonar en pacientes curados de un cáncer se podría plantear el trasplante pulmonar.

B) Radioterapia:
La irradiación utilizada para el tratamiento de tumores en el tórax puede producir cuadros de neumonitis en un 5-20% de los pacientes, y su incidencia es más alta cuando la radioterapia se administra para el tratamiento de neoplasias de pulmón, que cuando se utiliza en la adyuvancia del cáncer de mama (< 10%)[20]. Estos cuadros de neumonitis pueden evolucionar hacia una fibrosis pulmonar después de meses o incluso años.

La aparición de toxicidad pulmonar depende de la técnica de irradiación, del volumen pulmonar irradiado, de la dosis total o de la administración simultánea de quimioterapia.

La radioterapia, al igual que la bleomicina, desencadena una serie de mecanismos inflamatorios con liberación de citocinas y activación de fibroblastos que puede terminar en el desarrollo de una fibrosis pulmonar.
La clínica es similar a la de la fibrosis por bleomicina, o de otra etiología, con tos seca y disnea. En los estudios radiológicos se encontrarán patrones similares, pero que en este caso se limitarán a los campos de irradiación. El tratamiento también se basará en la administración de oxigenoterapia y corticoides, siendo éstos de menor utilidad cuando la fibrosis está establecida.

C) Otros agentes:
Otros fármacos como el BCNU (Carmustina) o el Busulfán, utilizados en regímenes de acondicionamiento e inducción para la realización de trasplantes de médula ósea pueden producir neumonitis intersticial hasta en un 26 - 34% de los casos. El tratamiento también se basa en la administración de corticoides.

CONCLUSIÓN

Con los logros alcanzados en el tratamiento del cáncer, tal vez ha llegado la hora de mirar hacia el futuro y empezar a pensar en sus supervivientes, pues se estima que en España, habrá más de dos millones de personas curadas de cáncer en el año 2015 y seguramente serán necesarios programas de seguimiento para ellos. No se debe descuidar la investigación en nuevos tratamientos para seguir optimizando la terapia anticancerosa, buscando mayores tasas de curaciones, con fármacos que tengan la menor toxicidad posible y, por supuesto, una mayor colaboración entre las especialidades médicas repercutirá una mejor atención al paciente así como en el rápido desarrollo de la investigación en este campo de la medicina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL et al. Cardiotoxicity of Cancer Therapy. J Clin Oncol. 2005 Oct 20;23(30):7685-96.
2. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMC Cancer. 2010 Jun 29;10:337.
3. Lipshultz SE, Scully RE, Lipsitz SR et al. Assessment of dexrazoxane as a caridioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a prospective, randomised, multicentre trial. Lancet Oncol. 2010 Oct;11(10):950-61.
4. Tebbi CK, London Wb, Friedman D et al. Dexrazosane-Associated Risk for Acute Myeloid Leukemia/ Myelodysplastic Syndrome and Other Secudary Malignancies in Pediatric Hodkin's Disease. J Clin Oncol. 2007 Feb 10;25(5):493-500.
5. D'Ortencio A y Navigante A. Insuficiencia cardíaca relacionada a quimioterapia. Nuevo enfoque. Insuficiencia Cardíaca. 2006;1(1):28-32.
6. Gianni L, Herman EH, Lispshultz SE et al. Anthracycline Cardiotoxicity: From Bench to Bedside. J Clin Oncol. 2008 Aug 1;26(22):3777-84.
7. Nysom K, Holm K, Lipsitz SR et al. Relationship Between Cumulative Anthracycline Dose and Late Cardiotoxicity in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol. 1998 Feb;16(2):545-50.
Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS et al. Congestive Heart Failure in Older Women Treated With Adjuvant
8. Anthracycline Chemotherapy for Breast Cancer. J Clin Oncol. 2007 Sep 1;25(25):3808-15.
9. Carver JR, Shapiro CL, Ng A, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Evidence Review on the Ongoing Care of Adult Cancer Survivors: Cardiac and Pulmonary Late Effects. J Clin Oncol. 2007 Sep 1;25(25):3991-4008.
10. Gietema JA, Sleijfer DT, Willemse PH et al. Long-term follow-up of cardiovascular risk factors in patients given chemotherapy for disseminated nonseminomatous testicular cancer. Ann Intern Med. 1992 May 1;116(9):709-15.
11. Meinardi MT, Gietema JA, van der Graaf WT et al. Cardiovascular Morbidity in Long - Term Survivors of Metastatic Testicular Cancer. J Clin Oncol. 2000 Apr;18(8):1725-32.
12. Goldberg MA, Antin JH, Guinan EC, Rappeport JM. Cyclophosphamide cardiotoxicity: an analysis as a risk factor. Blood 1986;68: 1114-8
13. Yeh ET, Bickford CL, Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis and management. J Am COll Cardiol 2009;53:2231-47
14. Harris EE, Correa C, Hwang WT et al. Late Cardiac Mortality and Morbidity in Early-Stage Breast Cancer Patients After Breast-Conservation Treatment. J Clin Oncol. 2006 Sep 1;24(25):4100-6.
15. Darby SC, McGale P, Taylor CW et al. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. Lancet Oncol. 2005 Aug;6(8):557-65.
16. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R et al. Trastuzumab-Induced Cardiotoxicity: Clinical and Prognostic Implications of Troponin I Elevation. J Clin Oncol. 2010 Sep 1;28(25):3910-6.
17. Telli ML, Hunt SA, Carlson RW et al. Trastuzumab-Related Cardiotoxicity: Calling Into Question the Concept of Reversibility. J Clin Oncol. 2007 Aug 10;25(23):3525-33.
18. O'Sullivan JM, Huddart RA, Norman AR et al. Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patiens with germ-cell tumors. Ann Oncol. 2003 Jan; 14(1):91-6.
19. Sleijfer S. Bleomycin-induced pneumonitis. Chest. 2001 Aug;120(2):617-24.
20. Montero A, Hervás A, Morera R y cols. Control de síntomas crónicos. Efectos secundarios del tratamiento con Radioterapia y Quimioterapia. Oncología 2005;28(3):147-156.

DISFUNCIÓN GONADAL Y VIDA SEXUAL EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

Dr. Pedro Pérez Segura
F.E.A. Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid

Dr. John Hayler Reyes Díaz.
M.I.R. IV. Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud la "sexualidad" es un aspecto central del ser humano, presente a lo largo de su vida. Abarca al sexo, las identidades y los roles de género, el erotismo, el placer, la intimidad, la reproducción y la orientación sexual. Se vive y se expresa a través de pensamientos, fantasías, deseos, creencias, actitudes, valores, conductas, prácticas, papeles y relaciones interpersonales. La sexualidad puede incluir todas estas dimensiones; no obstante, no todas ellas se viven o se expresan siempre, pues está influida por la interacción de factores biológicos, psicológicos, sociales, económicos, políticos, culturales, éticos, legales, históricos, religiosos y espirituales". [1] Se desprende por tanto de esta definición que existen diversos funcionamientos sexuales normales individuales que dependerán de esa multitud de factores.

Específicamente en el paciente oncológico tanto la enfermedad tumoral *per se* como los diversos tratamientos que se emplean en su manejo pueden condicionar un estado de disfunción sexual. Además ésta puede ser multifactorial, condicionada por factores exclusivamente físicos y fisiológicos o por factores psicológicos. Respecto a su incidencia en la mayoría de las fuentes se cita su aparición después de varios tratamientos antineoplásicos en un 40 y un 100% de los pacientes.[2] La mayor parte de la información deriva de mujeres con cáncer de mama o tumores ginecológicos y de hombres con cáncer de próstata. Se conoce menos sobre otros tipos específicos de cáncer (especialmente tumores sólidos) y su relación con la disfunción sexual. En las publicaciones se describe que cerca del 50% de las mujeres que han padecido un cáncer de mama presentan alguna forma disfunción sexual a largo plazo, proporción similar a la encontrada en mujeres con cáncer ginecológico. [3] En cuanto a los hombres la disfunción eréctil es la principal forma de disfunción sexual investigada, y presenta una prevalencia de entre el 60 y 90%. [4]

Dentro de los problemas sexuales en el paciente con cáncer se describen con mayor frecuencia:

- Pérdida de la líbido (tanto en hombres como mujeres)
- Disfunción eréctil
- Dispareunia (en mujeres)
- Aneyaculación

- Eyaculación retrógrada
- Incapacidad de lograr el orgasmo - anorgasmia
- Cambios en la percepción de sensaciones genitales debidos a dolor o a la pérdida o alteración de la sensibilidad pélvica.

Una forma de abordar los problemas de disfunción sexual en el enfermo oncológico es mediante el análisis y estudio del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas. Como es sabido la actividad gonadal tanto testicular como ovárica, es regulada por el hipotálamo e hipófisis. En el primero se sintetiza la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) la cual induce en la adenohipófisis la producción de LH y FSH, las llamadas gonadotropinas. Éstas actuan en el tejido gonadal promoviendo la síntesis de testosterona, en el caso del varón o de estradiol y progesterona en el caso de la mujer. De la alteración de este eje se derivan diversas manifestaciones que abarcarán desde importantes trastornos del desarrollo, en el caso de los niños, hasta síntomas relacionados con la libido y otros aspectos de la esfera sexual del adulto.

Las alteraciones de la función gonadal pueden ser secundarias a un estado de insuficiencia primaria ovárica o testicular, produciéndose así un cuadro clínico de hipogonadismo primario caracterizado por un aumento en las concentraciones de gonadotropinas y descenso de la testosterona y el estradiol, o bien pueden deberse a una alteración en el área hipotálamo-hipofisaria conduciendo a un hipogonadismo secundario, en el que se produce un descenso tanto de las concentraciones de gonadotropinas como de las hormonas esteroideas gonadales.

Los mecanismos fisiopatológicos que conducen al hipogonadismo en el curso evolutivo de diversas enfermedades son variados, si bien se pueden agrupar en:

a) hipogonadismo por infiltración o destrucción de las células gonadales o gonadotropas,
b) hipogonadismo debido a alteraciones de la síntesis, liberación y/o transporte hormonal. [5]

En el primero, la infiltración neoplásica por un tumor primario o lesión metastásica a nivel del sistema nervioso central y/o a nivel gonadal conduce generalmente a un estado de disfunción o déficit de carácter irreversible. Igual ocurre cuando la destrucción es mediada por diferentes medidas terapéuticas como la radioterapia, la cirugía y/o la quimioterapia.

FACTORES QUE AFECTAN LA FUNCIÓN SEXUAL EN LOS PACIENTES CON CÁNCER

La disfunción sexual puede deberse tanto a factores físicos como psicológicos. Entre los factores físicos se describen:

- Deterioro funcional secundario a las terapias del cáncer.
- Astenia.
- Dolor.

Entre los tratamientos para el cáncer las cirugías, la radioterapia, la quimioterapia, la hormonoterapia y el trasplante de médula ósea pueden tener un efecto directo sobre la fisiologia de la función sexual. Igualmente, los medicamentos empleados para el manejo del dolor, la depresión y otros síntomas pueden influir directamente sobre ésta; en el caso por ejemplo de los opiáceos o los ansiolíticos se puede presentar una disminución de la líbido en relación con un estado de depresión del sistema nervioso central.

Factores secundarios asociados a la cirugía y la radioterapia

En la medida en que mejoran las técnicas quirúrgicas se contribuye a la reducción de la morbilidad sexual. Los siguientes se han descrito como factores pronósticos descritos del funcionamiento sexual posoperatorio:

- Edad.
- Funcionamiento sexual y vesical previo.
- Ubicación del tumor.
- Tamaño del tumor.
- Amplitud de la resección quirúrgica.

Si nos centramos específicamente en el cáncer de mama, la función sexual después del tratamiento quirúrgico ha sido objeto de un amplio estudio. Los trabajos coinciden en que la conservación o reconstrucción mamaria tienen un menor efecto sobre el desempeño sexual que la mastectomía sola; las mujeres que conservan la mama, tienen una mayor probabilidad de seguir disfrutando las caricias en ésta, no muestran diferencias en las variables como frecuencia de coito, el alcanzar el orgasmo o la satisfacción sexual en general. Respecto a las mastectomisadas, otros estudios asocian la mastectomía, sobre todo las totales, con mayores problemas de interés sexual, y el uso de la quimioterapia con un mayor grado de disfunción sexual [7].

En los pacientes con cáncer colorrectal las disfunciones sexuales y urinarias son complicaciones reconocidas tras la resección de la lesión tumoral, sobre todo cuando es de localización rectal. La causa principal de la disfunción secundaria de la resección quirúrgica parece ser el daño de los nervios autonómicos de la pelvis a lo largo de la aorta distal. La incidencia de esta disfunción genitourinaria dependerá del tipo de abordaje quirúrgico y las lesiones nerviosas podrán ocurrir por vía directa o por daño de los vasos que irrigan los nervios. La lesión de los nervios hipogástricos (simpáticos) o de los nervios sacros viscerales (parasimpáticos), o de ambos, durante la resección quirúrgica es la causa más probable de disfunción urinaria y sexual. La conservación del plexo pélvico se constituye, por tanto, en un elemento necesario para el mantenimiento de la función eréctil y se requiere de la preservación del nervio hipogástrico y el plexo pélvico para el normal funcionamiento eyaculatorio y el orgasmo.

Respecto al cáncer de próstata es motivo de controversia actual saber si las nuevas técnicas de prostatectomía radical, conservadoras de los nervios, son más efectivas para preservar la función eréctil que la radioterapia. La prostatectomía radical en general conlleva un daño de los nervios que regulan el flujo sanguíneo del pene, produciéndose una disminución de la oxigenación de los tejidos y aumento de los depósitos de colágeno que interfieren en el proceso de relajamiento, fenómeno esencial para la erección. La radioterapia, por su parte, daña el sistema arterial de transporte sanguíneo al pene. [8] En general, los estudios de seguimiento estiman la incidencia de disfunción eréctil entre un 10 y 40%, tanto con una estrategia terapéutica como con la otra. En este sentido se precisan más estudios de seguimiento a largo plazo para evaluar objetivamente el daño acumulativo que tanto la cirugía como la radioterapia pueden ocasionar a nivel de la función eréctil, en poblaciones que sean comparables, por edad, y estado funcional, entre otros factores.

Otra modalidad de tratamiento en el paciente con cáncer de próstata es la braquiterapia, en la que se utilizan radioisótopos como el Yodo-125 y el Paladio-103. Con esta técnica se conserva la eyaculación, pero la potencia a largo plazo se ve comprometida. Estudios prospectivos informan de una preservación de la misma de hasta el 59% a los 6 años. Sin embargo, si se suma el efecto sinérgico de estrategias como la radioterapia externa y el bloqueo androgénico se pueden encontrar tasas de preservación de la potencia de hasta un 29% a 5 años.

En los pacientes con cáncer de próstata también se objetivan alteraciones en el orgasmo, como la disorgasmia y la incontinencia urinaria durante el mismo. A día de hoy no están claramente dilucidados los mecanismos por los cuales se producen dichas alteraciones, que alcanzan incidencias de hasta el 48%. Pero sobre su origen fisiopatológico se postula que los espasmos del cuello vesical o del piso pélvico desempeñan cierto papel. [9]

Igualmente frecuentes son las alteraciones de la longitud del pene tras la prostatectomía y la radioterapia, vistas hasta un 60-70% de los pacientes, que implican reducciones de longitud de hasta un 9-10% (aproximadamente 1cm).

En el caso del cáncer testicular los datos sugieren que, aunque los hombres con este diagnóstico pueden referir una mayor cantidad de problemas en el ámbito sexual a corto plazo, la función sexual y su ejercicio a largo término son equiparables a los de la población general y estos hallazgos son independientes de la estrategia terapéutica adoptada: orquiectomía versus orquiectomía más disección ganglionar retroperitoneal con o sin quimioterapia y/o radioterapia.

Respecto a otros tumores abdominopélvicos, las cirugías pueden incluir la histerectomía, la ooforectomía, la vulvectomía, la cistectomía y/o la resección abdominoperineal y cualquiera de estas en mayor o menor medida, pueden impactar negativamente sobre la función sexual al generar, por ejemplo, acortamientos o estrechamientos vaginales, alteraciones de la lubricación y dispareunia en relación con adherencias pélvicas, entre otros. Del mismo modo, el tratamiento radioterápico incide negativamente, dada la localización pélvica de los ovarios en la mujer ya que pueden recibir radiación dispersa cuando se irradian áreas próximas. Es conocido que el cese de la función ovárica aumenta progresivamente a partir de dosis de 150cGy, y que a partir de 500-600cGy la mayoría de las mujeres presenta amenorrea persistente. La edad desempeña un papel fundamental, ya que hasta un 70% de mujeres de menos de veinte años mantienen su función gonadal tras irradiación total, mientras que a los 30 años sólo un 20% la conservan. Dicha privación de estrógenos puede conducir a síntomas como:

- Craurosis vulvar
- Adelgazamiento de tejidos vulvares y vaginales.
- Disminución de la elasticidad tisular.
- Disminución de la lubricación vaginal.
- Sofocos.
- Infecciones urinarias frecuentes.
- Cambios bruscos de ánimo.
- Astenia.
- Irritabilidad.

También el testículo es un órgano altamente radiosensible, probablemente por la alta tasa de división del epitelio germinal. Estudios en voluntarios sanos expuestos a dosis únicas de irradiación demuestran una depleción y recuperación germinal dosisdependiente. A dosis de tan sólo 15cGy se aprecia una supresión de la producción espermática marcada pero transitoria a dosis de 50cGy se aprecia aspermia transitoria y, a medida que aumenta la dosis, aumenta el período de aspermia. A dosis de 400-600 cGy se requieren tres años para la recuperación normal de la espermatogénesis, a dosis de 400-600 cGy el intervalo es de uno a cinco años y por encima de 600cGy la toxicidad testicular parece permanente. Sin embargo, aunque se puede llegar a un estado de anaplasia germinal, se suelen conservar las células intersticiales de Leydig, que son las responsables de la función endocrina;[10] por tanto, el impacto sobre otras esferas del ámbito sexual como la líbido, dependerá la presencia de otros efectos de la radioterapia como astenia, dolor pélvico, diarrea, vómitos, rectorragia, etc.

Factores secundarios asociados a la quimioterapia sistémica.

Los efectos secundarios más comunes tras la administración de quimioterapia incluyen:

- Náuseas.
- Vómitos.
- Alopecia
- Diarrea.
- Mucositis.
- Variaciones en el peso (aumento o pérdida).
- Disgeusia y alteraciones del olfato.

Todos estos efectos secundarios, de forma independiente o en conjunto, pueden hacer que los pacientes padezcan una inhibición sexual. También los tratamientos de quimioterapia se relacionan de forma directa, en el caso de la mujer, con trastornos como la dispareunia, la sequedad vaginal y una capacidad reducida de alcanzar el orgasmo. En los hombres no es frecuente que los medicamentos citotóxicos produzcan de forma clara una la disfunción eréctil.

Como ya se ha mencionado previamente los fármacos citotóxicos, tienen un efecto gonadal deletéreo directo. En el caso del varón, el testículo se comporta como una glándula tanto exocrina como endocrina, produciendo tanto espermatozoos como testosterona. La espermatogénesis se desarrolla en los túbulos seminíferos y las células de Leydig son las responsables de la función endocrina; así, los agentes quimioterápicos pueden afectar la espermatogénesis: por destrucción o lesión de un tipo celular específico del epitelio germinal. Las fases de proliferación y meiosis pueden ser normales, pero la maduración del esperma puede ser anormal, dando lugar a espermatozoos maduros incompetentes funcionalmente. La quimioterapia puede afectar también a las células de Leydig o a otros elementos de soporte nutricional cuya alteración puede modificar el microambiente necesario para la producción de células germinales normales. La poliquimioterapia suele producir una azoospermia más duradera que la monoquimioterapia; la traducción clínica de esta depleción germinal será la atrofia testicular detectable por examen físico, azoospermia u oligospermia marcadas e infecundidad. Esta pérdida del epitelio seminífero provoca un marcado incremento de FSH y niveles normales o algo elevados de LH. El aumento de FSH depende del grado de anaplasia germinal. Cuando la aplasia es total, los niveles de FSH aumentan cinco veces sobre el valor basal mientras que, cuando es parcial, el incremento es inferior. Los niveles de LH y de

testosterona suelen estar dentro la normalidad. Es rara la aparición de trastornos en las características sexuales secundarias o cambios específicos en la función sexual. [10] Tabla 1.

Respecto a la mujer, en el ovario se produce la maduración de los folículos, la llamada ovulación, y se sintetizan fundamentalmente los estrógenos y la progesterona. Existe aún hoy poco conocimiento respecto a la toxicidad ovárica dada la inaccesibilidad relativa del ovario a la biopsia, y la dificultad de determinar la población de células germinales ováricas. La insuficiencia ovárica asociada a quimioterapia está provocada por toxicidad directa sobre el ovario, mientras que la función adrenal y del eje hipotálamo-hipofisario suelen estar conservadas. El proceso probablemente más sensible a la quimioterapia es el crecimiento y la maduración folicular lo que conduce a amenorrea y reducción en la producción de estrógenos, traducción clínica que en la mujer posmenopáusica no será evidente. En el estudio histopatológico se documenta un bloqueo de la maduración folicular o destrucción de los ovocitos y de los folículos, con fibrosis y atrofia cortical del ovario.

Tabla 1.- Riesgo de infecundidad provocada por monoquimioterapia. [10]

Grado de Riesgo	Agente
Alto	Ciclofosfamida Mostaza nitrogenada Busulfán Clorambucilo Melfalán Procarbazina Nitrosoureas Actinomicina D
Bajo-Moderado	Doxorrubicina Carboplatino Tiotepa Arabinósido de citosina Vincristina Vinblastina Bleomicina Dacarbazina Daunorubicina Epirubicina Etopósido (VP-16) Fludarabina 5-fluorouracilo (5-FU) 6-Mercaptopurina (6-MP) Metotrexato Mitoxantrona

Factores Psicológicos:

La pérdida de interés en el sexo también puede ser consecuencia de factores psicológicos. Dentro de éstos se incluyen:

- Las creencias equivocadas sobre el cáncer
- Sentimientos de culpa relacionados con estas creencias
- La depresión
- Cambios en la imagen corporal

No es inusual que los pacientes crean que su vida sexua, de una u otra manera es la causa del cáncer; esta creencia es aún mayor en aquellos con una neoplasia maligna en el área pélvica o genital. Por su parte, la depresión es hasta un 25% más prevalente en los pacientes oncológicos que en la población general, y condiciona un desinterés por múltiples áreas incluida la esfera sexual.

Respecto a la imagen corporal, es variable en las personas el efecto que producen los tratamientos quirúrgicos radicales, estos incluyen las mastectomías en las cuales, dependiendo de la técnica quirúrgica reconstructiva, algunas mujeres incluso pueden llegar sentirse más atractivas. En general intervenciones como las ostomías, sean del aparato respiratorio, digestivo o urinario, afectan la percepción del propio atractivo sexual, al igual que las resecciones quirúrgicas del área facial. En general, cualquier intervención de carácter mutilante puede llegar a afectar en mayor o menor grado la vida sexual de un paciente. Lo que concluyen los expertos en este sentido es que la propia imagen sexual previa (el llamado "autoesquema sexual") contribuye significativamente a un adecuado comportamiento sexual y a la capacidad de respuesta de la persona.

EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN SEXUAL EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

No está protocolizada la evaluación, pero tampoco el diagnóstico, el tratamiento ni el seguimiento de la disfunción sexual en el paciente con cáncer. Aunque lo ideal es que sea el oncólogo quien realice esta evaluación, las limitaciones de tiempo, la falta de conocimiento o la dificultad para abordar este tema suelen interferir con este propósito. Además, muchos pacientes una vez concluido el tratamiento continúan sus controles con su médico de cabecera u otro especialista diferente al oncólogo. Lo que hoy día se recomienda por tanto es la creación de una red de cuidado conjunto en la que participen varios profesionales:

- Psicólogos en terapia sexual.
- Ginecólogos preocupados por el tratamiento hormonal XXXX o el de la dispareunia en la mujer con diagnóstico de cáncer.
- Urólogos especializados en el tratamiento de la disfunción sexual masculina.
- Expertos en fecundidad que puedan tratar a los pacientes jóvenes con deseos genésicos.

El pilar fundamental de la evaluación de la función sexual del paciente oncológico es la historia clínica, con una anamnesis dirigida a conocer el estado sexual actual, el funcionamiento sexual premórbido (antes del diagnóstico de la enfermedad), aspectos

psicosociales de la misma (estado de la relación, estado psicológico) y aspectos médicos de la sexualidad (comorbilidades, tratamientos farmacológicos); hay que añadir una exploración física y un estudio básico de laboratorio que incluya un hemograma, pruebas de función hepática, glicemia y estudio hormonal (hormonas sexuales y hormonas tiroideas).

Otros recursos disponibles incluyen cuestionarios breves que miden la disfunción sexual. En hombres se aplican, por ejemplo, el Brief Sexual Male Functioning Inventory (BMSFI, 11 puntos) y el International Index of Erectile Function (IIEF, 15 puntos), escalas validadas que miden aspectos como la función y la satisfacción sexuales. Los problemas sexuales también se pueden identificar con otra escala más corta, de 5 puntos, el Sexual Health Inventory for Men (SHIM) [11]; En mujeres hay también varias mediciones breves con cualidades psicométricas que evalúan el funcionamiento y la satisfacción sexuales: Sex History Form (SHF, 46 puntos), Brief Index of Sexual Functioning for Women (BISF-W, 22 puntos), Derogatis Interview for Sexual Functioning (DISF/DISF-SR, 25 puntos), Changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ, 35 puntos), Golombok-Rusk Inventory of Sexual Satisfaction (GRISS, 28 puntos), y el Female Sexual Function Index (FSFI, 19 puntos). [12]

Además de las medidas que se obtienen por expresión directa del paciente, se dispone de evaluaciones médicas objetivas de la respuesta fisiológica sexual. En hombres se pueden utilizar el Rigiscan®, que es un instrumento electrónico computarizado que mide la suficiencia de las erecciones nocturnas; también sirven los estudios ecográficos del pene para documentar la hemodinámica de la erección y estudios hormonales. En las mujeres: el índice de maduración vaginal para medir la estrogenización, el examen pélvico para identificar las fuentes del dolor que se manifiesta durante la actividad sexual, y los estudios hormonales.

Tabla 2.- Escalas de valoración de la disfunción sexual.

Escala	Puntuación máxima	Hombres	Mujeres
SHF	46		Aplicable
BISF-W	22		Aplicable
DISF/DISF-SR	25		Aplicable
CSFQ	35		Aplicable
GRISS	28		Aplicable
FSFI	19		Aplicable
BMSFI	11	Aplicable	
IIEF	15	Aplicable	
SHIM	5	Aplicable	

TRATAMIENTO DE LOS PROBLEMAS SEXUALES EN EL PACIENTE CON CÁNCER

a) Consejo sexual y Tratamiento psicológico:

El abordaje de la patología sexual en el paciente oncológico abarca un gran número de opciones terapéuticas que van desde el consejo sexual hasta la aplicación de técnicas quirúrgicas muy especializadas. Entre estas opciones el consejo sexual se constituye en el eje fundamental de la rehabilitación sexual del enfermo oncológico. Gran parte de la disfunción en el paciente es debida a una pérdida del deseo sexual, frecuentemente de origen multifactorial, por lo que un abordaje integral de evaluación y tratamiento psicológico suele ser efectiva. El profesional de la salud puede descartar un trastorno del estado de ánimo como factor en la pérdida del deseo sexual explorando la interacción de diversos factores como:

- Imagen corporal negativa
- Pérdida del bienestar físico
- Cambios en la dinámica de la relación
- Cambios en la autopercepción sexual

En general es más factible reconocer los efectos de los medicamentos prescritos, la dependencia química o las alteraciones hormonales y enfocarse en su tratamiento. Lamentablemente no existe un medicamento que por sí sólo pueda restaurar el deseo sexual en el contexto de un entorno hormonal normal. Será la intervención psicoeducativa personalizada, o en pareja, o incluso en grupos, la que conduzca a un estado funcional sexual adecuado.

Dentro del aspecto educacional es conveniente afrontar, y en muchos casos anular, determinados mitos sobre el sexo y el cáncer, que en casi todas las ocasiones provoca resultados negativos. Entre éstos se puede destacar el miedo al contagio del cáncer a través del sexo, la posible recidiva del tumor por la existencia de relaciones sexuales y la visión del cáncer como un castigo divino por la práctica del sexo. Ayudar al paciente a superar estos miedos es uno de los primeros pasos en el tratamiento de la disfunción sexual.

b.) Modificación de la estructura sensorial:

Uno de los enfoques terapéuticos más importantes en estos pacientes es el de la evaluación y modificación de la estructura y las reglas básicas del enfoque sensorial, de forma tal que se aborde la posibilidad de que el paciente dé y reciba placer y satisfacción al expresar sus emociones e intimidad con las manos, los labios, a través de caricias, de masajes, etc. Se incluye también la posibilidad de modificar la técnica sexual, mediante posturas, que eviten la presión sobre cicatrices o áreas de ostomías, y también con recomendaciones precisas acerca del manejo de sus prótesis y/o bolsas estomales. En este sentido, por ejemplo, los pacientes deben aprender por ejemplo, a vaciar la bolsa estomal cuando anticipen la intimidad sexual; una bolsa estomal vacía y plana no se desprenderá del estoma y se puede enrollar o pegar con cinta adhesiva para que no interfiera con el acto sexual. Recomendaciones específicas como éstas son las que dan una guía clara al paciente respecto de cómo solucionar o manejar aspectos de su sexualidad tras aceptar las secuelas de los tratamientos radicales para su enfermedad tumoral.

c.) Tratamiento de la disfunción erectíl del varón:

- Como se ha mencionado previamente la alteración sexual más importante en el varón es la falta de erección. Además del enfoque psicoterapéutico en estos pacientes se deben tener presente las opciones médico-quirúrgicas disponibles según cada caso. Actualmente el manejo de la disfunción eréctil, de causa orgánica, incluye las inyecciones intracavernosas de sustancias vasoactivas, mecanismos de erección por vacío y prótesis peneanas. Respecto a las inyecciones intracavernosas se suelen utilizar combinaciones de papaverina y fentolamina, mediante aplicación directa en los cuerpos cavernosos justo antes del acto sexual debe ser realizada por el mismo paciente o su pareja, lo que implica cierto grado de adiestramiento. Los pacientes que han sufrido algún grado de daño vascular son los que con mayor frecuencia tienen mala respuesta a esta opción terapéutica, no así aquellos que ha sufrido daño neurológico por cirugía pélvica radical los cuales, habitualmente, responden con bajas dosis. Entre los efectos secundarios descritos cabe descartar el priapismo, con una baja incidencia y, a largo plazo, la fibrosis del pene, que conduce a dolor y encorvamiento del mismo. Una forma de prevenir este último efecto secundario es mediante el uso inyecciones de prostaglandina E1.

- Otro de los métodos de tratamiento es mediante los dispositivos de vacío. Hay diferentes bombas de vacío para lograr la erección que una vez alcanzado un buen estado de tumescencia emplea una banda constrictora en la base del pene para el mayor tiempo posible. Es un método que tiene como ventaja el producir erecciones normales, pero está indicado solo en los casos en los que se obtiene cierta tumescencia ante estímulos sexuales. Respecto a sus complicaciones es un tratamiento no recomendable en pacientes con trombopenia o anticoagulación dado el riesgo de isquemia al usar la banda constrictora durante más de treinta minutos.

Las prótesis peneanas consituyen un tratamiento quirúrgico y son: un método definitivo para la mayoría de los pacientes que lo eligen. Representa una solución óptima en enfermos con disfunción eréctil y larga expectativa de vida. [13] Se observan tasas de éxito del 90-95%, sobre todo en pacientes que se han sometido a cirugía pélvica, y en los que han durante más de seis meses, ya que algunos pacientes recuperan la erección espontáneamente transcurrido este tiempo es un tratamiento relativamente sencillo, que se puede realizar bajo anestesia local o, más frecuentemente, general. Los dispositivos incluyen tres tipos: de varilla (poco utilizadas actualmente), de componente hidráulico único y de multicomponente hinchable.

- Otra opción terapéutica disponible en los pacientes oncológicos, con menos tasas de abandono que las inyecciones intracavernosas y los dispositivos al vacío (cercanas al 60%), es el uso de inhibidores de la fosfodiesterasa-5, como el sildenafilo (Viagra®), el vardenafilo (Levitra®) y el tadalafilo (Cialis®). Los estudios ponen de manifiesto un mayor efecto terapéutico en aquellos enfermos con disfunción eréctil leve (tasas de respuesta del 74%) que en aquellos con disfunción moderada (tasas menores al 28%) o severa. En el momento no existen estudios comparativos de eficacia entre estos fármacos.

d. Opciones para los problemas de la mujer:

En cuanto a la paciente oncológica las opciones terapéuticas quirúrgicas abarcan desde las técnicas reconstructivas de cirugías mutilantes, como la reconstrucción mamaria, hasta la reconstrucción vaginal.

-En el aspecto médico el manejo de los síntomas menopáusicos se puede hacer mediante el uso de humectantes vaginales y lubricantes a base de agua sobre todo en las pacientes que no son aptas para la sustitución de estrógenos.

- El tratamiento sustitutivo hormonal podría plantarse, en pacientes de difícil manejo, siempre y cuando el tumor no sea hormonodependiente.

- Los parches de testosterona pueden ser de utilidad en mujeres con disminución de la líbido; algunos estudios demuestran un incremento de la líbido hasta 4 veses respecto a las ramas control. Estos fármacos sólo están aprobados por la EMA en casos de disfunción sexual secundaria a ooforectomía rádica o quirúrgica

BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). (2006). Defining sexual health Report of a technical consultation on sexual health 28–31 January 2002. Ginebra: OMS.
2. Derogatis LR, Kourlesis SM. An approach to evaluation of sexual problems in the cancer patient. CA Cancer J Clin 1981; 31 (1): 46-50.
3. Ganz PA, Rowland JH, Desmond K, et al. Life after breast cancer: understanding women's health-related quality of life and sexual functioning. J Clin Oncol 1998; 16 (2): 501-14.
4. Smith DS, Carvalhal GF, Schneider K, et al. Quality-of-life outcomes for men with prostate carcinoma detected by screening. Cancer 2000; 88 (6): 1454-63.
5. Elena Torres Vela. Alteration of gonadal function in chronic diseases. Endocrinol Nutr 2008; 55: 279-82.
6. Mastorakos G, Pavlatou MG, Mizamtsidi M. The hypothalamic-pituitary-adrenal and the hypothalamic-pituitary-gonadal axes interplay. Pediatr Endocrinol Rev 2006; 3 Suppl 1: 172-81.
7. Beckjord E, Campas BE: Sexual quality of life in women with newly diagnosed breast cancer. J Psychosoc Oncol 2007; 25 (2): 19-36.
8. Zelefsky MJ, Eid JF. Elucidating the etiology of erectile dysfunction after definitive therapy for prostatic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 40 (1): 129-33.
9. Barnas JL, Pierpaoli S, Ladd P, et al. The prevalence and nature of orgasmic dysfunction after radical prostatectomy. BJU Int 2004; 94 (4): 603-5.
10. John MN, Eve CF, Alan HD, Alicia YA. Gonadal dysfunction. En: DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011; 2372-86.
11. Rosen RC. Evaluation of the patient with erectile dysfunction: history, questionnaires, and physical examination. Endocrine 2004; 23 (2-3): 107-11.
12. Althof SE, Rosen RC, DeRogatis L, et al. Outcome measurement in female sexual dysfunction clinical trials: review and recommendations. J Sex Marital Ther 2005; 31 (2): 153-66.
13. Milbank AJ, Montague DK. Surgical management of erectile dysfunction. Endocrine 2004; 23 (2-3): 161-5.
14. M González Barón. Tratado de medicina paliativa y tratamiento de soporte en el enfermo con cáncer. Ed Médica Panamericana S.A. 1996.

TOXICIDAD CUTÁNEA, ALOPECIA Y ÓRGANOS DE LOS SENTIDOS

Dra. Encarnación Adrover Cebriá
F.E.A. Servicio de Oncología Médica.
Complejo Hospitalario Universitario. Albacete

Dra. Sandra García Nieto
M.I.R. IV. Servicio de Oncología Médica.
Complejo Hospitalario Universitario. Albacete

La piel es el órgano de mayor tamaño del ser humano: nos defiende y a su vez nos ayuda a interrelacionar con el medio que nos rodea; en la época en la que vivimos de intercomunicación constante, la imagen corporal tiene una especial importancia y en el caso de pacientes oncológicos, la piel puede ser un fiel reflejo de polimedicación (interacciones medicamentosas, reacciones de hipersensibilidad..), afectación directa o indirecta del cáncer subyacente, o de las terapias antineoplásicas. Todas las estructuras de la piel pueden verse afectadas por la quimioterapia. El daño en los anejos especialmente el cabello (alopecia) y las uñas, constituyen una verdadera limitación en las actividades sociales de los pacientes y dificultan su integración sociolaboral. Entre los efectos adversos cutáneos los más frecuentes son hiperpigmentación, eritema y fototoxicidad; en ocasiones alcanzan grados severos pero muy rara vez requieren suspensión del tratamiento, en general es suficiente con adaptar las dosis o instaurar terapias de prevención y control. Se especula que la toxicidad dermatológica deriva de la acción antimitótica de los fármacos o por reacciones de hipersensibilidad pero, lo cierto es que, la patogenia de la mayoría de estas reacciones cutáneas es desconocida, máxime si hablamos de terapias biológicas. Reconocerlas y manejarlas es fundamental para optimizar el control de los síntomas, prevenir la morbilidad asociada al tratamiento y facilitar la continuidad de la terapia anti cancerosa.

EFECTOS DÉRMICOS DE LOS AGENTES BIOLÓGICOS

En los últimos 10 años hemos asistido a una ingente aparición de terapias biológicas dirigidas contra rutas metabólicas alteradas en el desarrollo del cáncer. Muchos de estos agentes tienen una toxicidad y vía de administración oral más manejables que la quimioterapia convencional-inespecífica cuando menos- pero están asociados a complicaciones dermatológicas variadas en grado y forma, limitantes de dosis para la mayoría. Dado el beneficio obtenido con estas nuevas drogas, un manejo clínico dermatológico correcto es imprescindible. Se recomienda al lector consultar la ficha técnica de los fármacos que pasamos a describir en el siguiente apartado.

A INHIBIDORES TIROSIN-QUINASA (ITK)

Esta familia alberga un gran número de moléculas con indicaciones diferentes, presentando de forma común toxicidad cutánea como efecto de clase. Dependiendo de qué agente se utilice, obtendremos diferentes grados de toxicidad.

Inhibidores EGFR: Gefitinib y erlotinib, indicados en carcinoma no microcítico de pulmón, producen en el 80% de los pacientes una erupción acneiforme pápulo pustular difusa dosis dependiente que es más frecuente con erlotinib; constituye su toxicidad limitante de dosis. Estas lesiones afectan áreas seborreicas (cara, cuello, zona superior del tronco y espalda) y pueden acompañarse de prurito. Aparece desde pocos días a unas semanas tras el inicio del tratamiento, alcanzando el máximo a las 3 semanas. La erupción es reversible y por lo general va desapareciendo conforme se continúa el tratamiento con EGFRI o se suspende definitivamente. Hay estudios que demuestran una correlación positiva entre el grado de erupción y la actividad antitumoral. La patogenia y tratamiento sigue las mismas directrices referidas para cetuximab. Las fisuras son grietas en la piel causadas por xerosis en áreas donde la epidermis es gruesa (puntas de los dedos y pliegues de las uñas) y se acompañan de diferentes grados de dolor. La xerosis se manifiesta como piel seca, escamosa y que provoca dolor o prurito, particularmente en brazos y piernas y en zonas de la piel afectadas previamente por una erupción acneiforme. Conforme avanza, asocia eritema o prurito y puede limitar las actividades de la vida diaria (AVD). Otras reacciones que podemos encontrar son paroniquia, anormalidades del cabello y tricomegalia. Afatinib: es un EGFRI irreversible indicado en adenocarcinoma pulmón no microcítico con mutación EGFR, produce exantema (65%) y paroniquia (57%).

Inhibidores multiquinasas: Sorafenib y sunitinib, cuya toxicidad más frecuente es una reacción cutánea mano-pie (EPP), en forma de ampollas o hiperqueratosis en regiones traumáticas o de fricción. En ocasiones, también pueden aparecer en regiones periungueales. Estos síntomas pueden acompañarse de parestesias y rubor. También puede aparecer despigmentación de piel y pelo. Se han descrito pacientes tratados con sorafenib que han desarrollado queratoacantomas y carcinomas de células escamosas cutáneos, en estos casos se recomienda la escisión quirúrgica. Pazopanib es otro inhibidor multiquinasas, cuyo efecto más característico es el cambio de coloración del cabello (a gris/blanco), aunque también podemos encontrar erupción cutánea, alopecia, despigmentación de la piel, hiperhidrosis o piel seca.

Vandetanib: inhibidor de VEGFR, EGFR y RET, indicado en cáncer medular de tiroides metastásico, produce exantema leve (67%) y fotosensibilidad.

Inhibidores RAF: Vemurafenib y dabrafenib son inhibidores tipo I, aprobados para el tratamiento del melanoma metastásico con mutación BRAF V600E. Se han descrito reacciones graves de hipersensibilidad: síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica o exantema generalizado. En estos casos se debe interrumpir el tratamiento de forma permanente. También se ha asociado con la aparición de carcinoma de células escamosas, queratoacantomas y nuevos melanomas cutáneos; éstos últimos sin que exista una asociación clara confirmada; se recomienda en estos pacientes, en seguimiento estrecho y coordinado con dermatólogos para un diagnóstico y tratamiento temprano de estas lesiones. Un 68% de los pacientes desarrolla un exantema folículo-céntrico en tronco y en la cara y en ocasiones evoluciona hacia un eritema coalescente, afectando caras extensoras de las extremidades, abdomen y espalda; puede asociar prurito. También es típica una marcada fotosensibilidad con exposiciones bajas a luz ultravioleta A (40% pacientes) por lo que se recomienda una especial educación del paciente para que evite exposiciones solares y use adecuadamente cremas con filtro solar (SPF ↗ 30) varias veces al día. Otros efectos relacionados son hiperqueratosis plantar, queratosis actínica, paniculitis (semejando eritema nodoso), alopecia o sequedad cutánea. Parece que la toxicidad cutánea g^{o}3 es mayor con la secuencia de tratamiento ipilimumab-vemurafenib.

Tratamiento:

Grado 1: no síntomas: aplicar cremas hidratantes y emolientes

Grado 2: picor o hipersensibilidad o dolor < 50% de la piel: aplicar emolientes y antihistamínicos; si persiste, valorar añadir esteroides tópicos y consultar con dermatólogo; si intolerable, reducir dosis vemurafenib.

Grado 3: picor o hipersensibilidad o dolor ↗50% de la piel: consultar con dermatólogo; aplicar emolientes, esteroides tópicos y antihistamínicos; valorar añadir prednisolona oral 0.5 mg/k/día durante 5-7 días. Interrumpir vemurafenib hasta ← g°1 y reiniciar con dosis reducidas.

Grado 4: S. Stevens Johnson, necrolisis epidérmica tóxica, eritema diseminado con ampollas, descamación o afectación de mucosas. Suspender vemurafenib definitivamente y remitir al paciente a centro especializado para medidas de soporte intensivas y esteroides iv.

Inhibidor MEK. Trametinib: produce una característica tricomegalia y un aclaramiento del pelo; se ha visto que cuando se combina con dabrafenib, disminuyen de forma considerable las lesiones cutáneas inducidas por esta última droga y el exantema es más leve y menos frecuente; esto apoya la hipótesis de que las lesiones cutáneas inducidas por inhibidores de RAF son debidas a una estimulación paradójica de MAP quinasas en los queratinocitos normales.

Inhibidor HER: Lapatinib inhibidor de la tirosín kinasa de Her1 (EGFR) y Her2; sus efectos dermatológicos son la EPP y erupción cutánea/dermatitis acneiforme, usualmente leves.

Inhibidor ALK: Crizotinib, produce erupciones cutáneas la mayor parte de bajo grado.

Inhibidor proteasoma: Bortezomib, es frecuente que aparezca exantema, con prurito y piel seca; en raras ocasiones, el eritema progresa hasta una necrolisis epidérmica tóxica o Síndrome de Stevens-Johnson. También se han descrito trastornos de la pigmentación y fotosensibilidad.

Inhibidores MTOR: Everolimus y tensirolimus: inicialmente usados en la profilaxis del rechazo del órgano transplantado, estos inhibidores de mtor han demostrado eficacia en diferentes tumores. La toxicidad cutánea más frecuente es un exantema acneiforme o máculo papular, similar al producido por EGFRI, aparece en las dos primeras semanas de tratamiento y afecta cara y cuello y puede acompañarse de prurito.

Inhibidores BDC-ABL: Imatinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib, también son inhibidores multiquinasa, con especial bloqueo de BDC-ABL, indicados en LMC y GIST, producen eritema, prurito, hiper/hipopigmentación de piel y pelo, piel seca y edema, usualmente periorbitario y acral, a veces asociado en mayor o menor grado con derrames pleurales (dasatinib) y ascitis. El riesgo de edemas sintomáticos aumenta con la edad (→65 años) y es dosis dependiente; se relaciona con la inhibición del PDGFR. El tratamiento es sintomático: reducción de dosis y diuréticos, normalmente reversible.

Tratamiento:

Aunque todos los ITKs previamente comentados pueden tener efectos tóxicos a nivel cutáneo, lo más frecuente es que los encontremos con erlotinib, gefitinib y vemurafenib, para estos casos podemos utilizar corticoides o analgésicos tópicos o sistémicos, si fuera necesario, reducir la dosis de los fármacos temporalmente hasta la mejoría de los síntomas y reanudar posteriormente a dosis completas. Antibióticos y antihistáminicos en los casos de sobreinfección añadida o prurito. Dependiendo del grado de afectación usaremos unos métodos u otros. Para el tratamiento del exantema, recomendamos seguir las instrucciones de manejo del cetuximab (véase más adelante) salvo indicaciones específicas.

Las **Recomendaciones Generales**, son aplicables en todos los casos de toxicidad cutánea:
Uso de cremas hidratantes sin alcohol ni aloe vera y geles de ducha basados en avena o aceites. El uso de cremas hidratantes con vitamina K como profilaxis/tratamiento del exantema secundario a la terapia anti EGFR no está avalado por ensayos clínicos aleatorizados. Se recomienda aplicar protectores solares varias veces al día (SPF ↗15) con filtros físicos: óxido de zinc, talco o caolín. Tratar hiperqueratosis y callosidades antes de iniciar los tratamientos, aplicar cremas con urea o ácido salicílico, evitar calzados constrictivos, ejercicio vigoroso (aumenta la tensión en las palmas de manos y pies), y agua muy caliente.

Anticuerpos monoclonales:

Actualmente disponemos de anticuerpos monoclonales con diferentes dianas e indicaciones terapéuticas. Por regla general se toleran mejor que la quimioterapia convencional pero se asocian con una gran variedad de efectos adversos dermatológicos.

Rituximab, Anticuerpo monoclonal quimérico IgG1 contra el antígeno CD20, puede ocasionar erupciones cutáneas de 30 minutos a dos horas después del inicio de la infusión, y la llamada enfermedad del suero caracterizada por fiebre, artralgia y erupción cutánea morbiliforme que a menudo tiene acentuación acral.
Bevacizumab, Anticuerpo monoclonal humanizado contra el VEGFR, puede producir lengua geográfica y vitíligo.
Cetuximab (anticuerpo monoclonal quimérico IgG) y **Panitumumab** (anticuerpo monoclonal humano IgG2) se unen a la porción extracelular del EGFR, bloquean la unión de sus ligandos y estimulan su internalización. Su uso mayoritario es en cáncer colorrectal avanzado KRAS nativo. La mayor parte de los efectos adversos son cutáneos y alteraciones ungueales. Comparados con los ITKs, la toxicidad cutánea es más severa y afecta a un porcentaje mayor de pacientes (93-96%). La forma más característica es una erupción acneiforme de predominio facial, y hemicuerpo superior con múltiples lesiones centradas en folículos y ocasionalmente pustulosas. La alteración ungueal es una paroniquia dolorosa con ocasional aparición de granuloma piogénico y sobreinfección por Estafilococo aureus. La erupción es dosis-dependiente y se inicia en las 3 primeras semanas de tratamiento. Se ha establecido una correlación significativa entre la aparición de erupción acneiforme y la eficacia del tratamiento en términos de respuesta y probabilidad de supervivencia. Las guías MASCC recomiendan un tratamiento profiláctico/preventivo desde el mismo inicio del tratamiento, con lo que se reduciría la incidencia de exantema g^{o} ≥2 en más del 50% de los pacientes, sin afectar la eficacia del tratamiento antitumoral.

Tratamiento:

Profilaxis: Hidrocortisona 1% crema, cremas hidratantes y protectores solares (SPF≥15) varias veces al día y doxicilina oral (100 mgs/12h) durante las 6 primeras semanas de tratamiento.

Grado 1: Erupción cutánea que no presenta síntomas, aplicar medidas de soporte, jabón antiséptico.
Grado 2: Igual que el gº1 pero presentando síntomas como prurito; se recomienda lavados con jabones antisépticos, crema de corticoide (hidrocortisona 1%) por la mañana y clindamicina gel por la noche; se puede añadir un antihistáminico para el prurito y doxicilina/minociclina oral.
Grado 3: Erupción confluente, dolorosa acompañada de máculas, pápulas o lesiones vesiculares extendiéndose en cara, tórax, espalda o más del 50% de la superficie corporal. Suspenderíamos cetuximab durante unos días mientras se pautan corticoides tópicos y doxiciclina o minociclina 100 mgs/día (preferible en áreas con altos índices ultravioleta). En pacientes que no respondan a las medidas previas, se puede plantear isotretinoína a dosis bajas (20-30 mgs/día).
Grado 4: Dermatitis exfoliativa generalizada y/o presencia de úlceras. Habría que suspender el fármaco definitivamente y trasladar al paciente a una unidad especializada.
La analgesia es será útil en pacientes que refieran dolor. Es posible la sobreinfección estafilocócica, sugiriéndose cultivar y tratar. Hay tener en cuenta que los efectos cutáneos secundarios por ITKs son temporales y disminuyen en intensidad con las exposiciones posteriores.

Ipilimumab: es un anticuerpo monoclonal contra el antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4). El CTLA-4 es un regulador negativo de la activación de los linfocitos T. Los efectos adversos son causados por la activación inapropiada del sistema inmune contra los órganos del paciente, y se caracterizan por infiltración linfocitaria y liberación de citoquinas tipo TNF. Estas reacciones son acumulativas y dosis dependientes y generalmente se inician de manera rápida. Las lesiones cutáneas ocurren típicamente a las 2-3 semanas de la administración del Ipi: exantemas máculopapulares generalizados son la forma más común (47-68%). La inmensa mayoría son leves o moderados. El 1% de los pacientes desarrollan síndrome de Stevens-Johnson.

Manejo toxicidad grados 1-2: Tratamiento sintomático (antihistamínicos, corticoides tópicos: crema de betametasona tópica 0.1%). Si exantema o prurito no mejoran o persisten 1-2 semanas, iniciar prednisona oral 1 mg/kg o equivalente.

Grado 3: omitir la siguiente dosis y reanudar cuando proceda. Las dosis omitidas no deben ser administradas para completar el esquema. Iniciar prednisona oral.

Exantema grado 4 o prurito grado 3: Suspender ipilimumab permanentemente, Iniciar metilprednisolona IV 2 mg/kg/día o equivalente. Disminuir dosis paulatinamente tras control de síntomas (≈ 1 mes).

Citoquinas:
Son compuestos proteicos producidos por las células mononucleares e implicados en la regulación de la actividad celular incluyendo los procesos inmunitarios.
Interferones alfa y gamma, podemos encontrar dermatitis de contacto, psoriasis, lupus y pénfigo entre otros, aunque la toxicidad cutánea es poco frecuente y dosis-dependiente.
Interleukina 2: Puede producir eritema cutáneo en la zona de la inyección que puede progresar a eritrodermia, sin precisar ningún tratamiento específico. También puede producir exacerbaciones de trastornos inflamatorios y autoinmunes como vitíligo, pénfigo, dermatomiosistis o psoriasis.

Inmunomoduladores/inmunosupresores:
La talidomida y lenalidomida, indicadas en el Mieloma Múltiple, pueden producir exantemas y piel seca que suelen desaparecer por sí mismos en las dos primeras semanas de tratamiento; otras veces aparecen decoloraciones de la piel. En raras ocasiones, el exantema puede ser potencialmente peligroso, moderado al inicio y hacerse posteriormente severo con descamación de toda la superficie corporal; puede aparecer súbitamente a los pocos minutos de haber tomado el medicamento, o bien horas después. Si se maneja adecuadamente, es reversible.

EFECTOS CITOTÓXICOS DIRECTOS

Se trata de dermatitis sin mediación inmunológica. Se relaciona fundamentalmente con quimioterápicos pertenecientes al grupo de antimetabolitos.

Metotrexate: puede causar dermatitis, fotosensibilización y descamación cutánea; rara vez formas del Síndrome de Stevens-Johnson con vesículas hemorrágicas que afectan piel y mucosas.

5-fluorouracilo: puede producir dermatitis agudas, fotosensibilidad e hiperpigmentación, ésta última más evidente en el trayecto venoso de administración y en pliegues cutáneos. Con la infusión continua prolongada o con fluoropirimidinas orales, especialmente capecitabina, aparece una eritrodisestesia palmo-plantar o síndrome mano-pie (EPP) y constituye su toxicidad limitante de dosis. Se caracteriza por la aparición de hormigueos y alteraciones sensitivas (disestesias) en las palmas y en las plantas, seguido de edema y eritema simétrico, intenso y bien delimitado. Progresa a descamación, ulceración, infección y pérdida de función. Puede llegar a superficie dorsal de extremidades, región inguinal y axilar, labios, incluso genitales.

El tratamiento consiste en interrumpir o disminuir el fármaco implicado. También se pueden usar corticoides con resultados variables. Los suplementos orales de piridoxina tampoco han demostrado eficacia en la prevención del síndrome. Suele curar en 2-4 semanas tras finalizar el tratamiento.

Arabinósido de citosina: también puede originar un EPP y en pacientes pediátricos, un exantema máculo-papular de probable etiología alérgica.

Docetaxel: la toxicidad cutánea de esta droga, muy frecuente, ha disminuido de forma considerable con la premedicación esteroidea. la forma más frecuente es un exantema máculo-papular pruriginoso de predominio acral en extremidades. también puede observarse descamación y EPP. La onicodistrofia con onicolisis se relaciona con la dosis acumulada y el tiempo en tratamiento.

Dauno y doxorrubicina liposomiales: estas formulaciones específicas de antraciclinas muestran de forma característica un eritema acral con disestesia y en ocasiones vesículas dolorosas predominantemente en las plantas de los pies.

Bleomicina: causa hiperpigmentación en pliegues y cicatrices o en escoriaciones de la piel, que pueden estar precedidas de eritema, induración y descamación.

Tratamiento:

En los casos de dermatitis aguda, se recomienda interrumpir el fármaco hasta la resolución del cuadro y reducir dosis o prolongar el intervalo de administración. La aplicación de medidas tópicas con cuidado de las heridas, aplicación de emolientes junto con medidas analgésicas y antisépticas constituyen la base del tratamiento.

DERMATITIS POR RADIOTERAPIA

La dermatitis local producida por radioterapia es dosis y fraccionamiento dependiente; puede verse agravada por la administración concomitante de quimioterápicos o agentes biológicos y por el grado de hidratación y nutrición del paciente; varía desde eritema hasta descamación seca/húmeda y necrosis dérmica y ulceración. Aparece en el campo de irradiación con características variables interindividualmente. Las superficies corporales afectadas tangencialmente por el haz de irradiación muestran mayor intensidad en los cambios agudos. Un fenómeno específico de interacción entre radioterapia y diversos agentes quimioterápicos es la reacción de rellamada: ocurre, con mayor frecuencia, cuando el paciente se ve expuesto a terapias combinadas de quimio y radioterapia. Es una reacción inflamatoria cutánea en áreas previamente irradiadas o expuestas a quemaduras solares intensas, quiescentes. También pueden desarrollarse en áreas de extravasación previa de citostáticos o en los sitios de infusión. Los síntomas suelen iniciarse días a semanas después de la exposición a la droga precipitante, aunque no hay un intervalo de tiempo fijo establecido, pudiendo incluso aparecer años más tarde. Puede manifestarse como erupciones maculopapulares, vesículas, descamación o necrosis cutánea; en ocasiones puede causar mucositis orofaríngea, esofagitis, neumonitis o miositis. Ha sido descrita con antraciclinas, antimetabolitos, alcaloides de la vinca, alquilantes y taxanos. La intensidad del eritema se relaciona con la dosis previa recibida de radioterapia y con el tiempo transcurrido hasta la administración posterior del quimioterápico.

En las zonas irradiadas pueden observarse con el paso del tiempo cambios de pigmentación, atrofia epidérmica, aparición de telangiectasias y fibrosis subcutánea.

Tratamiento: los cuidados específicos de la piel del área irradiada durante el periodo de administración de la radioterapia incluyen medidas de hidratación local y prevención de úlceras y sobreinfección, evitando jabones y aceites; se recomiendan aplicación de cremas específicas O/W, y en ocasiones, corticoides tópicos. Pasado el momento de toxicidad aguda, pueden usarse cremas hidratantes convencionales de pH neutro y aceites.

TOXICIDAD EN ANEJOS

Alteraciones ungueales
Los agentes con mayor toxicidad sobre la uña son los taxanos, EGFRI, doxorrubicina, 5-FU y vincristina. Estos efectos no ponen en riesgo la vida del paciente pero sí crean grandes preocupaciones cosméticas.

La **paroniquia** es una inflamación habitualmente dolorosa al tacto de los pliegues de las uñas con ocasional aparición de granuloma piogénico y sobreinfección por Estafilococo aureus.

La **onicolisis** es la pérdida de adherencia entre la uña y el lecho ungueal, es típica de los taxanos (docetaxel y paclitaxel), habiendo casos con pérdida total o parcial de la uña. Son alteraciones con impacto cosmético y sólo en casos especiales precisarán AINES por dolor y antibióticos tópicos en caso de paroniquia. Por regla general estas alteraciones desaparecen tras la retirada del fármaco. Hay antitumorales como la bleomicina, que alteran el flujo sanguíneo de las uñas produciendo isquemia que se desarrolla varios meses después del tratamiento. Otros fármacos disminuyen el crecimiento de las uñas como es el caso del metotrexato.

La **leuconiquia transversal** se caracteriza por manchas blancas en las uñas, algunos agentes quimioterápicos que la pueden producen son doxorrubicina, ciclofosfamida y vincristina. No precisa de tratamiento específico.

Recomendaciones:
Limpiar las uñas y aplicar cremas o lociones hidratantes en las manos y pies, al menos una vez al día. Consultar a un podólogo antes de iniciar el tratamiento con EGFRI (especialmente en casos de uñas encarnadas o situaciones que puedan predisponer a una paroniquia).

Alopecia
La pérdida de cabello es uno de los efectos secundarios más frecuentes, si bien no todos los quimioterápicos producen alopecia. Se trata de un efecto tóxico reversible, aunque con gran repercusión psicológica en los pacientes, impactando en su calidad de vida en ocasiones de forma muy traumática, con consecuencias en su autoimagen, equilibrio psicológico y social y motivando rechazos o abandonos de los tratamientos oncológicos. El 80-95% del cuero cabelludo se encuentra en fase anágena (crecimiento activo): estas células son las más afectadas por los tratamientos oncológicos inhibiendo su división y produciendo el efluvio telógeno. Otros factores que influyen en el crecimiento del folículo son fenómenos hormonales, infecciosos o enfermedades sistémicas que pueden producir el efluvio teló geno. La pérdida de cabello depende de la vía, dosis y pauta de administración de los medicamentos. Las terapias a dosis altas y regímenes de quimioterapia de combinación, causan más alopecia comparados con agentes individuales a dosis bajas con administración oral. La caída del cabello suele comenzar a las 2-3 semanas del tratamiento y se recupera a partir de los 2-6 meses del cese de la quimioterapia. La pérdida de pestañas y cejas es más variable, en el caso de éstas últimas, a veces irreversible (caso de taxanos).

Los agentes antitumorales que producen mayor grado de alopecia son los alquilantes (ciclofosfamida, ifosfamida), antraciclinas (doxorrubicina, daunorrubicina, idarrubicina), taxanos (docetaxel y paclitaxel), etopósido y alcaloides de la vinca (vinblastina y vindesina). Con ciclofosfamida, busulfán y docetaxel se han descrito casos de alopecia irreversible. Otro grupo de fármacos con moderado potencial alopeciante son mitomicina, irinotecan, metotrexato, topotecán, bleomicina, vinorelbina, mitoxantrone y 5-Fluoracilo entre otros. El interferón produce alopecia hasta en el 50% de los pacientes tratados y es independiente de la dosis. Con algunas terapias biológicas también se han descrito alopecias parciales.

La radioterapia craneal también origina alopecia que será reversible y parcheada con dosis bajas (50Gy), en caso de dosis mayores probablemente sea irreversible. La pérdida del cabello comienza los primeros 7-10 días de tratamiento, y será más evidente tras el primer o segundo mes de tratamiento, recuperándose a partir de los 3-6 meses de finalizar la radioterapia. Una vez acabados los tratamientos el pelo vuelve a crecer pero puede que de forma distinta tanto en forma, textura y coloración.

Tratamiento:
No existe ningún tratamiento efecto para prevenir la alopecia. Los gorros hipotérmicos que producen vasoconstricción superficial del cuero cabelludo han demostrado alguna eficacia. El método consisten en la aplicación local de baja temperatura para producir vasoconstricción y evitar la llegada del agente citotóxico al cuero cabelludo. Su uso está muy limitado porque parece que hay un aumento de metástasis localizadas en cuero cabelludo en ciertas neoplasias como linfomas o leucemias. El Minoxidil, utilizado para alopecia androgénica, acorta la duración y reduce la severidad de la alopecia, pero no previene la caída del cabello.

El apoyo psicológico, evitar tintes y la exposición solar y la utilización de pelucas, constituyen medidas fundamentales para la aceptación y adaptación de los pacientes.

Tricomegalia:
Es un efecto adverso frecuentemente relacionado con el uso prolongado de EGFRI y otros ITKs y se manifiesta como un crecimiento irregular y aberrante de las pestañas con elongación, oscurecimiento y tortuosidad. Suele estar asociado con otras complicaciones oculares como meibomitis y disfunción de la lacrimación. El manejo consiste en el recorte periódico de las mismas.

ALTERACIONES EN LOS ÓRGANOS DE LOS SENTIDOS

ALTERACIONES OCULARES

Conjuntivitis
Aparece por efecto directo del quimioterápico sobre la conjuntiva ocular, aunque también se ve favorecida por la caída de las pestañas. Se relaciona con 5 fluorouracilo y arabinósido de citosina, Cuando se cronifican pueden producir la estenosis (obstrucción) del conducto lacrimal. Se tratan con colirios con corticoides y antiinflamatorios.

Pérdida de visión
Alteraciones de la agudeza visual y cambios en la percepción de los colores, son las alteraciones que aparecen más frecuentemente. Uveítis, iritis o episcleritis han sido descritas con ipilimumab y vemurafenib y pueden requerir corticoides tópicos. Se ha descrito una retinopatía vascular con la administración de cisplatino o BCNU intraarterial. El tamoxifeno se asocia a una mayor incidencia de cataratas.

Alteraciones auditivas
Con cisplatino puede aparecer una pérdida de audición en las frecuencias altas, paralela a la neurotoxicidad del fármaco. Es una toxicidad dosis acumulada e irreversible y en ocasiones también aparece toxicidad vestibular.

Alteraciones de gusto y olfato
Se desconoce la patogenia, son trastornos muy frecuentes, relacionados probablemente con la pérdida de receptores celulares sensoriales debido tanto a la toxicidad sobre las mucosas como sobre la neurotransmisión.

BIBLIOGRAFÍA

Pharmacology of Cancer Chemotherapy. En Vincent T. DeVita, Jr, Theodore S. Lawrence, Steven A. Rosenberg, eds. Cancer Principles and Practice of Oncology: Lippincott, Williams & Wilkins 2008; 407-496

Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ, Bryce J, Chan A, Epstein JB, et al. MASCC Skin Toxicity Study Group. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. Support Care Cancer 2011 19:1079–1095

ESMO Practice Guidelines: management os skin toxicities from EGFR inhibitor therapies. 2009
Allevato M. Efectos adversos cutáneos de la terapia antineoplásica. Act Terap Dermatol 2008; 31: 78

Burton C, Azzi A, Kerridge I. Adverse events after Imatinib Mesylate Therapy. N Engl J Med 2002; 346: 712- 713.
Robert C, Soria JC, Spatz A, Le Cesne A, Malka D, Pautier P, et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. Lancet Oncol 2005; 6: 491–500.

Gangadhar TC, Vonderheide RH. Mitigating the toxic effects of anticancer immunotherapy. Nat Rev Clin Oncol 2011; 11(2): 91-99.

Anforth R, Fernandez-Peñas P, Long GV. Cutaneous toxicities os RAF inhibitors. Lancet Oncol 2013: 14:e11-18

Sinha R, Edmonds K, Newton-Bishop JA, Gore ME, Larkin J, Fearfield L. Cutaneous adverse effects associated with vemurafenib in patients with metastasic melanoma: practical advice on diagnosis, prevention and management of the main treatment-related skin toxicities. British J Dermatology 2012;167:987-994

Wang J, Lu Z, Au JL. Protection against chemotherapy-induced alopecia. Pharm Res 2006; 23(11):2505-10.
http://www.cancer.net/navigating-cancer-care/how-cancer-treated/personalized-and-targeted-therapies

Todas las fichas técnicas de los medicamentos relacionados en el capítulo pueden encontrarse en: European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/

TOXICIDAD DE LOS NUEVOS AGENTES BIOLÓGICOS DIANA - ESPECÍFICOS

Dra. Cristina Caballero Díaz
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica.
Hospital General Universitario de Valencia

Dra. Vega Iranzo González-Cruz
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica.
Hospital General Universitario de Valencia

Dra. Ana Blasco Cordellat
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica.
Hospital General Universitario de Valencia

El concepto agente biológico diana-específico o target, hace referencia a fármacos que actúan directamente sobre proteínas o mecanismos implicados en la proliferación y crecimiento de las células tumorales. Estas dianas moleculares frente a las que se dirigen los nuevos agentes incluyen una gran variedad de moléculas: proteínas del ciclo celular, moduladores de apoptosis, moléculas de señalización intracelular, receptores de crecimiento y moléculas implicadas en la capacidad de invasión y en la angiogénesis[1].

Cuando los nuevos agentes diana-específicos se comparan con la quimioterapia tradicional y se estudia su perfil de seguridad, se objetiva evidencia de menor toxicidad debido a que presentan una mayor selectividad por el tejido patológico que por el tejido sano, este hecho unido a los resultados positivos de respuesta obtenidos en el tratamiento de los distintos tumores, ha propiciado el amplio desarrollo de estos agentes, su inclusión en ensayos clínicos, y su uso, cada vez más frecuente, en la práctica clínica diaria[2].

Aún así, a pesar de la alta selectividad de los nuevos agentes biológicos diana-específicos por las células tumorales, su espectro de toxicidad, el rango de gravedad de ésta y los posibles efectos adversos derivados de un uso prolongado de los mismos aún permanecen estudio, y el manejo de éstos va a precisar, en ocasiones, un abordaje multidisciplinar [2].

El objetivo de este capítulo es realizar una breve descripción de las diferentes toxicidades relacionadas con los nuevos agentes diana-específicos, describir los mecanismos patogénicos más frecuentemente implicados para, poder prevenirlas y tratarlas en la medida de lo posible.

TOXICIDAD DE AGENTES ANTI-EGFR

GENERALIDADES

Los agentes diana-específicos frente a los receptores de los factores de crecimiento epidérmico han demostrado ser eficaces en el tratamiento de distintos tumores sólidos. Se han descrito 4 receptores de factores de crecimiento epidérmico: HER-1 (epidermal growth factor receptor, EGFR o c-erb B1), HER-2 (c-erb B2), HER-3 (c-erb B3) y HER-4 (c-erb B4)[2]. De los 4 receptores, los dos que presentan mayor implicación terapéutica son EGFR y HER-2. [2].

EGFR se expresa de forma habitual en las células de los distintos tejidos del organismo. Las células normales presentan alrededor de 40.000-100.000 receptores, sin embargo, en muchas células tumorales la expresión de EGFR se encuentra ampliamente aumentada, presentando algunos tumores un porcentaje de sobreexpresión de EGFR cercano al 100%. En la actualidad varios mecanismos de inhibición de EGFR han sido investigados, de todos ellos, los que tienen mayor aplicación clínica son los anticuerpos monoclonales (mAbs) y los inhibidores tirosin-kinasa (TKIs). El mecanismo de acción de ambos es distinto; de modo que mientras los mAbs actúan bloqueando el dominio extracelular del receptor, los TKIs actúan bloqueando a nivel intracitoplásmico el sitio del receptor ATP-dependiente y la cascada de señalización intracelular[2].

Entre los fármacos más importantes inhibidores de EGFR nos encontramos:

- Anticuerpos monoclonales (Cetuximab y Panitumumab)
- Inhibidores Tirosin-kinasa: (Erlotinib y Gefitinib)

Tabla 1: Toxicicidad más frecuente de los ac monoclonales anti-EGFR

FRECUENCIA	EFECTOS ADVERSOS
> 10%	Hipomagnesemia Aumento de las transaminasas Reacciones cutáneas Reacciones infusionales leves o moderadas
1-10%	Deshidratación Hipocalcemia Cefalea Conjuntivitis Gastrointestinales Reacciónes graves de infusión
< 1%	Blefaritis, Queratitis TVP y TEP

TOXICIDAD CUTÁNEA

Los efectos adversos más frecuentemente documentados con los IEGFR son los derivados de la toxicidad dermatológica. Ocurre en un 50-100% de los pacientes sometidos a tratamiento, siendo dicha toxicidad más florida con Cetuximab y Panitumumab. La forma más común de presentación es la llamada reacción papulopustular o rash acneiforme, que afecta al 60-80% de los pacientes. Es generalmente de leve a moderada y severa únicamente en 5-20% de los mismos. Se define como una erupción dermatológica confinada fundamentalmente a zonas ricas en glándulas sebáceas como son: cara, cuello, zona retroauricular, espalda, parte superior de tórax y cuero cabelludo, pudiendo afectar a otras zonas pero siempre respetando las palmas de las manos y las plantas de los pies[3]. La erupción es dosis dependiente y tiende a ser más severa, más frecuente y extensa con los anticuerpos monoclonales que con los ITK[4]. La cronología de esta toxicidad pasa por distintas fases:

- Alteración sensitiva con eritema y edema (semana 0-1) en las zonas afectas,
- Erupción papulopustular (semanas 1-3)
- Fase de costra (semanas 3-5),
- Zona de eritemato-telangiectasia.

Normalmente el rash se resuelve en unas 4-6 semanas desde la aparición, quedando en la zona afecta una evidente sequedad cutánea[4].

Por lo que respecta a los mecanismos fisiopatológicos que generan esta toxicidad, se sabe que EGFR juega un papel crítico e importante en la epidermis, estimulando el crecimiento de la misma, inhibiendo la diferenciación celular, protegiendo frente al daño inducido por la radiación ultravioleta, y acelerando la cicatrización de las heridas. EGFR se expresa en los queratinocitos de la epidermis, en las glándulas ecrinas sebáceas, y en el epitelio del folículo piloso. Por tanto, la inhibición del EGFR por los distintos fármacos conlleva a cambios a estos niveles, alterando la proliferación del queratinocito, su diferenciación y migración, y en definitiva, su fisiología. Estos hechos podrían explicar la xerosis y la reacción papulopustular[4].

Otras toxicidades cutáneas[3,4] que pueden aparecer en relación al uso de IEGFR incluyen:

- La xerosis o sequedad cutánea: principalmente en pacientes de edad avanzada, que han llevado tratamiento previo con citotóxicos y que presentan historia de eczema atópico. Presenta una frecuencia de aparición en torno al 10%.

- Los cambios ungueales: aparecen en el 10-15% de los pacientes y se trata de un evento tardío (raramente aparece antes de las 8 semanas de tratamiento). Se caracterizan porque las uñas tienden a crecer más lentamente, a tener mayor fragilidad y tendencia a romperse. Puede aparecer paroniquia, manifestándose como inflamación del lecho ungueal (habitualmente del primer dedo), dolor y asemejando una uña encarnada.

- Los cambios a nivel piloso se definen por tricomegalia, crecimiento más lento del pelo del cuero cabelludo que se vuelve más fino y rizado, e hipertricosis en la zona facial

- Telangiectasia e Hiperpigmentación: como resultado final de la resolución de la erupción acneiforme. puede agravarse con la exposición solar.

La toxicidad cutánea derivada del uso de IEGFR parece estar relacionada con la respuesta tumoral y la supervivencia del paciente. Por tanto, la aparición del rash y su severidad podría ser un marcador predictivo de la eficacia de los IEGFR. Esta correlación ha sido ampliamente estudiada con Erlotinib y estudios similares se han llevado a cabo con Cetuximab y Gefitinib. No obstante, estas correlaciones precisan ser validadas con estudios prospectivos, y hoy por hoy, no se puede asumir que la no aparición de rash con el tratamiento implique la inefectividad del mismo, aunque sí nos obliga en los pacientes en los que aparezca rash a realizar un buen manejo y tratamiento del mismo, para mejorar la cumplimentación y agotar la respuesta del tratamiento con IEGFR.

Manejo de la toxicidad cutánea

No se dispone en la actualidad de recomendaciones de tratamiento basadas en la evidencia para la toxicidad cutánea secundaria a IEGFR, por lo que el manejo de la misma se basa, en la opinión de expertos[4,5].

Para el manejo de la toxicidad es preciso realizar, previo al tratamiento, una gradación de severidad de la misma.

Tabla 2. Gradación de la toxicidad cutánea

TOXICIDADES	Reacción pustulo-papular	síntomas	impacto vida diaria	sobreinfeccion
Leve	Localizada	mínimamente	no	no
Moderada	Generalizada	prurito o fragilidad cutánea leve	mínimo	no
Severa	Generalizada	prurito o fragilidad cutánea severa	significativo	Sobreinfectado o con posibilidad de sibreinfección

El objetivo principal del tratamiento de la toxicidad cutánea es aliviar el malestar físico y emocional que sufren los pacientes, en especial aquellos que tienen un peor pronóstico o se encuentran en fases de enfermedad avanzada. Si la toxicidad no se trata adecuadamente, la cumplimentación del tratamiento puede verse comprometida, y en definitiva, sus resultados.

El tratamiento debe de ser individualizado, con una valoración adecuada del tipo y extensión de las lesiones, precisando en los casos más severos de un manejo multidisciplinar con los dermatólogos.

Medidas generales:

- Humedecer las zonas secas de la piel 2 veces al día con un emoliente sin alcohol
- Evitar la exposición solar, con aplicación de protector solar 1-2 horas previas a la exposición

Tabla 3: medidas de intervención según la gravedad de toxicidad

TOXICIDAD	TRATAMIENTO	MODIFICACIÓN DOSIS IEGFR
LEVE	No requiere intervención Lavado de las zonas afectadas con jabón antiséptico dos veces al día.	No requiere
MODERADA	Hidrocortisona tópica al 1% o al 2.5% Clindamicina gel al 1% Doxiciclina 100 mg/24 h ó Minociclina 100 mg/24 h Si prurito: Antihistamínico tipo hidroxicina 25 mg/8 h Volver a valorar a las dos semanas	No requiere
SEVERA	Hidrocortisona tópica al 1% o al 2.5% Clindamicina gel al 1% Doxiciclina 100 mg/12 h ó Minociclina 100 mg/12 h Si prurito muy intenso hidroxicina 50 mg/8 h Volver a valorar a las dos semanas	Reducción dosis Si no mejora en 2-4 semanas STOP del tratamiento

Como conclusión podemos resaltar que la toxicidad cutánea es fácilmente manejable y sólo en casos severos va a precisar la interrupción del tratamiento[5].

TOXICIDAD GASTROINTESTINAL

La toxicidad gastrointestinal descrita con los IEGFR es consecuencia del daño producido a nivel de la mucosa del intestino delgado y colon, produciendo un exceso de fluidos secretados en la luz intestinal. Parece que el EGF interviene en el mantenimiento de la integridad de la mucosa y la maduración del epitelio escamoso del tracto gastrointestinal y su deficiencia se relaciona con la presencia de sintomatología gastrointestinal. De este modo, la diarrea es la principal toxicidad limitante de dosis de los TKI de EGFR, y se potencia con la adición de otros fármacos quimioterápicos, como es el caso de la asociación de cetuximab con irinotecan en CCR.

La toxicidad gastrointestinal más importante se ha descrito con Gefitinib, apareciendo diarrea grado 1-2 entre 23,6-35% de los pacientes, siendo la segunda toxicidad más frecuente (por detrás de la toxicidad cutánea) y sin ningún caso de diarrea grado 4

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

Las reacciones infusionales de hipersensibilidad aparecen de forma frecuente en los tratamientos con mAbs IEGFR, principalmente con el uso de Cetuximab. Aproximadamente, el 20 % de los pacientes en tratamiento con Cetuximab van a experimentar una reacción de hipersensibilidad de cualquier grado durante la infusión del fármaco. El 3 % presenta toxicidad grado 3-4, sobre todo, durante la primera dosis de fármaco; por ello, es obligatoria la premedicación con un antihistamínico H1 antes de las administraciones.

El mecanismo fisiopatológico se explica por el componente quimérico que presenta el Cetuximab (contiene secuencias murinas y humanas combinadas mediante ingeniería genética), las reacciones de hipersensibilidad podrían ser mediadas por anticuerpos humanos anti-murinos. Este hecho explicaría la baja incidencia de estas reacciones producidas por el Panitumumab (<1%), que es un anticuerpo monoclonal completamente humanizado, y que no precisa premedicación con antihistamínicos[2].

Toxicidad, NCI-CTC Grado	Modificación de la dosis del fármaco del estudio	Tratamiento recomendado
GRADO 1	Ninguna	Considerar tratamiento con loperamida (4 mg a la aparición de los síntomas, seguidos de 2 mg cada 2-4 horas hasta la desaparición de la diarrea por espacio de 12 horas) y apropiada rehidratación.
GRADO 2	Ninguna	Loperamida y apropiada rehidratación.
GRADO 3	Interrupción	Interrupción del tratamiento y apropiada rehidratación, control del equilibrio electrolítico y la función renal hasta la resolución a Grado ≤1; reiniciar tratamiento con dosis reducida.
GRADO 4	Suspender el tratamiento	Apropiada rehidratación, control del equilibrio electrolítico y la función renal hasta la resolución

HIPOMAGNESEMIA

La aparición de hipomagnesemia, es un efecto secundario frecuente con los mAbs IEGFR, que aparece en el 22 % de los pacientes tratados con Cetuximab[7] y en el 39 % de los pacientes tratados con Panitumumab (4 % presenta hipomagnesemia grado 3-4 que precisa tratamiento mediante suplementos orales o intravenosos). El mecanismo fisiopatológico consiste en una alteración en la reabsorción del magnesio a nivel de la porción ascendente del asa de Henle, donde se reabsorbe el 70% del magnesio filtrado y donde EGFR se expresa de forma importante. Cuando se bloquea el EGFR por los mAbs IEGFR se interfiere en el transporte de Magnesio provocando una depleción del mismo.

Es importante recordar, en los pacientes que estén en tratamiento con Cetuximab o Panitumumab, realizar una medición rutinaria del magnesio sérico, y sospechar la hipomagnesemia en aquellos pacientes que desarrollen debilidad muscular durante el tratamiento.

TOXICIDAD PULMONAR

Toxicidad descrita principalmente con los TKI de EGFR, tanto Gefitinib como Erlotinib. Frecuentemente se trata de una enfermedad pulmonar intersticial cuya fisiopatología no está del todo aclarada, parece ser que EGFR tiene un papel importante en el mantenimiento y reparación del tejido epitelial que regula la producción de mucina en las vías aéreas.

La toxicidad pulmonar por Gefitinib, ocurre típicamente dentro de los primeros 90 días de tratamiento, con una incidencia en torno al 1-2 % en las series Japonesas y una mortalidad en torno al 0.87% y una incidencia del 0,3 % en EEUU. Se trata de una neumonía Intersticial de aparición aguda, siendo fatal en un tercio de los casos y cuya frecuencia aumenta en pacientes con antecedente de fibrosis pulmonar, historial de tabaquismo y/o radioterapia torácica previa[8]. Por todo ello, la indicación de Gefitinib debería ser cuidadosa, especialmente en pacientes con comorbilidades pulmonares, y en aquellos con sintomatología respiratoria o hallazgos radiológicos de fibrosis durante los 2 primeros meses de inicio de tratamiento con Gefitinib[8].

Se han descrito episodios de pneumonitis con el uso de Erlotinib a dosis de 150 mg (la dosis habitual), un porcentaje pequeño de pacientes (1 %) desarrollaron pneumonitis severa y fallo respiratorio, produciéndose el fallecimiento en el 100% de los mismos[9].

El manejo de la pneumonitis inducida por drogas (tanto de Gefitinib como Erlotinib) consiste en la interrupción del agente causal y la corticoterapia sistémica. Es importante excluir la causa infecciosa de la pneumonitis antes de iniciar el tratamiento corticoideo, por el efecto inmunosupresor que éste ocasiona. En casos severos, el paciente puede precisar del uso de ventilación mecánica.

TOXICIDAD DE LOS INHIBIDORES IRREVERSIBLES DE EGFR (AFATINIB)

Afatinib es un inhibidor irreversible de la familia de receptores ErbB que inhibe el receptor del factor de crecimiento epidérmico tipo 1 (ErbB1 o EGFR) tipo 2 (ErbB2 o HER2) y el ErbB4.

El perfil de acontecimientos adversos es similar al de los tratamientos dirigidos contra EGFR, siendo principalmente tipo gastrointestinal y cutáneo.

Tabla 4: Principal Toxicidad De Afatinib

AA (dosis 50 mg)	Todos los grados (%)	Grado 3, n(%)
DIARREA	83,3	17,9
EXANTEMA/ACNÉ	72,6	13,2
ESTOMATITIS	52,8	5,1
ALTERACIÓN UNGUEAL	33,5	4,1

La diarrea asociada a afatinib suele aparecer normalmente durante las primeras dos semanas de exposición al fármaco. El diagnóstico y el tratamiento precoz de la diarrea son esenciales para evitar tener que disminuir la dosis o el abandono del mismo, por ello se recomienda dar fármacos antidiarreicos al comienzo del tratamiento con una cantidad diaria de líquido de más de dos litros con sales y azúcar para evitar hiponatremia e hipocaliemia.

TOXICIDAD DE AGENTES ANTIANGIOGÉNICOS

GENERALIDADES

El VEGF es un factor predominantemente proangiogénico, que se une a varios receptores endoteliales, principalmente VEGFR-1 y VEGFR-2, desencadenando una cascada de señalización intracelular que permite la proliferación endotelial y la angiogénesis. El VEGF juega un papel fundamental en diversos procesos fisiológicos como la cicatrización de las heridas y el mantenimiento de la integridad de la mucosa, por ello, su inhibición puede desembocar en distintos efectos adversos, poco frecuentes con los tratamientos quimioterápicos clásicamente utilizados[2]. Las moléculas que se dirigen específicamente frente a la vía de señalización del VEGF aprobadas actualmente para el tratamiento de distintos tipos de tumores son:

- Bevacizumab: anticuerpo monoclonal recombinante humanizado, que se une al VEGF, evitando su unión al receptor endotelial VEGFR-1 y VEGFR-2.

- Pequeñas Moléculas Inhibidoras de múltiples receptores tirosin-kinasa (VEGFR-1,2 y 3, PDGFR, KIT, RET, FLT3): Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Axitinib, Regorafenib

La principal diferencia entre estos dos grandes grupos de fármacos es la disponibilidad oral de los inhibidores TK frente a los VEGF, que sólo pueden utilizarse por vía intravenosa. Como consecuencia de la inhibición de la vía del VEGF, las toxicidades más frecuentemente documentadas, común a todos ellos y cuyo manejo es necesario conocer son: la hipertensión, la proteinuria, los eventos tromboembólicos, las complicaciones hemorrágicas y la perforación gastrointestinal.

HIPERTENSIÓN Y EVENTOS CARDIOVASCULARES

Hipertensión

Es un efecto de clase de todos los inhibidores de la angiogénesis, tanto de los anticuerpos monoclonales como de los ITK. Es consecuencia del papel principal del VEGF en regular el tono vasomotor y el mantenimiento de la tensión arterial. Fisiopatológicamente se explica por la disminución en la producción y la liberación de óxido nítrico, que es un potente vasodilatador, por parte de las células endoteliales[10].

Tabla 5: incidencia de hipertensión y antiangiogénicos

FARMACO	HTA cualquier grado	HTA G3-4
Bevacizumab	32% (26-36%)	11-16%
Sunitinib	30%	10,3%
Sorafenib	8-14%	4-5%
Pazopanib	40%	4%
Axitinib	58%	15%
Regorafenib	30.4%	7.6%

El tratamiento de la hipertensión secundaria al uso de agentes antiangiogénicos, teniendo en cuenta el mecanismo fisiopatológico de actuación de los mismos, la vasoconstricción, consiste en drogas vasodilatadoras. Son de elección: los IECAs, ARA-II o los antagonistas del Calcio.

En el caso de que con la utilización de dos fármacos antihipertensivos a dosis máximas no sea suficiente para la normalización de cifras, o que la hipertensión se acompañe de signos y síntomas de daño orgánico, el tratamiento con inhibidores de angiogénesis deberá ser interrumpido[11].

Proteinuria

De forma extraordinaria, el uso de inhibidores de angiogénesis puede desembocar en un síndrome nefrótico o necesitar de hemodiálisis, pero objetivar proteinuria asintomática en los pacientes tratados con estas nuevas drogas no es infrecuente, sobre todo asociado al uso de Bevacizumab[12].

En la práctica diaria, los pacientes que estén siendo tratados con Bevacizumab requieren monitorización mensual de su proteinuria en orina de 24 horas, de manera que ante aumento progresivo de la proteinuria es necesario la reducción de la dosis de tratamiento y si la proteinuria en orina es mayor a 2 g/24 horas, la interrupción del mismo.

Tromboembolismo cardiovascular y cerebrovascular

Existe un alta incidencia de accidentes isquémicos transitorios (AITs), accidentes cerebrovasculares (ACVs), angina de pecho e infartos de miocardio en pacientes en tratamiento con inhibidores de la angiogénesis, a menudo asociado a hipertensión y daño microvascular largamente mantenido en el tiempo. En global, podemos decir que la incidencia de eventos tromboembólicos asociado al uso de Bevacizumab es del 4,4 % del total de los pacientes tratados.

Los factores de riesgo más importantes asociados al desarrollo de estos eventos son: la edad superior a 65 años, presentar una historia previa de este tipo de patología y desde el punto de vista fisiopatológico parece ser que el daño endotelial es básico.

Aunque hay datos suficientes para afirmar que el tratamiento anticoagulante combinado con Bevacizumab es seguro, ante la aparición de cualquier evento tromboembólico atribuible a un inhibidor de angiogénesis, las recomendaciones actuales consisten en la interrupción inmediata del tratamiento[12].

HEMORRAGIA

El VEGF tiene un papel fundamental en mantener la integridad de los tejidos y la reparación de las heridas, de modo que su inhibición puede interferir en estos procesos fisiológicos, facilitando un retraso en la cicatrización y favoreciendo complicaciones hemorrágicas, así como permitiendo que la integridad tisular se vea amenazada (mucositis).

Debido al retraso producido por Bevacizumab en el proceso de cicatrización de las heridas, no debe usarse dentro de los siguientes 28 días de realización de cirugía mayor[12].

El tratamiento con Bevacizumab aumenta el riesgo de hemorragia, habitualmente se trata de episodios de hemorragia menor (**grado 1**) como epistaxis, que aparecen en un tercio de los pacientes tratados. Sin embargo, en determinados pacientes puede aparecer hemoptisis masiva, así se corroboró en el estudio fase II para CNMP, en el que pacientes con histología de carcinoma epidermoide presentaron mayor riesgo de hemoptisis fatal[15], lo que llevó a excluir esta histología .en el diseño del estudio pivotal para aprobación de Bevacizumab combinado con QT en CNMP.

Por ello, Bevacizumab no debe administrarse nunca en pacientes con historia reciente de hemoptisis de más de media cucharada de sangre roja.

Otros eventos hemorrágicos menos frecuentes son: hemorragia gastrointestinal, subaracnoidea e ictus hemorrágico. Sin embargo, no podemos afirmar que la presencia de metástasis cerebrales aumente el riesgo de sangrado con el uso de antiangiogénicos, ya que en todos los estudios los pacientes con metástasis cerebrales han sido excluidos. Evidentemente, en el manejo de estas hemorragias severas, una vez resuelto el proceso agudo, es obligatoria la interrupción del tratamiento.

También se ha descrito un aumento del riesgo de hemorragia en los pacientes tratados con otros antiangiogénicos como Regorafenib, apareciendo un 21.4% de efectos hemorrágicos siendo la mayoría de ellos epistaxis[13].

PERFORACIÓN

El uso de inhibidores de la angiogénesis aumenta el riesgo de perforación gastrointestinal (gástrica, intestino delgado o colon). Típicamente se manifiesta como un abdomen agudo, por ello la exploración meticulosa y repetida del paciente con dolor abdominal que está siendo tratado con inhibidores de angiogénesis es obligatoria.

Aunque el mecanismo fisiopatológico no se conoce, sí se han identificado una serie de factores de riesgo: el uso de AINEs, la enfermedad inflamatoria crónica, presentar úlcera gástrica, haber tenido cirugía reciente, haber recibido radioterapia abdominal o tener un cuadro oclusivo secundario al crecimiento tumoral. Se han descrito casos de perforación intestinal tanto con anticuerpos monoclonales anti-VEGF (Bevacizumab) como con ITK del VEGFR (Sunitinib, Sorafenib), disponiéndose de datos de tasas de perforación con el uso de Bevacizumab en torno al 2 % de los pacientes tratados[12]. En cualquier caso, ante la aparición de un evento de estas características, se ha de interrumpir inmediatamente el tratamiento.

MUCOSITIS

El VEGF, como se ha referido anteriormente, tiene un papel fundamental en el mantenimiento y la integridad de los tejidos, así como en la reparación de la mucosa dañada. Por ello, su inhibición puede llevar a lesiones en la mucosa del tracto digestivo. La incidencia de diarrea con Sunitinib es del 29% (el 3% era grado 3-4), y del 58% para Sorafenib[14].

El manejo de estos efectos adversos no difiere de los métodos convencionales del tratamiento de la mucositis y la diarrea.

ASTENIA

La administración de inhibidores de la angiogénesis (tanto ITK de VEGFR como anticuerpos monoclonales anti-VEGF) se asocia con astenia de intensidad leve a moderada, o incremento de su intensidad. Se considera uno de los efectos secundarios más frecuentes en los pacientes tratados con ITK con una frecuencia de aparición del 73% en los pacientes tratados con Sorafenib[14,] del 51% en los tratados con Sunitinib[14-16], del 52% de los tratados con Axitinib[17], →30% con Regorafenib[13] y del 14% en los tratados con Pazopanib[18] pero con una incidencia de astenia G3-4 inferior al 10% en todos los casos. La anemia como causa de astenia secundaria al uso de estos agentes no suele ser frecuente, pero el hipotiroidismo como causa tratable de astenia sí que debe ser investigado (ya que ocurre en más del 50 % de pacientes tratados con Sunitinib).

HIPERTRANSAMINASEMIA

Ambos agentes, tanto los ITK de VEGFR como los anticuerpos monoclonales anti-VEGF, pueden producir elevación de cifras de transaminasas, y a veces, hepatotoxicidad limitante de dosis.

Aunque el mecanismo fisiopatológico no está totalmente estudiado, sí que es conocida la función del VEGF en la integridad estructural y funcional del hígado.

Ante cualquier grado 3 o 4 de hipertransaminasemia es obligatorio interrumpir el tratamiento, casi siempre son hipertransaminasemias reversibles, y en caso de proseguir el tratamiento se requerirá reducción de dosis del fármaco causante.

En el estudio fase III de Regorafenib en cáncer de colon (CORRECT) se describieron 3 casos de lesión hepática grave con desenlace fatal (0.3%), En estos pacientes la disfunción hepática se inició dentro de los 2 primeros meses de tratamiento y se caracterizó por un patrón de lesión hepatocelular con elevaciones de las transaminasas más de 20 veces el límite de la normalidad, seguidas de un aumento de la bilirrubina. Las biopsias hepáticas de 2 pacientes mostraron necrosis hepatocelular con infiltración por células inflamatorias.[13]

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS

El síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS) con una incidencia de <0.1% ha sido descrito con el uso de Bevacizumab. Se trata de un trastorno neurológico que se puede manifestar como cefalea, letargia, confusión, ceguera y otros trastornos neurológicos consecuencia de edematización de la sustancia blanca posterior. Frecuentemente se asocia a hipertensión moderada o severa pero no es preciso para el diagnóstico, el cual se hará mediante técnica de imagen con IRM.

Por ello, los inhibidores de VEGF deben ser usados con precaución en pacientes con hipertensión arterial mal controlada, administrándose tras un adecuado control de la misma.

Ante la aparición de RPLS, se debe interrumpir el tratamiento con el inhibidor de la angiogénesis, e iniciar el tratamiento antihipertensivo. Los síntomas suelen mejorar y resolverse en unos días, aunque en algunos pacientes pueden quedar secuelas neurológicas.[18]

SÍNDROME DE MANO-PIE (EDPP)

La eritrodisestesia palmoplantar (EDPP) o síndrome de mano-pie, se define como eritema doloroso, a menudo precedido de parestesias en palmas de las manos y plantas de los pies, que puede aparecer como efecto secundario con el uso de ITK de VEGFR (tanto con Sunitinib[14-16] como con Sorafenib[14] y Regorafe-nib[13] y menos frecuente con Pazopanib[18]), no asociándose con el uso de anticuerpos monoclonales anti-VEGF.

Aparece con una frecuencia aproximada del 45.2% en los pacientes tratados con Regorafenib, 19% de los pacientes tratados con Sorafenib y del 18% de los tratados con sunitinib, pero con una frecuencia inferior al 5% de grado 3-4 en la mayoría de ellos.

El tratamiento consiste en la aplicación de compresas frías, tratamiento con corticosteroides, vitamina B6, vitamina E y Dimetil-sulfóxido al 99% tópico.

CARDIOTOXICIDAD

La toxicidad cardiaca relevante clínicamente es muy poco frecuente en tratamiento con ITK, siendo la disfunción ventricular izquierda el principal efecto adverso (hasta un 12% de los pacientes con CCRm)[14-16] con sunitinib, alcanzando G3-4 en 1-2% de los mismos. No obstante en el 27% de los pacientes tratados con sunitinib presentan disminución de la FEVI.

Las arritmias, incluida bradicardia y la prolongación de los intervalos PR y QT, se han visto muy rara vez →1% de los casos con sunitinib. En el tratamiento con Pazopanib la disfunción ventricular izquierda es el principal efecto adverso (hasta un 12% de los pacientes con CCRm)[18] En el caso del tratamiento con Bevacizumab se ha objetivado un riesgo de Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) grados 2-4 del 1.7%[12].

HIPOTIROIDISMO

El hipotiroidismo, definido como cuadro clínico caracterizado por astenia, cambios tróficos, estreñimiento y letargia, así como alteraciones bioquímicas como la elevación de TSH, es un efecto adverso frecuente secundario al tratamiento con Sunitinib[,14,16,,19-21]. Se objetivan niveles anormales de TSH en aproximadamente el 60 % de los pacientes, y un 30 % puede desarrollar un hipotiroidismo primario y persistente. En este último grupo de pacientes, un 40 % tuvieron supresión de las concentraciones de TSH previo al desarrollo de hipotiroidismo, sugiriendo tiroiditis en el mecanismo de producción.

Se ha descrito en pacientes de forma precoz a la primera-segunda semana de iniciar el tratamiento pero la incidencia se incrementa progresivamente con la duración del mismo.

Por lo que respecta al manejo de esta toxicidad, dada la alta frecuencia de hipotiroidismo y los síntomas inespecíficos acompañantes, los pacientes deberían ser monitorizados (TSH y T4) antes del comienzo del tratamiento con Sunitinib y cada 2 o 3 meses, teniendo en cuenta que bajos niveles de TSH en pacientes con leves síntomas de tirotoxicosis puede preceder al establecimiento del hipotiroidismo.

Cuando la clínica del hipotiroidismo se ha establecido, ha de ser tratado; incluso debe ser considerado su tratamiento en aquellos casos con hipotiroidismo subclínico.

Al igual que con la hipertensión arterial, se ha establecido que el desarrollo de hipotiroidismo durante los primeros dos meses de tratamiento es un factor predictivo independiente de supervivencia.

Tabla 6. Efectos adversos de los inhibidores de la angiogénesis

EFECTO ADVERSO	BEVACIZUMAB	SOREFENIB	SUNITINIB	PAZOPANIB	AXITINIB	REGORAFENIB
HTA	SI	SI	SI	SI	SI	SI
PROTEINURIA	SI	NO	SI	SI	SI	SI
EFECTOS TROMBOTICOS	SI	SI	SI	SI	SI	SI
HEMORRAGIA	SI	SI	SI	SI	SI	SI
PERFORACION	SI	SI	SI	SI	SI	SI
ASTENIA	SI	SI	SI	SI	SI	SI
DIARREA	NO	SI	SI	SI	SI	SI
EPP	NO	SI	SI	SI	SI	SI
HIPOTIROIDISMO	NO	NO	SI	SI	SI	SI
TOXICIDAD CARDIACA	NO	SI	SI	SI	NO	SI

AFLIBERCEPT

Es una proteína recombinante de fusión formado de partes de dos receptores de VEGF fusionados a una parte de una proteína inmunitaria. Al unirse al VEGF, el ziv-aflibercept le impide que interactúe con los receptores en las células endoteliales, por lo cual se bloquea el crecimiento y la formación de vasos sanguíneos nuevos.

Presenta toxicidad similar a otros antiangiogénicos como Bevacizumab, destacando:

Hemorragia: Aparecen episodios de sangrado/hemorragia (de todos los grados) en un 40% de los pacientes tratados, la forma de sangrado más frecuente fue epistaxis menor (Grado 1-2) en el 27,7% de los pacientes, aunque se objetivó hemorragia grado 3-4 en el 2,9% de los pacientes tratados, incluyendo hemorragia GI, hematuria y hemorragia post-tratamiento. En los estudios fase II se han objetivado algún caso de hemorragia intracraneal grave y hemoptisis incluyendo casos mortales.

Formación de fístulas y perforaciones: Del estudio pivotal y los distintos estudios fase II y fase III se notificaron fístulas (anales, enterovesicales, enterocutáneas, colovaginales, intestinales) en el 1.5% de los pacientes tratados. Además se objetivó un 0.5% de riesgo de perforación gastrointestinal.

Hipertensión arterial : se notificó hipertensión (todos los grados) en el 41,2% de los pacientes siendo hasta en un 19.1% grado 3. En la mayoría de los casos apareció en los primeros 2 ciclos de tratamiento.

TOXICIDAD DE AGENTES ANTI-HER2

Aproximadamente el 20-25 % de los cánceres de mama sobreexpresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico EGFR-2 o HER-2 (c-erb B2). Esta característica molecular se asocia con un peor pronóstico y una supervivencia global menor. En la actualidad hay varios fármacos dirigidos específicamente frente a esta diana molecular, con distinta vía molecular de actuación y distinta indicación en el tratamiento oncológico del cáncer de mama.

TRASTUZUMAB

Anticuerpo monoclonal humanizado IgG1, que se une selectivamente y con alta afinidad al dominio extracelular del EGFR-2 o HER-2.

Los efectos secundarios más frecuentes asociados al tratamiento con Transtuzumab son:

Cardiotoxicidad

El ensayo clínico pivotal que dio la aprobación de Trastuzumab en el cáncer de mama metastásico que sobreexpresaba HER-2, se publicó en 2001, siendo la principal toxicidad observada la cardiotoxicidad[28], existiendo mayor riesgo con la edad y al asociar Antraciclinas con Trastuzumab[22].

Los resultados de los ensayos clínicos con Trastuzumab adyuvante muestran que la combinación de éste con Taxanos administrados de forma secuencial tras la administración de quimioterapia con régimen de antraciclinas, aumenta el riesgo absoluto de insuficiencia cardíaca congestiva sintomática (grado III/IV de la NYHA) entre el 0.6 % en el ensayo HERA y el 4.1 % en el ensayo NSABP B-31.

El mecanismo fisiopatológico responsable de la cardiotoxicidad no se conoce completamente. En un estudio con ratones deficientes en ErbB-2, se observó que estos desarrollaron cardiomiopatía dilatada, dilatación cameral, adelgazamiento de pared y disminución de la contractilidad cardíaca, por ello se postula que ErbB-2 y su señalización es clave a nivel de los miocitos en la prevención de la cardiomiopatía dilatada[22]. En contraste con la toxicidad cardíaca de las Antraciclinas (que es irreversible, dosis-dependiente y asocia cambios ultraestructurales), la cardiotoxicidad asociada a Trastuzumab es reversible, idiosincrática y no se asocia con daño estructural.

Por lo que respecta al manejo de la toxicidad, se ha establecido que ante la aparición de insuficiencia cardíaca congestiva se ha de interrumpir definitivamente el tratamiento, y temporalmente cuando se detecte un descenso de la fracción de eyección del 15 % (respecto a nivel basal previo a inicio del tratamiento) o por debajo del 50 %. Trastuzumab puede ser reiniciado a las 4-8 semanas si se comprueba que la FEVI retorna a límites normales y la disminución absoluta respecto a su nivel basal en menor al 15 %.

Hay datos que sugieren que en pacientes con enfermedad metastásica con un descenso significativo de la FEVI, el tratamiento con betabloqueantes o IECAs puede permitir la reintroducción del tratamiento con Trastuzumab, asumiendo por parte de la paciente y del médico responsable el equilibrio riesgo-beneficio[22].

Por todo lo expuesto, es muy importante en pacientes que inicien un tratamiento con Trastuzumab realizar una correcta valoración de la función cardíaca previo al inicio del mismo y un seguimiento posterior de la misma. Prestando atención a los pacientes en tratamiento adyuvante libres de enfermedad, que hayan recibido regímenes con Antraciclinas y Trastuzumab, ya que la cardiotoxicidad puede aparecer a largo plazo.

Reacciones infusiones

Durante la primera infusión de Trastuzumab, en el 40 % de las pacientes, aparece una reacción consistente en fiebre y escalofríos. Se trata con Paracetamol, resolviéndose el cuadro en la gran mayoría de casos, únicamente la interrupción permanente de Trastuzumab es requerida en <1% de pacientes.

Otros signos o síntomas que pueden aparecer durante la reacción infusional son náuseas, vómitos, dolor (habitualmente en la zona tumoral), rigidez, cefalea, disnea, rash y astenia.
En aquellos pacientes que durante la infusión de Trastuzumab experimenten disnea o hipotensión clínicamente significativa, se ha de interrumpir la infusión, y se han de iniciar medidas médicas que incluyan la administración de difenhidramina, broncodilatadores, corticosteroides, oxígeno y epinefrina, si precisa. De forma que, la administración de trastuzumab deberá ser definitivamente interrumpida en los pacientes en los que acontezca una reacción infusional severa.

Toxicidad pulmonar

La incidencia de pneumonitis inducida por trastuzumab se estima en un 0,4 a 0,6 %, esta pneumonitis puede presentarse con una progresión rápida de infiltrados pulmonares y fallo respiratorio tras haber recibido la primera dosis de trastuzumab o después de 6 semanas de tratamiento. La mortalidad de esta complicación se sitúa en torno al 0,1 %.

Otra de las toxicidades pulmonares también registrada con el uso de trastuzumab es la alveolitis neutrofílica aguda y la neumonía organizada tras el tratamiento con trastuzumab

Otros efectos adversos

Otras toxicidades menos comunes asociadas al uso de trastuzumab han sido la diarrea con una incidencia del 25% y la glomerulopatía, en forma de síndrome nefrótico. Esta úlltima aparece de forma poco frecuente entre los 4 y los 18 meses tras el inicio del tratamiento.

LAPATINIB

Lapatinib es una pequeña molécula inhibidor tirosin-kinasa (ITK) que presenta una acción doble: inhibe el dominio tirosin-kinasa intracelular de EGFR/ErbB-1 y HER-2/ErbB-2.

La principal toxicidad derivada del uso del Lapatinib, es la gastrointestinal, y más concretamente la diarrea. Aparece diarrea de cualquier grado en el 60 % de los pacientes que reciben tratamiento combinado (lapatinib + capecitabina), sólo el 1 % experimenta diarrea G4. También es frecuente la aparición de rash que ocurre en el 27 % de los pacientes, tratados con la combinación.

La seguridad cardíaca del fármaco, también ha sido evaluada. Los datos se han recopilado de todos los estudios fase I-III, en los cuales se ha objetivado que el 1.6 % de los pacientes tratados con lapatinib experimentaban una disminución de la FEVI, con una disminución sintomática de la misma en el 0,2 %.

En el estudio fase III que dio la aprobación a lapatinib no hubieron eventos cardíacos sintomáticos, y no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en la caída de la FEVI entre los dos brazos de tratamiento, si bien existía el sesgo de que las pacientes participantes en el estudio tenían un "buen perfil cardíaco", ya que previamente habían recibido trastuzumab y mantenían una buena FEVI[23].

TRASTUXUMAB-EMTANSINA

Trastuzumab emtansina, es un conjugado anticuerpo-fármaco dirigido contra HER2 que contiene el anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado anti-HER2 trastuzumab, unido mediante enlace covalente al inhibidor microtubular DM1. La conjugación de DM1 a trastuzumab confiere selectividad al agente citotóxico por las células de tumores que sobreexpresan HER2, lo que potencia el transporte intracelular de DM1 directamente hacia el interior de las células malignas.
De los ensayos clínicos fase II y fase III del fármaco en que un total de 884 han sido tratados con T-DM1 se objetiva que las principales toxicidad observadas fueron: (≥25%) hemorragia (incluido epistaxis), elevación de transaminasas, astenia, dolor musculoesquelético y cefalea, la mayoría de las cuales grado 1-2. Las Reacciones adversas a medicamentes (RAM) de Grado 3 ó 4 más frecuentes (→ 2%) fueron trombocitopenia, fatiga, elevación de las transaminasas, anemia, hipopotasemia, dolor musculoesquelético y neutropenia[24].

Destacamos elevación de las transaminasas elevaciones en el 28% de los pacientes de los ensayos clínicos. Se notificaron elevaciones de AST y ALT de Grado 3 ó 4 en el 4,1 y el 2,8 % de los pacientes, respectivamente, y normalmente se produjeron en los primeros ciclos de tratamiento.
Se notificó disfunción ventricular izquierda en el 2,0 % de los pacientes. La mayoría de los acontecimientos observados fueron reducciones asintomáticas de la FEVI de Grado 1 o 2. Estos acontecimientos poco frecuentes de Grado 3 o 4 se produjeron generalmente en los primeros ciclos de tratamiento (1-2). Se recomienda realizar controles adicionales de la FEVI en los pacientes que presenten valores de FEVI ≤ 45 %

La trombocitopenia apareció en el 31,4 % de los pacientes y fue la reacción adversa más frecuente que requirió la interrupción del tratamiento (1,4 %). La trombocitopenia fue de Grado 1 o 2 en la mayoría de los pacientes, el nadir se alcanzó hacia el día 8 y los recuentos se restablecieron generalmente a Grado 0 o 1 antes de administrar la siguiente dosis planificada. La incidencia de acontecimientos de Grado 3 o 4 fue del 11,3%. La incidencia de sangrado en el ensayo clínico fase III fue del 29,8% siendo (Grado ≥3) en el 1,4 % de los mismos[24.]

PERTUZUMAB

Anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que se une de forma específica al dominio de dimerización (subdominio II) de la región extracelular del receptor HER2, inhibiendo por consiguiente la dimerización del receptor. Esto implica un mecanismo de acción innovador y único, ya que es capaz de bloquear la heterodimerización dependiente de ligando del receptor HER2 con otros miembros de la familia HER (EGFR/HER1, HER3 y HER4).

Entre los efectos adversos más frecuentes (>50%) objetivados de las más de 1400 pacientes tratadas en el ensayo clínico fase III y los distintos ensayos clínicos fase II fueron diarrea, alopecia y neutropenia. Las RAM de Grado 3-4 más frecuentes (> 10 %) fueron neutropenia, neutropenia febril y leucopenia, y las reacciones adversas más graves fueron neutropenia febril, neutropenia y diarrea.[25]

Después de 1 año de seguimiento adicional, la disfunción ventricular izquierda ocurrió con una frecuencia <10 %.

En el ensayo pivotal aparecieron un 13,0 % de reacciones a la perfusión, siendo la mayoría de ellas leves o moderadas. Las reacciones infusionales más frecuentes (> 1,0 %) fueron fiebre, escalofríos, cansancio, cefalea, astenia, hipersensibilidad y vómitos. La frecuencia total de acontecimientos de hipersensibilidad/anafilaxia del 10,8 % ; de ellas el 2 % fueron de grado 3-4 En general, la mayoría de las reacciones de hipersensibilidad fueron de intensidad leve o moderada y se resolvieron en el curso del tratamiento.[25]

La mayoría de las pacientes de ambos grupos de tratamiento tuvieron al menos un acontecimiento de leucopenia (62,4 % de las pacientes tratadas en el grupo de pertuzumab y 58,2 % de las pacientes tratadas en el grupo del placebo), de los cuales la mayoría fueron acontecimientos de neutropenia. La neutropenia febril ocurrió en el 13,8 % y 7,6 % de las pacientes tratadas, respectivamente. En ambos grupos de tratamiento, el porcentaje más elevado de pacientes que tuvieron una neutropenia febril fue en el primer ciclo de tratamiento.

La diarrea ocurrió en el 6,8% de las pacientes tratadas con Pertuzumab. La mayoría de los acontecimientos fueron de intensidad leve a moderada y ocurrieron en los primeros ciclos de tratamiento. La incidencia de diarrea de Grado 3-4 fue del 7,9 % y l a mediana de duración del episodio más largo de diarrea fue de 17 días, resolviéndose adecuadamente con antidiarreicos.[25]

TOXICIDAD DE AGENTES ANTI-CD20. RITUXIMAB.

GENERALIDADES

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino, cuya diana molecular a la que se une es el antígeno CD20. Rituximab produce una rápida eliminación de la circulación de las células B, de tal forma que los niveles de células B tardan una media de 12 meses en volver a la normalidad tras finalización del tratamiento.

Los mecanismos por los que rituximab induce la muerte celular son varios: la citotoxicidad dependiente de complemento, la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo y la estimulación de la vía apoptótica[26].

Los datos de seguridad para rituximab en función de los distintos ensayos clínicos realizados han permitido establecer que los efectos secundarios más frecuentes son los derivados de la infusión del fármaco.

En conjunto, la toxicidad del rituximab en combinación con quimioterapia es bien tolerada, y a excepción de la reacción infusional y la mayor toxicidad hematológica, no añade mucha más toxicidad relevante al régimen de quimioterapia utilizado[26].

REACCIÓN INFUSIONAL

La reacción infusional asociada a Rituximab de intensidad leve-moderada, y que consiste en fiebre y escalofríos, ocurre en la mayoría de pacientes durante la perfusión del fármaco; de hecho, se ha objetivado hasta en el 77 % de los mismos durante la primera infusión, disminuyendo en subsiguientes infusiones, siendo del 14 % en la octava.

Otros síntomas frecuentes que pueden ocurrir durante la infusión de Rituximab son: náuseas, astenia, hipotensión, prurito, cefalea, broncoespasmo, rinitis, mialgias y urticaria. Generalmente, ocurren entre los 30 y los 120 minutos tras haber iniciado la infusión, y se resuelven disminuyendo la velocidad de perfusión o interrumpiendo la misma, precisando en ocasiones de medidas de soporte farmacológico.

INFECCIONES

Rituximab induce depleción de células B en el 70 a 80 % de los pacientes con LNH, asociándose con una disminución de inmunoglobulinas séricas en un mínimo número de ellos. Es por eso, por lo que el tratamiento con Rituximab, puede predisponer a infecciones.

En datos que disponemos del uso de Rituximab en el tratamiento de LNH folicular o de bajo grado CD20 positivo en recaída o refractario al tratamiento, la incidencia de eventos infecciosos fue del 31 %. Procesos infecciosos graves (grado 3 o 4) incluyendo sepsis, se dieron en el 2% de pacientes.

Especial atención y cuidado se ha de tener en pacientes hepatitis B positivos, ya que se han registrado casos de reactivación de virus de hepatitis B, con hepatitis fulminante y fallo hepático, tras el tratamiento con Rituximab, siendo la mediana de tiempo de diagnóstico de hepatitis de

4 meses tras el inicio de Rituximab[36]. Es por ello que los pacientes portadores de VHB (virus hepatitis B) deberían ser seguidos y monitorizados analíticamente durante el tratamiento y varios meses después de finalizarlo. Ante aparición de reactivación de VHB, el tratamiento con Rituximab deberá ser interrumpido inmediatamente e iniciarse la terapia antiviral correspondiente[26].

TOXICIDAD HEMATOLÓGICA

En datos que disponemos del uso de Rituximab, la citopenia grado 3 o 4 se objetivó en el 48 % de pacientes tratados, estas citopenias estaban distribuídas de forma que apareció linfopenia en el 40 %, neutropenia en el 6%, anemia en el 3% y trombocitopenia en el 2% del total de los pacientes tratados. La duración mediana de la linfopenia, que fue la toxicidad hematológica más frecuente, fue de 14 días, aunque puede prolongarse bastante en el tiempo[26].

FARMACOS INHIBIDORES DE MECANISMOS DE INMUNOTOLERANCIA

ANTICUERPOS ANTI CTLA-4 (IPILIMUMAB Y TREMELIMUMAB)

Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal (IgG1k) anti-CTLA-4 completamente humano, producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante. Diversos estudios de pool de pacientes de ensayos de fase I a III han demostrado que los efectos adversos inmunológicos ocurren hasta en el 65% de los pacientes en cualquier grado, siendo la mayoría de estos efectos de grado leve o moderado y con una mortalidad inferior al 1% [27]

Los órganos diana de esta toxicidad son fundamentalmente el tracto gastrointestinal, el hígado, la piel y los órganos endocrinos[27]. Además existe un patrón temporal de aparición de estos efectos adversos, la piel es el primer órgano en verse afectado, generalmente apareciendo la toxicidad tras las dos a tres primeras semanas de tratamiento. Posteriormente comienzan a ocurrir los efectos adversos gastrointestinales y hepáticos a las seis o siete semanas y en último lugar aparecen las endocrinopatías en una media de nueve semanas tras el inicio del tratamiento. Los efectos adversos grado II a IV se resuelven en el 90% de los casos en un periodo no superior a tres meses con excepción de las endocrinopatías que a veces son definitivas.

El manejo general de las toxicidades autoinmunes asociadas a tratamientos anti CTLA-4 es común a todas, en los casos leves se realizara tratamiento sintomático, los leves persistentes o moderados recibirán corticoides a dosis bajas y saltarán la dosis correspondiente de tratamiento y los graves requerirán de corticoides a dosis altas u otros inmunosupresores y el fin definitivo del tratamiento[27].

Toxicidad Gastrointestinal

El bloqueo de CTLA-4 ocasiona una alteración de la regulación de la inmunidad de la mucosa gastrointestinal que ocasiona diarrea y colitis e incluso alteraciones en otros puntos del aparato digestivo. La afectación fundamental es del colon descendente. Histológicamente se observa un infiltrado neutrofílico en el 46% de los pacientes, linfocitico en el 15% o mixto en el 38% de los enfermos .

La diarrea se observa en el 44% de los pacientes que reciben dosis de 10 mg/kg, con diarrea de grado III a IV en el 18% de los pacientes . En el estudio de registro de la dosis de 3 mg/kg en segunda línea, la toxicidad gastrointestinal ocurrió entre el 29 y 32.1% siendo de grado III o superior del 5.8 al 7.6% . Los pacientes se presentan con diarrea, dolor abdominal, rectorragia y aumento de la frecuencia de deposiciones, en ocasiones se asocian otras complicaciones como esofagitis, gastritis o yeyunitis . La colonoscopia muestra úlceras mucosas en los casos severos.[27]

En la evaluación de estos pacientes con diarrea se realizará diagnóstico diferencial con otras causas como infecciones o enfermedad intestinal inflamatoria y se determinará la enterotoxina del Clostridium difficile.

Los pacientes con diarrea leve grado I se manejarán de forma sintomática con reposición hidroelectrolítica y antidiarreicos como la loperamida o el difenoxilato . En las diarreas persistentes o moderadas de grado II se interrumpirá el tratamiento con ipilimumab, y se administrará tratamiento sintomático igualmente. Si no hay rápida mejoría se iniciará corticoterapia con prednisona a dosis de 1 mg/kg/día. Si la diarrea persiste o es de grado III a IV se interrumpirá el tratamiento anti CTLA-4 y se iniciará corticoterapia intravenosa con metilprednisolona 2 mg/kg durante una o dos semanas, debiendo reducirse posteriormente de forma muy progresiva en al menos 4 semanas. Si la corticoterapia a dosis altas no produce mejoría del paciente en 48 a 72 horas se iniciará tratamiento con infliximab.

Toxicidad cutánea

La toxicidad cutánea es la más frecuentemente, apareciendo hasta en el 65% de los casos. Típicamente es de grado leve siendo de grado III o superior en menos del 3% de los pacientes (44). Clínicamente aparece tras una media de 3.6 semanas (36, 50), caracterizándose por lesiones maculopapulares que pueden ser fuertemente pruriginosas. En el 2.5% de los casos se pueden presentar toxicidades extraordinariamente severas como síndrome de Stevens Johnson, necrolisis epidérmica toxica o necrosis cutánea.[27]

El tratamiento de la toxicidad leve o moderada es generalmente sintomático con cremas hidratantes, antihistamínicos orales y cremas de baja concentración de esteroides como betametasona al 0.1% o hidrocortisona al 1% (48). Si las lesiones son persistentes se puede aumentar la concentración de esteroides en las cremas como hidrocortisona al 2%. En las lesiones más graves de grado III o superior se suele requerir además la administración de esteroides sistémicos junto a la retirada del tratamiento.

Toxicidad Hepática

Aparece en el 3 a 9% de los pacientes tratados siendo de grado III o superior en el 1% de los casos . Clínicamente suele manifestarse como elevación asintomática de las transaminasas o la bilirrubina aunque en ocasiones esto se acompaña de síntomas sistémicos como fiebre o malestar [27].

El manejo correcto de estos enfermos requiere que se excluyan otras causas de enfermedad hepática como la progresión de la enfermedad, las infecciones víricas, la hepatopatía etílica En los casos de toxicidad grado I a II se omitirá el ipilimumab hasta que se resuelva y se administraran esteroides a dosis bajas al menos durante 30 días (48). En las toxicidades grado III a IV se finalizará el tratamiento con ipilimumab y se administrarán corticoides a dosis altas por vía intravenosa.

Endocrinopatías

Son muy raras y se pueden manifestar desde síntomas leves e inespecíficos llegando hasta complicaciones potencialmente mortales. Puede aparecer hipotiroidismo, hipertiroidismo asociado a tiroiditis, hipopituitarismo, hipofisitis, insuficiencia suprarrenal e hipogonadismo[27] La hipofisitis es el trastorno endocrinológico más frecuentemente asociado a ipilimumab ocurriendo en el 1-6% de los pacientes que reciben tratamiento [27]. Se supone que es producida por la infiltración linfocítica de la hipófisis seguida del daño a las células productoras de hormonas. Clínicamente se manifiesta por cefalea, mareo, debilidad y alteraciones visuales y se suele producir más allá de seis semanas después de haber comenzado el tratamiento con ipilimumab. La IRM con gadolinio muestra un hipófisis aumentada de tamaño y heterogénea siendo estos hallazgos inespecíficos .

Las toxicidades de grado I a II sin crisis adrenal y mínimamente sintomáticas se pueden vigilar de forma estrecha o bien comenzar con dexametasona a dosis de 16 mg junto con terapia hormonal sustitutiva según las necesidades como se hace en las de grado III o superior. La mediana de tiempo hasta la resolución puede ser superior a 20 semanas y por tanto el tratamiento sustitutivo necesario durante ese prolongado período de tiempo. Aunque algunos pacientes recuperan la función hipofisaria , en algunas ocasiones la toxicidad es irreversible [27].

TOXICIDAD DE LOS ANTICUERPOS ANTI PD-1

Anti-PD-1 es un anticuerpo completamente humano que se dirige contra el receptor inhibidor expresado en los linfocitos T activados, llamado PD-1 o muerte programada-1. Todavía pendiente de completar estudios clínicos.

En los ensayos fase I y II realizados hasta el momento se ha observado que la toxicidad de este grupo de fármacos es muy similar a la de ipilimumab. Los efectos adversos atribuibles al tratamiento que aparecieron con más frecuencia fueron, fatiga, rash, diarrea, prurito, pérdida de apetito y náuseas.[28] Los efectos adversos de grado III-IV que se consideraron relacionados con autoinmunidad fueron, neumonitis, vitíligo, colitis, hepatitis, hipofisitis y tiroiditis. El manejo de la hepatitis y de la diarrea fue similar al realizado con ipilimumab, con interrupción del tratamiento y glucocorticoides cuando eran necesarios. En el caso de las encocrinopatias además se añadió tratamiento hormonal sustitutivo. La neumonitis apareció en el 3% de los pacientes siendo de grado III o IV en el1%[28]

OTRAS MOLÉCULAS

MATINIB MESYLATO

Imatinib es un inhibidor selectivo de la señal de trasnducción capaz de inhibir los receptores de tirosin-kinasa BCR-ABL, C-KIT y PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas) .

De los datos de tolerabilidad obtenidos de los distintos estudios podemos decir que los efectos secundarios más frecuentes producidos por Imatinib son[29]:

Toxicidad no hematológica

El Rash fue el efecto adverso reportado en todos los estudios analizados con frecuencia 20-66%, siendo unos de los efectos no hematológicos más frecuentes. Además del rash se han objetivado otras toxicidades cutáneas asociadas al tratamiento con Imatinib, como son: la hiperpigmentación o hipopigmentación de la piel y el cuero cabelludo, la siringometaplasia escamosa ecrina, la pitriasis rosada de Gilbert y el riesgo más elevado de sufrir infección por herpes zoster.

La toxicidad gastrointestinal más frecuentemente asociada al tratamiento con Imatinib fue: nauseas (43-55%), diarrea (25-32%); vómitos (17-41%), dispepsia (18%) y estreñimiento (8.5%) Dichas reacciones se deben fundamentalmente al efecto irritativo local causado por la administración oral de la droga. Destacar la presencia de hepatotoxicidad en un 5% de los pacientes, relacionada principalmente con la elevación de los niveles de transaminasas y en menor grado con elevación de bilirrubina. En algunos casos se requirió la interrupción temporal del tratamiento o la reducción de dosis del mismo.

El edema superficial, generalmente periorbitario es el efecto secundario más frecuentemente observado en los pacientes tratados con Imatinib. Aparece en el 13-50% de los mismos. Otros edemas menos frecuentemente observados son: derrame pericárdico, edema pulmonar, ascitis, anasarca y edema cerebral.

Las algias son también efectos adversos frecuentemente asociados al tratamiento con Imatinib, consistente en dolor abdominal (27%), artralgias (13-28%), mialgias (21%) y dolores óseos.

Toxicidad hematológica

La toxicidad hematológica más frecuentemente observado en los 3 ensayos prospectivos fueron: neutropenia 37.6%, trombocitopenia 20.4% y anemia 9.3%. Altas dosis se asociaron con mayor mielosupresión y estos efectos secundarios fueron observados más frecuentemente en pacientes con crisis blástica.

INHIBIDORES DE M-TOR (TEMSIROLIMUS, EVEROLIMUS)

Temsirolimus es un inhibidor de la kinasa rapamycina m-TOR de los mamíferos, un componente de las vías de señal intracelular que se encargan del crecimiento y la proliferación celular. Se une a la proteína intracelular FKBP-12 formando un complejo capaz de inhibir la señal m-TOR y por tanto, capaz de suprimir la producción de proteínas que regulan la progresión del ciclo celular y la angiogénesis.

De la misma forma, Everolimus, es un inhibido m-TOR con biodisponibilidad oral que se une con gran afinidad a su receptor intracelular FKBP12, interaccionando dicho complejo con m-TOR e inhibiendo la cascada de señales.

Los efectos tóxicos más frecuentemente observados[37] (>30%) en el tratamiento con ambos inhibidores fueron: rash, astenia, mucositis, náuseas, edemas y anorexia: La alteraciones de laboratorio más frecuentes (>30%) fueron: anemia, hiperglucemia, hiperlipemia e hipercolesterolemia[30].

Reacciones de hipersensibilidad: manifestadas como anafilaxia, disnea, flushing y dolor precordial, son el efecto secundario más frecuentemente asociado con la infusión de Temsirolimus, siendo necesario premeditar al paciente con antihistamínicos (difenhidramina) 30 minutos antes de la infusión.

Hiperglucemia: El uso de Temsirolimus se asocia con un 89% de elevación de la glucosa sérica de los cuales 26% presentaron hiperglucemias mantenidas y un 50% durante el tratamiento con everolimus, pero siendo < 12% grado 3-4. Importante valorar las cifras de glucemia del paciente antes y durante el tratamiento y avisar al mismo de la probable necesidad de modificación de antidiabéticos orales o insulina, si se trata de un diabético conocido.[30]

Hiperlipemia: El uso de Temsirolimus se asocia con aumento de las cifras de colesterol y triglicéridos del 24-27%, siendo superior con el uso de Everolimus[38] hasta 75% , siendo 1% grado 3-4. Importante valorar las cifras de colesterol y triglicéridos previo al comienzo del tratamiento y cada 3-4 semanas, durante el mismo.

Toxicidad gastrointestinal en forma de mucositis o diarrea apareció en el 30-40% de los pacientes pero menos del 3% presentaron grado 3-4.

La astenia apareció en el 50% de los pacientes tratados con ambos fármacos, de los cuales el 11% presentaron grado 3-4.

Neumonitis Intersticial se ha objetivado hasta 29% de los pacientes tratados con Temsirolimus[30] y 13% de los tratados con everolimus, siendo hasta un 15% grado 3-4 en el tratamiento con Temsirolimus que solo se objetiva en un 3% con everolimus[31]. Los síntomas principales son la tos y la disnea, aunque la manifestación más habitual son los hallazgos radiológicos (patrón en vidrio deslustrado en 71% de los casos). Suele aparecer en las primeras 8 semanas de tratamiento y las causas no han sido establecidas.

Otras toxicidades menos frecuentes: se objetivaron casos de perforación intestinal, hiperfosfatemia e infecciones por patógenos atípicos

INHIBIDORES DE PROTEOSOMA (BORTEZOMIB)

Bortezomib es un inhibidor reversible de la actividad tipo quimotripsina del proteasoma 26S, un gran complejo proteico cuya función es degradar las proteínas ubiquitinizadas.

La vía ubiquitina-proteasoma es esencial en el mantenimiento de la homeostasis celular, ya que se encarga de mantener una concentración adecuada de proteínas intracelulares, induciendo proteolisis de las ubiquitinizadas. De forma que, la inhibición del proteasoma puede afectar a las múltiples señales intracelulares, alterando la homeostasis y llevando a la muerte celular.

Las principales toxicidades obtenidas de los estudios pivotales fueron: la astenia (61 %), diarrea (57 %), estreñimiento (42 %), neuropatía periférica (36 %), trombocitopenia (35 %), pirexia (35 %), vómitos (35 %) y anemia (26 %).

Como toxicidad reseñable con el uso de bortezomib, destacar la reactivación de la infección por virus herpes zoster y herpes simple, documentada en el13 % de los pacientes que recibieron este tratamiento.

INHIBIDORES DE B-RAF (VEMURAFENIB)

Vemurafenib está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico con mutación de BRAF V600 positiva.

Las principales toxicidades asociadas al tratamiento con vemurafenib en los ensayos clínicos fueron: cutáneos, artralgia y astenia. Se objetivaron reacciones cutáneas de fotosensibilidad grado 2-3 hasta en el 12% de los pacientes[32].

Carcinomas cutáneos: Se han notificado casos de Carcinoma de células escamosas en pacientes tratados con vemurafenib. La incidencia en todos los estudios fue aproximadamente del 20%. La mayoría de las lesiones extirpadas, analizadas por un laboratorio central independiente para su evaluación patológica, fueron clasificados como un subtipo de carcinoma de células escamosas (CCE)- queratoacantoma o caracterizados como queratoacantoma mixto (52%). Se manifestó normalmente al comienzo del tratamiento con un tiempo medio hasta la primera aparición de entre 7 y 8 semanas. Los casos fueron normalmente tratados mediante una simple extirpación quirúrgica y los pacientes generalmente continuaron con el tratamiento sin modificar la dosis. Reacciones de hipersensibilidad: Se han notificado reacciones graves incluyendo anafilaxia. Las reacciones graves de hipersensibilidad pueden incluir el síndrome de Stevens-Johnson, rash generalizado, eritema o hipotensión. En los pacientes que experimenten reacciones graves de hipersensibilidad, se debe interrumpir permanente el tratamiento.

Prolongación del intervalo QT: En un estudio fase II, no controlado, abierto, en pacientes con melanoma metastásico previamente tratados, se ha observado una prolongación del intervalo QT dependiente de la exposición. La prolongación del intervalo QT puede dar lugar a un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo Torsade de Pointes. No se recomienda el tratamiento con vemurafenib en pacientes con alteraciones no corregibles de los parámetros electrolíticos (incluyendo el magnesio), con síndrome de QT largo o que estén tomando medicamentos, de los que se conoce que prolongan el intervalo QT. Antes del tratamiento con vemurafenib, después de un mes de tratamiento y tras la modificación de la dosis, se debe controlar el electrocardiograma (ECG) y los electrolitos (incluyendo el magnesio) en todos los pacientes.

INHIBIDORES ALK (CRIZOTINIB)

Crizotinib es una molécula pequeña, inhibidor selectivo del receptor tirosina-quinasa (RTK) ALK y sus variantes oncogénicas (es decir, eventos de fusión de ALK y mutaciones seleccionadas de ALK). Crizotinib inhibe también la actividad tirosina-quinasa del receptor del factor de crecimiento de los hepatocitos (HGFR, c-Met).

La reacciones adversas de cualquier grado más frecuentes (>20%) fueron trastornos de la visión, náuseas, diarrea, vómitos, edema, estreñimiento y cansancio. Las reacciones adversas de grado 3 ó 4 más frecuentes (≥3%) en ambos estudios fueron aumento de la ALT y neutropenia.[33]

Destacar la elevada frecuencia de trastornos de la visión (60% de los pacientes), tales como diplopia, fotopsia, visión borrosa, alteración de la visión y moscas volantes. Estos eventos se notificaron como leves (96%), moderados (3%) y graves (<1%) con una mediana de tiempo hasta el comienzo de 10 días.

Se debe destacar por su gravedad, que Crizotinib se ha asociado a casos de neumonitis de carácter grave, potencialmente mortal o mortal relacionada con el tratamiento, con una frecuencia del 1%. Todos estos casos se produjeron en el plazo de los 2 meses siguientes al comienzo del tratamiento. Se debe monitorizar a los pacientes con síntomas pulmonares indicativos de neumonitis. Debe interrumpirse el tratamiento si se sospecha neumonitis.

Se ha observado prolongación del intervalo QTc, que puede dar lugar a un incremento en el riesgo de taquiarritmias ventriculares (por ejemplo, Torsade de Pointes) o muerte súbita. El riesgo de prolongación del intervalo QTc puede aumentar en pacientes en tratamiento concomitante con antiarrítmicos y en pacientes con enfermedad cardiaca relevante pre-existente, bradicardia o alteraciones electrolíticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sawyers C. Targeted cancer therapy. Nature, 2004; 432: 294-297.
2. Widakowich C, De Castro G, Azambuja E, Dinh P, Awada A Review: Side Effects of Approved Molecular Targeted Therapies in Solid Cancers. Oncologist 2007; 12:1443-55
3. Segaert S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. Annals of Oncology, 2005; 16: 1425-1433.
4. Pinto C, Barren CA, Girolomoni G, Russi EG, Merlano MC, Ferrari D et al. Management of Skin Toxicity Associated with Cetuximab Treatment in Combination with Chemotherapy or Radiotherapy. Oncologist 2011;16:228-238
5. Lynch T, Kim S, Eaby B, Garey J, West D, Lacouture E. Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management. Oncologist, 2007; 12: 610-621.
6. Cappuzzo F, Bartolini S, Ceresoli GL, Tamberi S, Spreafico A, Lombardo L et al. Efficacy and tolerability of gefitinib in pretreated elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). Br J Cancer, 2004; 90: 82-86.
7. Schrag D, Chung KY, Flombaum C, Saltz L. Cetuximab therapy and symptomatic hypomagnesemia. J Natl Cancer Inst, 2005; 97: 1221-1224.
8. Inoue A, Saijo Y, Maemondo M, Gomi K, Tokue Y, Kimura Y et al. Severe acute interstitial pneumonia and gefitinib. Lancet, 2003; 361: 137-139.
9. Herbst RS, Prager D, Hermann R, Fehrenbacher L, Johnson BE, Sandler A et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2005; 23: 5892-5899.
10. Sane DC, Anton L, Brosnihan KB. Angiogenic growth factors and hypertension. Angiogenesis, 2004; 7: 193-201
11. Wu S, Chen JJ, Kudelka A, Lu J, Zhu X. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol. 2008; 9: 117-123.
12. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2004; 350: 2335-2342..
13. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M et al. CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2013; 381:303-312
14. Bhojani N, Jeldres C, Patard JJ, Perrotte P, Suardi N, Hutterer G, et al. Toxicities associated with the administration of sorafenib, sunitinib, and temsirolimus and their management in patients with metastatic renal cell carcinoma. Eur Urol 2008; 53:918-930
15. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007; 356: 115-124.
16. Kollmannsberger C, Soulieres D, Wong R, Scalera A, Gaspo R, Bjarnason G. Sunitinib therapy for metastatic renal cell carcinoma: recommendations for management of side effects. Can Urol Assoc J. 2007;1(2 Suppl):S41-54.
17. Escudier B and Gore M. Axitinib for the management of metastatic renal cell carcinoma. Drugs R D. 2011;11(2):113-26
18. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 2010;28;1061-1068

19. Schwandt A1, Wood LS, Rini B, Dreicer R. Management of side effects associated with sunitinib therapy for patients with renal cell carcinoma. Onco Targets Ther. 2009;2:51-61.
20. Rini BI, Tamaskar I, Shaheen P, Salas R, Garcia J, Wood L et al. Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. J Natl Cancer Inst. 2007; 99:81-83.
21. Slamon D, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med. 2001; 344: 783-792.
22. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. J Clin Oncol. 2002;20:1215-1221.
23. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 2006; 355: 2733-2743.
24. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J et al; EMILIA Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 2012; 367(19):1783-91
25. Miles D, Baselga J, Amadori D, Sunpaweravong P, Semiglazov V, Knott A et al. Treatment of older patients with HER2-positive metastatic breast cancer with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: subgroup analyses from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial (CLEOPATRA). Breast Cancer Res Treat. 2013; 142(1):89-99.
26. Kimby E. Tolerability and safety of rituximab. Cancer treat rev. 2005; 31: 456-473.
27. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. J Clin Oncol 2012; 30:2691-7
28. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. _ 2012; 366:2443-54.
29. Moen MD, Mckeage K, Plosker GL, Siddiqui MA. Imatinib: a review of its use in chronic myeloid leukaemia. Drugs 2007; 67: 299-320.
30. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007; 356: 2271-2281
31. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S et al; RECORD 1 Study Group. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. Cancer 2010;116:4256-4265
32. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, Gonzalez R, Pavlick AC, Weber JS et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. N Engl J Med. 2012 ;366(8):707-14
33. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med. 2013;368(25):2385-94

METÁTASIS ÓSEAS. TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINAR

Dr. José Ángel Arranz Arija
F.E.A. Servicio Oncología Médica
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Dra. Begoña Pérez-Valderrama
F.E.A. Servicio Oncología Médica
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Dr. Jerónimo Jiménez Castro
F.E.A. Servicio Oncología Médica
Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

El hueso es la tercera localización metastásica más frecuente después del pulmón e hígado. El 80% de las metástasis óseas en mujeres tienen su origen en carcinomas de mama o pulmón, o en carcinoma de próstata o pulmón en el caso de los varones. El resto se originan sobre todo a partir de tumores primarios de riñón, colon, tiroides, o de origen desconocido.

La gran mayoría de las metástasis óseas ocurren en el esqueleto axial y proximal, por orden de frecuencia: columna vertebral, pelvis, costillas y extremidades proximales. Salvo en el caso del cáncer de pulmón, las metástasis distales al codo o rodilla son muy raras. Se estima que aproximadamente un 10% de los pacientes oncológicos desarrollarán metástasis en la columna vertebral.

Las metástasis óseas se manifiestan habitualmente por uno o varios de estos cinco síndromes clínicos:

- Dolor
- Hipercalcemia
- Fracturas patológicas
- Síndrome de compresión medular
- Síndrome de compresión radicular

En un 10% – 20% de los casos la presencia de una fractura patológica, compresión medular o insuficiencia medular son el primer signo de diseminación ósea.

La supervivencia de estos pacientes depende de múltiples factores, pero la mayoría se sitúan en el rango de los 6 – 48 meses. Mientras que los tumores de mama y próstata se acercan más al límite superior, los de pulmón tienen supervivencias más bajas, y los de colon, riñón y tiroides tienen cifras intermedias.

FISIOPATOLOGÍA DE LAS METÁSTASIS ÓSEAS

Las células tumorales forman émbolos que se alojan en el lecho capilar óseo. Una vez instaladas en la médula ósea requieren la interacción con las células óseas normales para establecer una lesión metastásica en el hueso. La expresión de factores de crecimiento y de citoquinas de las células tumorales conduce a una interacción con los osteoclastos y los osteoblastos; el balance

entre ellos determinará la naturaleza de la lesión y su correspondiente aspecto radiográfico. La actividad osteoclástica se incrementa por la expresión tumoral de la interleucina-6 y -11 PTHrP[1], que estimula la producción por las células del estroma y osteoblastos de RANKL (activador del receptor del factor nuclear kappa-B ligando), un miembro del factor-TNF-citoquina de la familia de necrosis tumoral, que se une a su receptor RANK situado en la superficie de los osteoclastos. RANKL es el principal impulsor de la formación, función y supervivencia de los osteoclastos[2].

La resorción ósea producida por los osteoclastos, conduce a la liberación de factores de crecimiento derivados del hueso, entre los que destaca el factor de crecimiento transformante-β, que a su vez pueden reaccionar con los receptores en las células tumorales y estimular su crecimiento. Esto crea el llamado "círculo vicioso" en el que la estimulación de la actividad celular ósea produce un microambiente favorable para las células tumorales vecinas y facilita el proceso metastásico. La nueva formación de hueso asociada con lesiones osteoblásticas se ha asociado con la estimulación de los osteoblastos por la endotelina-1 y el factor de crecimiento similar a la insulina, aunque típicamente, incluso en las lesiones osteoblásticas también hay asociado un aumento en la resorción ósea osteoclástica[3].

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico fundamental se realiza mediante la demostración radiológica de una lesión ósea compatible con metástasis. El diagnóstico diferencial se plantea con tumores óseos primitivos, infiltración por linfoma, mieloma, displasia fibrosa, osteomielitis y enfermedad de Paget. Las principales técnicas radiológicas usadas en el diagnóstico de metástasis son:

- **Radiología simple:** útil para el diagnóstico básico (presencia de una o varias lesiones destructivas óseas), las características de la mismas (lítica, blástica o mixta), así como para evaluar el grado de erosión de la cortical. En pacientes con mieloma múltiple la serie ósea forma parte de la evaluación básica de la enfermedad.
- **Tomografía axial computarizada:** es la técnica más sensible para detectar destrucción ósea, así como para cuantificar el grado de destrucción de la cortical.
- **Resonancia magnética nuclear:** es la técnica más sensible para la evaluación de la extensión anatómica intramedular y/o extra-ósea de la lesión, así como para confirmar/descartar la presencia de compresión medular o radicular en pacientes con lesiones de columna vertebral.
- **Ganmagrafía ósea:** es una técnica muy sensible para la detección de lesiones ocultas sin traducción clínica o radiológica, así como para la evaluación de su actividad biológica.

El diagnóstico debe incluir también una valoración del riesgo de fractura, que es mayor en pacientes con metástasis líticas, en diáfisis de huesos sometidos a carga, con rotura de la cortical, y con lesiones múltiples[4].

Algunos datos analíticos pueden ayudar también al diagnóstico de metástasis óseas. La fosfatasa alcalina refleja actividad de los osteoblastos, que si es en respuesta a una actividad osteolítica, indirectamente indica actividad tumoral. Su elevación es por tanto inespecífica, y puede no estar elevada en lesiones puramente líticas. Algunos tumores presentan elevación de los marcadores tumorales (CEA, Ca 15,3, Ca 19,9, PSA, o pico monoclonal). El N-telopeptido del colágeno tipo II es un marcador de resorción ósea pero su uso no está generalizado.

En pacientes sin tumor primario conocido o con imagen radiológica dudosa, es aconsejable la realización de una biopsia, preferiblemente de lesiones con componente de partes blandas o de una zona mecánicamente segura (mejor metáfisis que diáfisis, mejor acetábulo que cuello femoral, etc). La biopsia percutánea con aguja gruesa obtiene resultados positivos en el 65% de los casos si la lesión es lítica, pero solo en el 35% de las blásticas. El éxito diagnóstico de las biopsias abiertas es del 85%.

TRATAMIENTO DE LAS METÁSTASIS ÓSEAS

Habitualmente, la presencia de metástasis óseas es indicativa de enfermedad sistémica e incurable, pero la evolución de los tratamientos oncológicos permite que muchos de estos pacientes tengan supervivencias prolongadas. Por este motivo el oncólogo debe considerar siempre tanto el tratamiento propio del tumor primario, como medidas destinadas a mejorar la sintomatología y la calidad de vida de los pacientes. La decisión terapéutica debe tener en cuenta por tanto el tipo de tumor, la eficacia y disponibilidad de los tratamientos sistémicos, el pronóstico y la comorbilidad del paciente, y las opciones de mejoría de calidad de vida. El abordaje general se resume en la figura 1.

Es importante destacar que ante una lesión sospechosa y única, y sobre todo en ausencia de un diagnóstico oncológico previo, se debe considerar la posibilidad de un tumor primario óseo, y por tanto no se deben realizar maniobras diagnósticas ni terapéuticas que faciliten su diseminación ni comprometan su curabilidad.

Analgesia

El tratamiento analgésico es una parte esencial en el manejo terapéutico de los pacientes con metástasis óseas, pues supone una gran contribución al mantenimiento de su calidad de vida. Para ello es fundamental el uso adecuado de analgésicos y co-analgésicos, que modulan la transmisión del dolor. En función de la intensidad del dolor, se seguirán los diferentes niveles de analgesia de la Escala de la OMS, empezando por tratamiento analgésico no opioide (paracetamol y AINEs) para el dolor leve, añadiendo analgésicos opiodes débiles (codeína, tramadol), o potentes (morfina, oxicodona, hidromorfona y fentanilo), para el dolor moderado y severo.

Tratamiento oncológico sistémico: Hormonoterapia y quimioterapia

Las metástasis óseas son expresión de una enfermedad sistémica y, por tanto, requieren un tratamiento sistémico como parte del abordaje multidisciplinar. Es bien conocido el efecto beneficioso desde el punto de vista sintomático de los diferentes tratamientos para tumores sólidos metastásicos, incluyendo el alivio del dolor en pacientes con localizaciones óseas. Tanto la hormonoterapia como la quimioterapia ejercen su efecto a través de una reducción de la carga tumoral, y/o también de su actividad en el microambiente óseo, lo que por un lado puede aumentar la supervivencia global y libre de progresión de los pacientes, y por otro producir una mejoría sintomática del dolor, y un retraso en el tiempo hasta la aparición de nuevos eventos relacionados con el esqueleto (ERE).

La elección del tratamiento sistémico para la enfermedad metastásica ósea se basa en los mismos criterios que los utilizados para otras manifestaciones metastásicas de la neoplasia, por lo que el tratamiento debe ser elegido según el tipo de tumor. En dicha elección hay que tener en cuenta, además de la edad y el estado funcional del paciente, el hecho de que en tumores hematológicos como el mieloma, o incluso en tumores sólidos como algunos adenocarcinomas, puede haber también infiltración de la médula ósea, por lo que existe un mayor riesgo de mielotoxicidad con la administración de agentes citostáticos.

Hay que tener especial cuidado a la hora de valorar la respuesta a los tratamientos sistémicos ya que, en ocasiones, una aparente recalcificación de lesiones puede corresponder en realidad a la progresión de lesiones mixtas con componente osteoblástico, y una mejor visualización de una lesión en respuesta, debido al depósito de calcio, puede ser interpretada como progresión. La mejoría en las lesiones de partes blandas puede ayudar a la correcta valoración del tratamiento.

Tratamientos locales

• Radioterapia

La radioterapia es el tratamiento paliativo más utilizado para la mayoría de las metástasis óseas dolorosas, y también para evitar y tratar la aparición de un síndrome de compresión medular. Los esquemas de tratamiento, dosis y campos, deben ser diseñados por el oncólogo radioterapeuta, quien además debe valorar las dosis de irradiación que recibirán los tejidos adyacentes, como por ejemplo la médula espinal, que en ocasiones son limitantes. En determinadas localizaciones, es posible plantear reirradiación de áreas previamente tratadas, tanto como parte del tratamiento inicial del tumor primario (por ejemplo cáncer de próstata o mama), como de metástasis sintomáticas.

La eficacia de la radioterapia depende de la radiosensibilidad del tumor. Aunque inicialmente el dolor puede empeorar de forma transitoria debido la reacción inflamatoria que se produce en las primeras fases del tratamiento, a la larga la mayoría de los pacientes consiguen una buena respuesta analgésica, y una mejoría de la calidad de vida[5]. Es aconsejable por tanto, mantener e incluso incrementar la analgesia durante la fase inicial del tratamiento.

Los pacientes con síndrome de compresión medular, tienen una posibilidad de mejoría de más del 60% cuando inician la radioterapia con poca o ninguna sintomatología neurológica, pero en aquellos que ya presentan alteración de esfínteres, menos del 40% recuperan su función tras el tratamiento. Los mejores resultados se obtienen en pacientes con un buen performance status, y que están en régimen ambulatorio (escasa sintomatología), o tienen solo una historia muy recortada de inmovilidad (menos de 24 horas). Estos pacientes deben empezar el tratamiento antes de 24 horas, pues se trata de una verdadera urgencia terapéutica. El esquema más recomendado para reducir el riesgo de recidiva es la administración de 20 Gy en 5 fracciones o 30 Gy en 10 fracciones[6].

Es necesario mantener un tratamiento con dexametasona durante la irradiación de un síndrome de compresión medular, para reducir el riesgo de empeoramiento neurológico por el edema originado como reacción al tratamiento. En un estudio aleatorizado[7], la cirugía descompresiva previa a la radioterapia se mostró superior al tratamiento sólo con radioterapia, por lo que conviene solicitar una valoración por neurocirugía en todos los pacientes con síndrome de compresión medular por metástasis, especialmente cuando no haya un diagnóstico oncológico conocido.

• Tratamiento quirúrgico

De forma general, el tratamiento quirúrgico de las metástasis óseas está indicado cuando haya dolor no controlado por medios habituales, presencia o riesgo de déficit neurológico (compromiso nervioso, radicular o medular), presencia o riesgo de fracturas que originen inestabilidad o pérdida de función, o necesidad de citorreducción que facilite la actuación de otros procedimientos.

La cirugía de metástasis en huesos largos o pelvis está indicada en caso de que exista una fractura patológica o ésta sea inminente. Aproximadamente el 90% de estas situaciones ocurren en el fémur o región peri-acetabular y húmero. En estos casos, la destrucción ósea a menudo se extiende proximal y distal al sitio de la fractura real, y para obtener una adecuada consolidación

de la misma tras un tratamiento sistémico o radioterapia, se necesita además de un sistema de fijación rígido. El método más habitual para conseguirlo es la estabilización mediante fijación interna con un dispositivo intramedular, que es preferible a la fijación externa, o bien la colocación de prótesis en el caso de metástasis femorales. Una vez que la herida quirúrgica ha cicatrizado, se recomienda administrar radioterapia sobre todo el hueso [8,9].

En el caso de metástasis en columna vertebral, la intervención quirúrgica está indicada cuando no haya diagnóstico histológico, o cuando sea necesario descomprimir los elementos neurales, proteger la función espinal, o estabilizar mecánicamente la columna vertebral. La técnica depende del tipo y extensión de la lesión, pero habitualmente consiste en la descompresión posterolateral, con o sin reconstrucción vertebral. En casos muy concretos, como tumores primarios vertebrales, o en pacientes con metástasis únicas y buen pronóstico oncológico, se puede incluso plantear una espondilectomía y sustitución del cuerpo vertebral[10].

Tambien se puede hacer cirugía menos invasiva sobre lesiones con fractura – aplastamiento de columna vertebral ocasionadas por la infiltración metastásica del hueso. La vertebroplastia consiste en la inyección percutánea de cemento (metilmetacrilato) en el cuerpo vertebral, con intención de aliviar el dolor y de que sirva de soporte interno, evitando así que progrese el colapso de la vértebra fracturada. La cifoplastia consiste en la inserción de un globo en el interior del cuerpo vertebral fracturado con intención de expandirle, para posteriormente retirarlo e inyectar el cemento. De esta forma se consiguen mejores resultados no solo respecto a la mejoría del dolor, sino también en la restauración de la altura del cuerpo vertebral y de la cifosis producida tras el colapso vertebral. Su eficacia es mayor cuando se realizan en los primeros meses tras la fractura.

La indicación de estas técnicas debe ser realizada por un especialista, pero de forma general se emplean en el tratamiento paliativo de hemangiomas sintomáticos, y en fracturas vertebrales osteoporóticas dolorosas o producidas por metástasis óseas osteolíticas, mieloma múltiple, infiltración linfomatosa, histiocitosis y otras. Estas técnicas no están indicadas en pacientes con tumores primarios vertebrales, alteraciones de la coagulación, sospecha de infección en la vértebra o sus proximidades, ni en pacientes con antecedentes de alergia al cemento o contraste. Existe contraindicación para ellas, al menos relativa, en pacientes con intrusión del muro posterior en el canal medular. Las principales complicaciones del procedimiento son debidas a la salida del cemento desde el cuerpo vertebral hacia los espacios paravertebrales (disco intervertebral, foramen, venas epidurales anteriores, etc.), lo que puede ocasionar compresión medular o radicular (especialmente peligrosos en columna cervical y torácica), e incluso embolismo pulmonar por metacrilato. Para reducir este último riesgo, no es recomendable tratar más de 3 niveles vertebrales en una sola sesión. En cualquier caso, y aunque dos revisiones sistemáticas avalan la utilidad de estas técnicas, sería recomendable la realización de ensayos clínicos mejor diseñados antes de recomendar definitivamente su utilización de forma más generalizada[11,12].

Finalmente, otras técnicas como la radiofrecuencia o la crioterapia pueden tener también su papel en el manejo puntual sintomático de metástasis de pequeño tamaño, o que recidivan tras los tratamientos más habituales [13].

Tratamiento sistémico no oncológico

- **Bifosfonatos**

Los bifosfonatos son fármacos sintéticos análogos del pirofosfato inorgánico, que tienen una alta afinidad por el calcio, por lo que tras su administración se fijan en el hueso, actuando allí como fármacos inhibidores de la resorción ósea osteoclástica, aunque el mecanismo molecular preciso que da lugar a esta inhibición no está del todo aclarado.

Los bifosfonatos se clasifican en:

- Bifosfonatos de primera generación (no contienen nitrógeno): clodronato y etidronato.
- Nuevos bifosfonatos (contienen nitrógeno): alendronato, ibandronato, pamidronato y ácido zoledrónico (AZ). Son más potentes que los de primera generación.

El AZ es el bifosfonato más potente actualmente disponible. Está indicado en la prevención de ERE en pacientes adultos con neoplasias avanzadas con afectación ósea, y en el tratamiento de pacientes adultos con hipercalcemia inducida por tumor (HIT).

Varios ensayos clínicos han demostrado la eficacia de AZ en cáncer de mama, cáncer de próstata resistente a la castración y otros tumores sólidos, en cuanto a su capacidad para reducir el riesgo de aparición de EREs, y retrasar el tiempo hasta su aparición [14, 15, 16].

La dosis recomendada es 4 mg administrados en infusión intravenosa de al menos 15 minutos de duración, cada 3 o 4 semanas. Se recomienda considerar el inicio del tratamiento tan pronto como se diagnostican radiológicamente las metástasis óseas, incluso en pacientes asintomáticos. Asimismo, se recomienda continuar el tratamiento durante dos años completos, incluso si el paciente experimenta un ERE. La continuación del tratamiento más allá de dos años debe ser valorada según el riesgo individual.

Se han descrito hasta un 3% de casos de alteración de la función renal en relación al tratamiento con AZ. El potencial deterioro de la función renal puede aumentar por factores que incluyen deshidratación, insuficiencia renal preexistente, ciclos múltiples de AZ u otros bifosfonatos, uso concomitante con otros fármacos nefrotóxicos, o un tiempo de perfusión más corto del recomendado. Por este motivo, cuando se inicia el tratamiento con AZ, se debe determinar previamente el aclaramiento de creatinina (Clcr) mediante la fórmula de Cockcroft-Gault. No se recomienda el uso de AZ en los pacientes que presenten insuficiencia renal grave, definida como Clcr < 30 ml/min, antes del inicio del tratamiento. En pacientes que presenten insuficiencia renal de leve a moderada (Clcr entre 30-60 ml/min), se recomienda ajustar dosis como se indica en la tabla 1.

Tabla 1, Ajuste de dosis de ácido zoledrónico.

Aclaramiento basal de creatinina (ml/min)	Dosis de AZ recomendada
> 60	4,0 mg
50-60	3,5 mg
40-49	3,3 mg
30-39	3,0 mg

Los efectos secundarios más frecuentes son hipocalcemia (5%), osteonecrosis mandibular (ONM, 1.3%) y reacciones de fase aguda con síntomas pseudogripales que pueden durar hasta 3 días después de la infusión.

Todos los pacientes deben tomar suplementos de al menos 500 mg de calcio y 400 UI de vitamina D diarios, excepto si presentan hipercalcemia.

Los pacientes que en los ensayos clínicos desarrollaron ONM generalmente presentaban factores de riesgo conocidos, como procedimientos dentales invasivos, higiene bucal deficiente u otra enfermedad dental preexistente, infecciones, o tratamientos concomitantes (quimioterapia, radioterapia en cabeza y cuello, o inhibidores de la angiogénesis). Se recomienda la realización de una revisión dental con un tratamiento odontológico preventivo antes de iniciar el tratamiento con AZ. Durante el tratamiento, estos pacientes deben evitar someterse a procedimientos dentales invasivos.

Las reacciones de fase aguda que ocurren tras la primera administración de AZ son transitorias y no constituyen un motivo para su retirada. Estos síntomas pueden minimizados mediante la administración preventiva de analgésicos.

• Denosumab

Denosumab es una anticuerpo monoclonal humanizado (IgG2) que se une con alta afinidad y especificidad a RANKL, impidiendo la activación de su receptor RANK localizado en la superficie de los precursores de los osteoclastos, y en los osteoclastos. De esta forma se evita la interacción RANKL/RANK, y se inhibe la formación, función y supervivencia de los osteoclastos, lo cual provoca el descenso en la resorción ósea.

Denosumab está indicado en la prevención de EREs en adultos con metástasis óseas de tumores sólidos. La eficacia y la seguridad de denosumab frente a ácido zoledrónico se ha comparado en tres ensayos aleatorizados, realizados de forma doble ciego, en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea, que nunca habían sido tratados con bisfosfonatos por vía intravenosa: adultos con cáncer de mama, otros tumores sólidos o mieloma múltiple y cáncer de próstata resistente a la castración. En ellos, denosumab demostró superioridad frente a AZ en retrasar el tiempo hasta la aparición del primer ERE y posteriores[17, 18, 19].

La dosis recomendada es 120 mg administrados en una única inyección por vía subcutánea cada 4 semanas, en el muslo, abdomen o la parte superior del brazo. No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal. La experiencia en pacientes sometidos a diálisis o con insuficiencia renal grave (Clcr $\leftarrow$ 30 ml/min) es limitada.

Los efectos secundarios más frecuentes son hipocalcemia (9.6%) y ONM (1.8%). Todos los pacientes deben tomar suplementos de al menos 500 mg de calcio y 400 UI de vitamina D diarios, a no ser que presenten hipercalcemia. Las recomendaciones para evitar la ONM son las mismas que en el tratamiento con AZ.

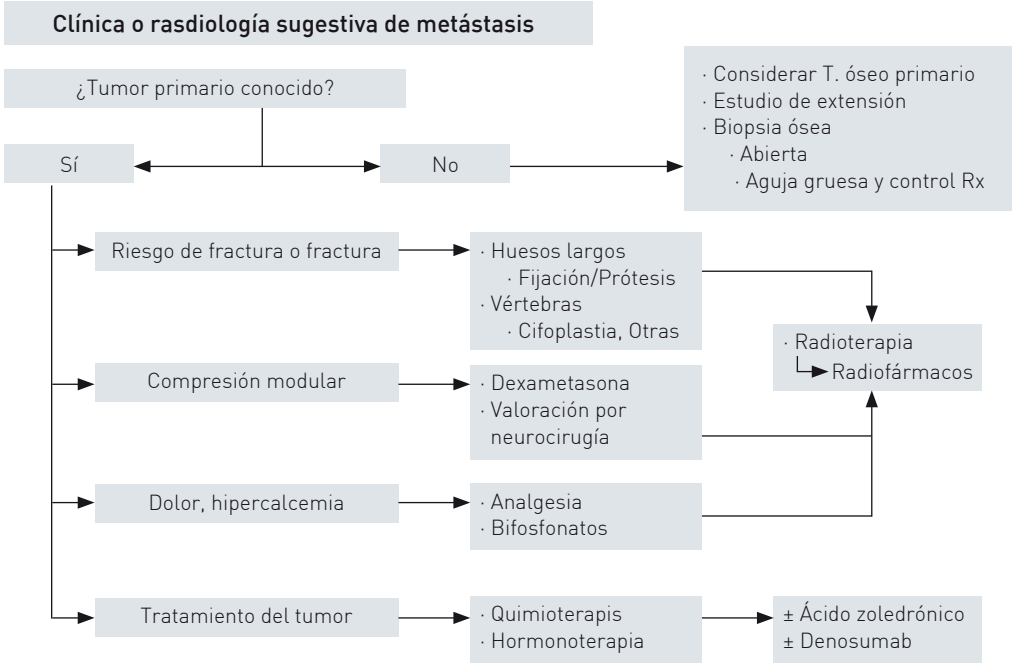
• Radiofármacos

Los radiofármacos son fármacos emisores de radiación que se unen con alta afinidad a los huesos, especialmente en la zona en que se encuentran las metástasis. Los diversos radiofármacos difieren entre sí en su composición química, en el tipo de partículas que emiten, vida media, y dosis terapéuticas utilizadas. Los tres radiofármacos disponibles hasta la fecha son

el fósforo-32, estroncio-89 y el samario-153. Tras su administración, se localizan en regiones de mayor recambio óseo, y emiten allí altas dosis locales de radiación a través de la emisión de partículas beta. Son útiles en pacientes con localizaciones sintomáticas múltiples, que han recaído tras tratamiento previo hormonal o citotóxico, y que presentan síntomas progresivos o recurrentes en lugares previamente tratados con radioterapia externa. Estos fármacos pueden inducir supresión de la médula ósea, principalmente trombocitopenia, lo que puede limitar su uso, ya que potencialmente podrían impedir el uso de otros agentes sistémicos con toxicidad sobre la médula ósea.

El Radio-223 es un nuevo radiofármaco emisor de partículas alfa que está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de próstata resistente a castración, con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas. Un estudio fase III reciente, se ha demostrado que este radiofármaco incrementa tanto la supervivencia global como el tiempo hasta la aparición del primer ERE[20].

Figura 1. Abordaje multidisciplinar del paciente con metástasis óseas.



BIBLIOGRAFÍA

1. Siclari VA, Guise TA, Chirgwin JM. Molecular interactions between breast cancer cells and the bone microenvironment drive skeletal metastases. Cancer Metastasis Rev 2006; 25: 621.
2. Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. Cell 1998; 93: 165-176.
3. Brown JE, Cook RJ, Major P, et al. Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer, and other solid tumors. J Natl Cancer Inst 2005; 97(1): 59.
4. Hipp JA1, Springfield DS, Hayes WC. Predicting pathologic fracture risk in the management of metastatic bone defects. Clin Orthop Relat Res. 1995; 312:120-35
5. Zeng L, Chow E, Bedard G, Zhang L, Fairchild A, Vassiliou V, et al. Quality of Life After Palliative Radiation Therapy for Patients With Painful Bone Metastases: Results of an International Study Validating the EORTC QLQ-BM22. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;84:e337-42
6. Rades D, Stalpers LJ, Veninga T, et al. Evaluation of 5 radiation schedules and prognostic factors for metastatic spinal cord compression. J Clin Oncol 2005, 23:3366–3375.
7. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. Lancet 2005, 366:643–648.
8. Yazawa Y, Frassica FJ, Chao EY, et al. Metastatic bone disease. A study of the surgical treatment of 166 pathologic humeral and femoral fractures. Clin Orthop Relat Res. Feb 1990;251:213-9.
9. Harrington KD. Orthopaedic management of extremity and pelvic lesions. Clin Orthop Relat Res. 1995;312:136-47.
10. Halm H, Richter A, Lerner T, Liljenqvist U. En-bloc spondylectomy and reconstruction for primary tumors and solitary metastasis of the spine. Orthopade. 2008;37:356-66.
11. Papanastassiou ID, Phillips FM, Meirhaeghe JV, Berenson JR, Andersson GBJ, Chung G et al. Comparing effects of kyphoplasty, vertebroplasty, and nonsurgical management in a systematic review of randomized and non-randomized controlled studies. Eur Spine J. 2012; 21:1826-43.
12. Ma XL1, Xing D, Ma JX, Xu WG, Wang J, Chen Y. Balloon kyphoplasty versus percutaneous vertebroplasty in treating osteoporotic vertebral compression fracture: grading the evidence through a systematic review and meta-analysis. Eur Spine J. 2012; 21:1844-59.
13. Callstrom MR, Dupuy DE, Solomon SB, et al. Percutaneous image-guided cryoablation of painful metastases involving bone: multicenter trial. Cancer 2013;119:1033-41.
14. Rosen SL, Gordon D, Dugan W Jr, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. Cancer. 2004;100:36-43.
15. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. J Natl Cancer Inst. 2002; 94:1458-1468.
16. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan NS, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with non-small cell lung cancer and other solid tumors: a randomized phase III , doubled –blind, placebo-controlled trial. Cancer. 2004; 100:2613-2621.
17. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized double-blind study of Denosumab Versus Zoledronic Acid in the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Cancer (Excluding Breast and Prostate Cancer) or Multiple Myeloma. J Clin Oncol 2011; 29:1125-1132.

18.Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with Zoledronic Acid for the Treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. J Clin Oncol 2010; 28: 5132-5139.
19.Fizazi K, Carducci MA, Smith MR et al. Denosumab versus zoledronic acid for the treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomized, double-blind study. Lancet 2011; 377: 813-822.
20.Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2013;369:213-23.

DERRAME PLEURAL, ASCITIS Y DERRAME PERICARDICO

Dr. Francisco Javier Barón Duarte
Servicio de Oncología Médica
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. A Coruña

Dra. Begoña Graña Suárez
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica
Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

Dra. Yolanda Vidal Insua
Servicio de Oncología Médica
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. A Coruña

Los derrames pleural, pericárdico y peritoneal comparten mecanismos fisiopatológicos y repercusiones clínicas en el paciente oncológico y suponen problemas frecuentes y a veces complejos en la atención del paciente con cáncer.

DERRAME PLEURAL

Es el *acumulo anormal* de líquido en la cavidad pleural.

INCIDENCIA

La incidencia estimada de Derrame Pleural (DP) en países occidentales es de 320 casos por 100,000. [1]

El **derrame pleural neoplásico (DPN)** es la primera manifestación clínica de neoplasia en el 7 a 15% de pacientes con cáncer. [2]

PREVALENCIA

El 75% de los DPN son debidos a cáncer de pulmón, mama, ovario y linfomas. [3] En un Hospital General el 25% de todos los DP son DPN y en pacientes con neoplasias el 30 a 70% de los DP son exudados. [3]

PRONÓSTICO

Las supervivencias mejoran conforme aumenta la eficacia de los tratamientos sistémicos antineoplásicos. Se consideran factores pronósticos el recuento leucocitario mayor de 12.000, albumina sérica ≤ 35 g/L y pO2 < 71 mm Hg con una mediana de supervivencia de 42 días si están presentes los 3 factores y 702 días si no está presente ninguno [4].

El drenaje pleural de cualquier tipo no mejora per se la supervivencia aunque puede mejorar el confort y calidad de vida del paciente. Incluso en presencia de una neoplasia conocida el derrame pleural del paciente es benigno en un 50% de casos. [5]

ETIOPATOGENIA

La pleura es una membrana serosa que recubre el parénquima pulmonar, mediastino, diafragma e interior de la cavidad torácica de forma continua con transición entre pleura parietal y visceral en el hilio pulmonar. Se forma de células mesoteliales sobre tejido conectivo con vasos sanguíneos y linfáticos y se comporta como membrana semipermeable. El líquido pleural lubrica el movimiento de los pulmones producido por los cambios de volumen durante las fases de la respiración. Es un ultrafiltrado plasmático que se forma y reabsorbe constantemente en equilibrio con la presión hidrostática y oncótica de la sangre. Las dos pleuras tienen Acuoporinas, proteínas transmembrana, que delimitan un canal y dejan pasar pequeñas moléculas al espacio pleural como la glucosa pero no grandes moléculas como la albúmina. Se produce un pequeño flujo continuo de líquido que forma una película de unos 10 mm de grosor.

MECANISMOS DEL DP:

- Aumento de la presión hidrostática.
- Disminución de la presión oncótica en la circulación microvascular.
- Aumento de la permeabilidad microvascular.
- Aumento del fluido pulmonar intersticial.
- Disminución del drenaje linfático pleural.
- Movimiento de líquido desde otras cavidades, peritoneal, retroperitoneal.
- Disminución de la presión negativa del espacio pleural.
- Ruptura vascular; ruptura de conducto torácico.
- Disfunción de AQP.

Uno o más de estos mecanismos generan DP que puede producir alteraciones en la fisiología y mecánica respiratoria. Un **pulmón no expansible (PNE**) es una complicación mecánica por la cual el pulmón no es capaz de expandirse hasta la pared torácica, impidiendo la normal aposición entre las pleuras visceral y parietal. La restricción de la pleura visceral es la causa más habitual. El PNE se subdivide en: pulmón en proceso de atrapamiento (PPA) y pulmón atrapado (PA) que son dos etapas evolutivas de un continum en el que la afectación inflamatoria o neoplásica de la pleura visceral se resuelve con tratamiento específico (PPA) o genera fibrosis de la pleura visceral que impide la expansión pulmonar durante la extracción del líquido pleural (PA). Este hecho tiene drásticas repercusiones en la decisión terapéutica respecto al tipo de drenaje pleural. [6]

DIAGNOSTICO se basa en:

- Signos y síntomas: la disnea, tos, y dolor pleurítico son los más comunes.
- Semiología: se halla matidez a la percusión, disminución o ausencia de vibraciones vocales e hipoventilación.
- La radiografía de tórax posteroanterior y lateral suele confirman la presencia de DP de más de 75 ml. El DP puede borrar el ángulo costofrénico, presentar localización subpulmonar simulando elevación del diafragma, o situarse entre la cisura o a nivel mediastinico. Los grandes derrames pueden llegar a opacificar un hemitórax produciendo desplazamiento del mediastino al lado opuesto. En caso de derrames pequeños estos pueden detectarse radiográficamente en decúbito lateral sobre el lado afectado, por ecografía pleural o TAC.

- Toracocentesis : contraindicaciones relativas son la presencia de derrame menor de 1 cm en la Rx de tórax, diátesis hemorrágica, anticoagulación y ventilación mecánica) y pocas complicaciones (neumotórax, sangrado, infección y punción de órganos sólidos). Las guías británicas recomiendan el uso de Ecografía torácica para toda toracocentesis al localizar mejor el área y delimitar sinequias. [7]

  El DPN suele ser un exudado producido por aumento de permeabilidad y se define por la presencia de uno de estos tres criterios: ratio Proteínas del líquido pleural/proteínas séricas >0,5, ratio LDH del líquido pleural/LDH sérica >0,6 o LDH del líquido pleural más de dos tercios del límite superior normal para el suero. Son los criterios de Light cuya especificidad no alcanza el 100 %

  Estudio citológico: sensibilidad media del 60 %. Si no se obtiene un resultado con la primera muestra, debe remitirse una segunda, una tercera toracocentesis solo mejora la rentabilidad en un 5% y debe evitarse.

- La biopsia pleural ciega incrementa la rentabilidad de la citología entre un 7 y un 27 %.
  La biopsia con agua tru-cut y guía de TAC torácico da estos resultados: sensibilidad 87 %, especificad 100 %, VPN 80 %, VPP 100 %. En ocasiones puede requerirse biopsia por toracoscopia. [7]

- La realización de una manometría pleural resulta de utilidad para el diagnóstico de PNE.

TRATAMIENTO

El objetivo global es proporcionar rápido alivio de síntomas, calidad de vida con estancias hospitalarias cortas y el menor número de procedimientos y efectos adversos posibles. Se recomienda establecer un pronóstico de supervivencia (Sup.) pues solo los DPN de linfomas y neoplasias germinales con curables.

Para establecer pronóstico es útil el PAP score. Si la Sup. estimada es de < 1 mes (grupos B y C del PAP score) el tratamiento será conservador potenciando el uso de opioides para el tratamiento sintomático de la disnea/dolor así como corticoides y Oxigenoterapia si fuera preciso. Se puede valorar toracocentesis si con ella el paciente obtiene alivio de los síntomas. Si el PAP score da supervivencia > 1 mes se pueden plantear opciones derivativas del DPN así como Tto. antineoplásico.

OPCIÓN TERAPÉUTICA	INDICACIÓN
Observación	DPN sin síntomas
QTP	Eficaz en neoplasias linfoides, germinales, ca. de mama, microcítico, ovario...
RTP	Si predomina adenopatías mediastínicas
Toracentesis o catéter pl.	Alivio rápido de la disnea pero mayor recurrencia del DPN. Indicado en Sup. corta
Pleurodesis con Tubo de Tórax o Toracoscopia	Controla el DP y síntomas en más pacientes pero requiere hospitalización. Evita catéter permanente
Catéter Permanente Pleural	Control del DP y de los síntomas en más pacientes con hospitalización más corta. Indicado en expectativa larga de supervivencia
Pleurectomía	Solo indicada en casos excepcionales de mesotelioma que no responde a drenaje y expectativa larga de supervivencia
Shunt pleuroperitoneal	Uso excepcional. Grandes complicaciones

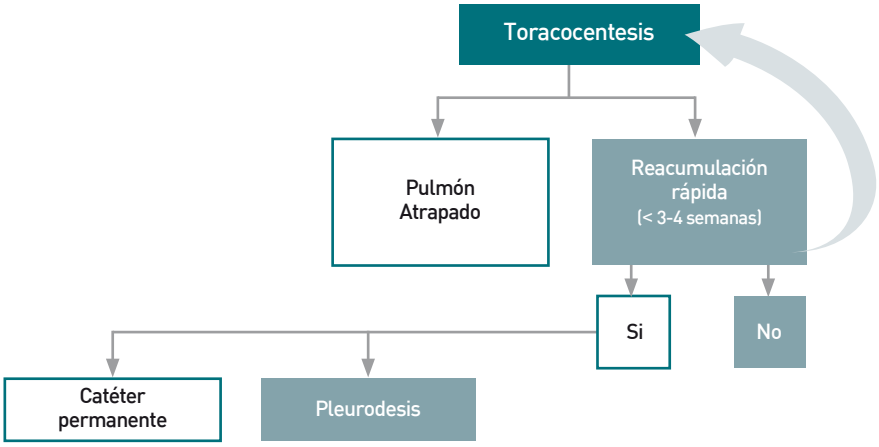
El mejor método para prevenir la reacumulación del derrame pleural aún no está plenamente establecido. Lo más utilizados son el catéter pleural permanente o la pleurodesis por inyección de sustancia esclerosante pleural.

- La ***Toracocentesis*** de repetición es útil si el reacumulo es lento en casos de sup. **<** 1-3 meses y no precisa ingreso
- ***Pleurodesis con Tubo de Tórax o Toracoscopia*** son igual de eficaces pero requieren hospitalización e intervención de Neumologos o Cirujanos Torácicos. Suele utilizarse Talco o tetraciclinas. No puede aplicarse en Pulmón Atrapado.
- ***Catéter Permanente Pleural***. Requiere hospitalización más corta que con el método anterior, es útil en Pulmón atrapado y permite el autodrenaje intermitente por parte del paciente entrenado.
- ***Catéter Permanente Pleural vs pleurodesis:*** El estudio TIME 2 comparó en pacientes con DPN la pleurodesis con Talco por tubo pleural frente a Catéter Pleural permanente. Se realizó en 106 pacientes de 7 Hospitales británicos. Se evidenció mejor control de la disnea a partir de los 6 meses para el catéter permanente con un ingreso de 1 día frente a los 4,5 días de ingreso en los casos de pleurodesis [8]

ALGORITMO

- SUP **<** 1 MES... TTO DE SÍNTOMAS (dolor, disnea, tos..) con opioides, corticoides, oxígeno...+ ¿toracocentesis?

- SUP **>** 1 MES: ASINTOMÁTICO: Observación + valoración de Tto antineoplásico
  SINTOMÁTICO: **Toracocentesis** con manometría + valorar Tto. antineoplásico + Tto sintomas



ASCITIS RELACIONADA CON NEOPLASIA MALIGNA

Ascitis se define como acúmulo de líquido en la cavidad peritoneal. La causa más frecuente de la ascitis en la población general es la cirrosis (80%). Otras causas incluyen neoplasias malignas (7%) y fallo cardiaco. El éxito en el tratamiento depende de un adecuado diagnóstico de la causa. Es frecuente la coexistencia de varias causas en un mismo paciente. [9]

ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS DE LA ASCITIS

Hipertensión portal: cirrosis, hepatitis alcohólica, fallo hepático agudo, enfermedad veno-oclusiva hepática, fallo cardiaco, pericarditis constrictiva, ascitis nefrogénica.

Hipoalbuminemia: síndrome nefrótico, enteropatía pierde-proteínas, malnutrición severa.

Enfermedad peritoneal: ascitis maligna, peritonitis infecciosa, gastroenteritis eosinofílica, diálisis peritoneal.

Otras: ascitis quilosa, pancreática (por rotura de conducto pancreático, mixedema, hemoperitoneo. Las neoplasias pueden producir ascitis por al menos 6 mecanismos:

- Carcinomatosis peritoneal (53%).
- Hipertensión portal secundaria a metástasis hepáticas masivas (13%)
- Ambas (13%)
- Carcinoma hepatocelular con cirrosis (13%)
- Ascitis quilosa (sobretodo linfoma) (7%)
- Oclusión de venas hepáticas (Síndrome de Budd-Chiari): raro

Según el origen del tumor, el mecanismo de desarrollo de ascitis puede variar:

- Ovario, vejiga, mesotelioma: carcinomatosis peritoneal. Resultado del bloqueo de canales de drenaje linfático y aumento de la permeabilidad vascular.
- Colon, gástrico, mama, páncreas pulmón pueden causar carcinomatosis peritoneal y/o metástasis hepáticas masivas que conducen a producción de líquido por las células tumorales a la cavidad peritoneal, obstrucción/compresión de venas portales o fallo hepático.
- Linfomas causan obstrucción de ganglios linfáticos con acúmulo de ascitis quilosa. Se detectan en líquido linfocitos de alto grado pero no masa.

Pacientes con enfermedad hepática subyacente pueden desarrollar carcinoma hepatocelular más que metástasis hepáticas. Entre las ascitis relacionadas con este tipo de tumor se encuentra la hepatitis crónica B, hígado graso no alcohólico, hepatitis crónica C y cirrosis alcohólica [10] . La ascitis aparece por fallo hepático o por Sd. Budd-Chiari.

CLÍNICA

El paciente manifiesta distensión, dolor abdominal (por invasión de nervios, compresión capsular hepática o presión de la pared abdominal), acortamiento de la respiración, saciedad precoz.

DIAGNÓSTICO

Se basa en:

- **Exploración física:** puede evidenciarse signo de la oleada, matidez cambiante, nódulo no herniario adyacente a ombligo (nódulo de la Hermana Mary Joseph, sugestivo de malignidad). En ocasiones vemos datos de fallo cardiaco, estigmas de cirrosis, ictericia, ginecomastia, distensión yugular.

- **Laboratorio:** valoran parámetros de función renal, hepática, hipoalbuminemia, leucocitosis/ leucopenia, trombopenia.

- **Imagen:** ecografía-TAC/RMN (hepatocarcinoma)

- **Paracentesis:** es el método más eficiente para confirmar la presencia de ascitis, diagnosticar la causa y determinar si el líquido está infectado [11]:

  - **Contaje de células:** el 75% de los pacientes con carcinomatosis peritoneal tiene más de 500 linfocitos/mm3 y 8% más de 250 neutrófilos/mm3. La clave para considerar ausencia de infección es la predominancia de linfocitos.

  - **Gradiente albúmina suero-ascitis [9]:**

    Alto: mayor-igual 1.1g/dL: cirrosis,hepatitis alcohólica, fallo cardiaco, metástasis hepáticas masivas, pericarditis constrictiva, Sd Budd-Chiari, trombosis venosa portal, fibrosis portal idiopática

    Bajo: menor 1.1 g/dL: carcinomatosis peritoneal, tuberculosis peritoneal, pancreatitis, serositis, sd nefrótico

  - **Cultivos**

  - **Proteínas:** si mayor o igual a 2.5 g/dL indica como causa carcinomatosis peritoneal y si es menor de 2.5 g/dL metástasis hepáticas masivas o hepatocarcinoma.

  - **Glucosa:** el 70% con ascitis de causa maligna tienen niveles de glucosa menores de 100 mg/dL

  - **LDH:** su valor es superior en liquido ascítico en relación a suero cuando hay infección o carcinomatosis peritoneal

  - **Citología:** la sensibilidad para diagnóstico de malignidad es de 58-75% [12] . 50 mL es suficiente volumen para el diagnóstico. Sin embargo solo las 2/3 partes de los pacientes con ascitis relacionadas con neoplasia tienen carcinomatosis peritoneal y en el resto las citologías son negativas.

TRATAMIENTO: Disponemos de los siguientes recursos:

- **Paracentesis:** técnica sencilla, no requiere ingreso. Normalmente la supervivencia es corta por lo que no se requieren gran número de paracentesis. Son una alternativa los catéteres peritoneales colocados por expertos en casos de intolerancia a las paracentesis repetidas. No se requiere reposición de albúmina.
- **Diuréticos:** pueden ser efectivos en pacientes con hipertensión portal secundaria a metástasis hepáticas masivas, cirrosis con hepatocarcinoma o Sd. Budd-Chiari. Se justifica cuando un gradiente albúmina suero-ascitis > /= 1.1 g/dL.
- **Terapias dirigidas:**
  - **Peritonectomía con quimioterapia intraperitoneal:** en mujeres con cáncer de ovario, la causa más común de carcinomatosis peritoneal, el tratamiento de elección es este[13]. Más de la mitad de las pacientes con cances de ovario avanzado tendrá una remisión completa aunque sólo el 10-30% permanecen libres de progresión a largo plazo. Pacientes con mesotelioma, pseudomixoma peritoneal y posiblemente pacientes seleccionados con carcinomatosis peritoneal aislada de adenocarcinoma de apéndice o colorrectal pueden beneficiarse de terapia citorreductora agresiva con quimioterapia intraperitoneal hipertérmica.La administración de quimioterapia intraperitoneal permite contacto directo de altas concentraciones de drogas antineoplásicas con la cavidad peritoneal.
  - **AntiVEGFR:** El VEGFR parece tener un papel importante en permitir a los tumores llegar al peritoneo y parece que alivian sintomáticamente a las mujeres con ascitis refractaria.
  - **Catumaxomab:** es un anticuerpo contra la molécula de adhesión epitelial (EpCAM) y el antígeno de células T CD3. Disponible en EE.UU como terapia contra carcinomas epiteliales EpCAM positivos [14].

DERRAME PERICARDICO

El pericardio es un saco fibroelástico que recubre el corazón y la raíz de los grandes vasos. Está compuesto por una capa visceral y otra parietal, separadas por una cavidad que contiene entre 50 y 100 mililitros de un fluido lubrificante ultrafiltrado del plasma. Se entiende por derrame pericárdico la presencia de una cantidad de líquido mayor a la citada, y se define el taponamiento cardíaco como el síndrome secundario a la compresión del corazón por un derrame pericárdico. Ambas entidades son un continuum en cuanto a la gradación de la severidad de la afectación pericárdica, que va desde ligeros aumentos de la presión intrapericárdica sin repercusión clínica, hasta un cuadro de bajo gasto cardíaco que desemboca en la muerte del paciente si éste no recibe un tratamiento adecuado.[15]

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer es la causa más frecuente de derrame pericárdico en el mundo occidental. En las series autópsicas la afectación pericárdica está presente en el 15-30% de los pacientes oncológicos. Los tumores pericárdicos primarios (e.g. mesoteliomas, fibrosarcomas, etc.) son excepcionales, siendo lo más frecuente la afectación metastática. El cáncer de pulmón en primer lugar, seguido por el

cáncer de mama y en tercer lugar las neoplasias hematológicas (leucemias y linfomas) son los tumores que con más frecuencia afectan al pericardio. Hasta en el 20% de los casos, el derrame pericárdico puede ser la primera manifestación de una neoplasia, y es la razón por la que debe excluirse un cáncer en todos los casos de enfermedad pericárdica aguda que debuta como taponamiento cardíaco, o con un rápido aumento de derrame pericárdico, o un curso recurrente del mismo. Otros derrames pericárdicos no neoplásicos en pacientes oncológicos son los secundarios a la pericarditis post-irradiación torácica; los inducidos por fármacos, o los de causa infecciosa.[16]

ETIOPATOGENIA

Los pacientes con tumores malignos pueden desarrollar enfermedad pericárdica fundamentalmente por extensión directa o diseminación metastásica a través de vasos linfáticos o sangre en el pericardio. En la mayoria de los casos la invasión metastática obstruye el drenaje linfático y venoso cardíaco originando un derrame pericárdico.

DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas secundarias a la presencia de derrame pericárdico son inespecíficas y dependen en gran medida de la velocidad de acumulación de fluido en el espacio pericárdico y de la distensibilidad de éste. Aquellos pacientes que presentan derrames de crecimiento lento y progresivo pueden estar asintomáticos con acúmulos de fluido pericárdico de más de 1 litro, mientras que un acúmulo de sólo 150 mililitros puede provocar un taponamiento cardiaco si se origina de forma aguda.[17]

Síntomas y signos:
Los síntomas asociados a la presencia de un derrame pericárdico son por orden de frecuencia: disnea, tos, ortopnea y dolor torácico. Los signos clínicos del derrame pericárdico tampoco son específicos, destacando la hipotensión, taquicardia, taquipnea, distensión venosa yugular; pulso paradójico (descenso de 10 mmHg o más en la presión arterial sistólica durante la inspiración)y edemas periféricos.

Pruebas complementarias:

- **Electrocardiograma (ECG):** puede mostrar alteraciones inespecíficas, como una reducción en el voltaje del QRS y un aplanamiento difuso de las ondas T. En presencia de un derrame pericárdicos severo y/o taponamiento pericárdico puede observarse alternancia eléctrica (cambios de la morfología del QRS a latidos alternos debido al bamboleo del corazón que lo aproxima o aleja de la pared torácica).

- **Radiografía de tórax:** una prueba normal no excluye el diagnóstico de derrame pericárdico dado que el agrandamiento de la silueta pericárdica no aparece hasta que se acumulan al menos 250 mililitros de fluido en el saco pericárdico. En algunas ocasiones la silueta cardíaca adopta una forma de "cantimplora"ocultando los vasos hiliares.

- **La TAC y RNM:** son técnicas complementarias que detectan derrames pericárdicos, su distribución y en ocasiones también su naturaleza, pero su capacidad para cuantificar un derrame es limitada.

- **Ecocardiografía:** es la técnica de elección para el diagnóstico no invasivo, cuantificación y seguimiento de los derrames pericárdicos. El signo ecocardiográfico característico del taponamiento es el colapso de las cavidades cardíacas que será tanto más específico cuanto mayor número de cavidades cardíacas colapsadas se evidencien simultáneamente.[18]

- **Pericardiocentesis diagnóstica o biopsia:** es determinante para confirmar la etiología tumoral del errame pericárdico y establecer el tratamiento más adecuado.

Ante la sospecha de un derrame pericárdico o tamponamiento , se debe realizar el diagnóstico diferencial con las siguientes entidades: pericarditis constrictiva, hemopericardio, pericarditis, cardiomiopatía restrictiva e insuficiencia cardiaca congestiva.[15]

TRATAMIENTO

El manejo terapéutico de los pacientes con derrame pericárdico maligno no está estandarizado y debe realizarse de forma coordinada y multidisciplinar por un equipo de oncólogos, cardiólogos y cirujanos cardiovasculares. A la hora de decidir la terapéutica más adecuada, en cada caso individual debe valorarse no sólo el estado general del paciente, el pronóstico de su enfermedad fundamental, la sensibilidad tumoral a los tratamientos sistémicos y la repercusión hemodinámica de la afectación pericárdica, sino también la experiencia del equipo en la utilización de las distintas técnicas terapéuticas.[19]

Los derrames pequeños y asintomáticos pueden ser manejados de forma conservadora mediante observación y tratamiento de la enfermedad de base. Por el contrario, la presencia de un taponamiento cardiaco es una urgencia médica que requiere una pericardiocentesis percutánea guiada por ecografía por un facultativo experto, dejando un catéter intrapericárdico para drenaje del contenido pericárdico. La pericardiocentesis, por sí sola es insuficiente para garantizar la paliación a largo plazo dada tasas de recurrencia de hasta el 90% en los 3 meses siguientes a la realización de la citada técnica.[2] Señalar que el tratamiento sistémico puede prevenir las recurrencias hasta en el 67% de los casos. En centros con experiencia, ante la recurrencia de un derrame pericárdico maligno, ofrecen una opción de tratamiento no quirúrgico mediante una pericardiotomía percutánea con balón, que crea una comunicación directa-pleuro pericárdico, lo que permite el drenaje de líquido al espacio pleural.[16,19]

En casos seleccionados de derrames severos persistentes y/o taponamientos recurrentes, se puede realizar un drenaje quirúrgico (ventana pericárdica) para drenar el líquido pericárdico dentro de la cavidad pleural o peritoneal con el objetivo final de ofrecer una alternativa terapéutica definitiva. Para la realización de un drenaje quirúrgico la videotoracoscopia y la pericardioscopia ofrecen el abordaje menos invasivo. La pericardiectomía está raramente indicada a menos que el derrame se acompañe de una pericarditis constrictiva.

RESUMEN

El derrame pericárdico maligno es un problema grave de salud. La presentación clínica es variable, y el paciente puede estar hemodinámicamente inestable en el contexto de un taponamiento cardíaco. El manejo depende del pronóstico del paciente y varía desde pericardiocentesis a cirugía cardiotorácica.

BIBLIOGRAFIA

1. Sahn SA. Pleural effusions of extravascular origin. Clin Chest Med. 2006;27(2):285-308
2. Van de Molengraft FJ, Vooijs GP. Survival of patients with malignancy-associated effusions. Acta Cytol 1989;33:911-16.
3. Porcel JM, Vives M. Etiology and pleural fluid characteristics of large and massive effusions. Chest. 2003; 124(3):978-983
4. Pilling JE, Dusmet ME, Ladas G, Goldstraw P. Prognostic factors for survival after surgical palliation of malignant pleural effusion. J Thorac Oncol 2010; 5:1544
5. Heffner JE, Klein JS. Recent advances in the diagnosis and management of malignant pleural effusions. Mayo Clin Proc 2008; 83:235.
6. Pulmón no expansible Marco F. Pereyra, Lucía Ferreiro y Luis Valdés. Arch Bronconeumol. 2013; 49(2):63–69)
7. Mark E Roberts et. al, on behalf of the BTS Pleural Disease Guideline Group. British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. Thorax 2010;65(Suppl 2):ii32eii40.
8. Davies HE, Mishra EK, Kahan BC, et al. Effect of an Indwelling Pleural Catheter vs Chest Tubeand Talc Pleurodesis for Relieving Dyspnea in Patients With Malignant Pleural Effusion: JAMA.2012; 307:2382-9.
9. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, Antillon MR, Irving MA, McHutchinson JG. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. Ann Intern Med 1992; 117:215-20.
10. Giannini EG, Marabotto E, Savarino V, Trevisani F, di Nolfo MA, Del Poggio P, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with cryptogenic cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7:580-5.
11. Runyon BA, Hoefs JC, Morgan TR. Ascitic fluid analysis in malignancy-related ascites. Hepatology 1988; 8:1104-9.
12. Decker D, Stratmann H, Springer W, Schwering H, Varnay N, Bollmann N. Benign and malignant cells in effusions: diagnostic value of image DNA cytometry in comparison to cytological analysis. Pathol Res Pract 1998; 194:791-5
13. Cannistra SA. Cancer of the ovary. N Engl J Med 2004; 351:2519-29
14. Heiss MM, Murawa P, Koralewsky P, Kutarska E, Kolesnik OO, Ivanchenko VV et al. The trifunctional antibody catumaxomab for the treatment of malignant ascites due to epithelial cancer: Results of a prospective randomized phase II/III trial. Int J Cancer 2010; 127:2209-21
15. Yeh EH, Bickford CL, Ewer MS. Chapter 90. The Diagnosis and Management of Cardiovascular Disease in Patients with Cancer.En: Hurst's The Heart, 13e. Editado por Fuster V, Walsh RA, Harrington RA. New York, NY: McGraw-Hill; 2011. Acceso 27 de Marzo de 2014: http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=376&Sectionid=40279828.
16. Refaat MM , Katz WE. Neoplastic Pericardial Effusion. Clin. Cardiol. 2011; 34(10): 593–598.
17. Burazor I, Imazio M, Markel G, Adler Y. Malignant pericardial effusion. Cardiology. 2013;124(4):224-32.
18. Lamont EB, Hoffman PC. Chapter 72. Oncologic Emergencies. En: Principles of Critical Care, 3e. Editado por Hall JB, Schmidt GA, Wood LH.New York, NY: McGraw-Hill; 2005. Acceso 28 de Marzo de 2014: http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=361&Sectionid=39866443.
19. The Task Force on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. Guidelines on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases Full Text. European Heart Journal.2004: 1–28

SÍNDROME DE VENA CAVA SUPERIOR

Dra. Purificación Martínez del Prado.
Jefe de Servicio. Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Basurto. Bilbao, Vizcaya

Dra. Laura Sande Sardina.
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Basurto. Bilbao, Vizcaya

Dra. Mª Ángeles Sala González.
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Basurto. Bilbao, Vizcaya

El Síndrome de Vena Cava Superior (SVCS) fue descrito por Williams Hunter en 1757 en un varón de 39 años con diagnóstico de aneurisma de aorta sifilítico[1]. El SVCS es consecuencia de la obstrucción, total o parcial, del flujo sanguíneo a nivel de la vena cava superior (VCS) [2]. Se considera una situación subaguda que requiere un diagnóstico rápido para planificar el mejor tratamiento definitivo dependiendo de la patología subyacente.

En este capítulo revisaremos la fisiopatología, etiología, presentación clínica, diagnóstico y tratamiento del SVCS, centrándonos en el manejo de los pacientes con patología maligna, también se hará referencia al SVCS secundario a trombosis venosa por catéteres centrales.

FISIOPATOLOGÍA

La obstrucción de la VCS está causada por la invasión o compresión externa de procesos patológicos adyacentes que engloban el pulmón derecho, los ganglios linfáticos u otras estructuras mediastínicas. También puede deberse a trombosis de la VCS.

La obstrucción al flujo sanguíneo origina la formación de venas colaterales estableciéndose vías alternativas para el retorno venoso a la aurícula derecha. Las venas colaterales surgen de la vena de la ácigos, mamaria interna, torácica lateral, paraespinal y sistema venoso esofágico.

La dilatación de las venas colaterales es progresiva durante varias semanas. Como resultado la presión venosa del hemicuerpo superior es muy elevada al inicio pero disminuye con el tiempo. A pesar de la circulación colateral, la presión venosa central permanece elevada, produciendo los síntomas y signos característicos del SVCS.

La severidad de los síntomas depende de la velocidad con la que ocurre la obstrucción completa de la VCS y la aparición de la circulación colateral. Los pacientes con patología maligna desarrollan síntomas precoces en semanas o meses por el rápido crecimiento del tumor. Sin embargo los procesos infecciosos que producen fibrosis mediastínica, como por ejemplo la histoplasmosis, pueden precisar años para desarrollar síntomas secundarios al SVCS. El edema intersticial de cabeza y cuello es visualmente lo más llamativo, pero generalmente con

pocas consecuencias. El edema cerebral, aunque raro puede ser fatal. El tracto respiratorio superior puede estrecharse por el edema nasal y laríngeo. Otros procesos que pueden contribuir al compromiso neurológico o laríngeo son la existencia de metástasis cerebrales o la compresión traqueal. [3]

ETIOLOGÍA

A lo largo de los años la patología infecciosa como la sífilis y la tuberculosis han sido la causa más importante del SVCS sin embargo en las últimas décadas se ha remplazado por la patología maligna que representa el 90% de todos los casos de SVCS. En la actualidad las complicaciones trombóticas han aumentado por la mayor utilización de dispositivos intravasculares. [4]

Patología tumoral

Las neoplasias intratorácicas representan el 60-85% de los casos de SVCS. La obstrucción de la VCS es el síntoma de presentación de un tumor no diagnosticado previamente en el 60% de los casos. El carcinoma no microcítico de pulmón (CNMP) es la causa maligna más frecuente y representa el 50% de todos los casos, seguido del carcinoma microcítico de pulmón (CMP) (25%) y el linfoma el linfoma no Hodgkin (LNH) (10%). El 95% del SVCS secundario a patología maligna se debe al cáncer de pulmón y linfoma no Hodgkin.[5]

Más del 4% de los pacientes con cáncer de pulmón desarrollan SVCS durante el curso de su enfermedad. Ocurre en más del 10% en el carcinoma microcítico de pulmón y en menos del 2% en el CPNCP y esta diferencia se debe probablemente a su distinta cinética de crecimiento. La obstrucción venosa resulta de la compresión extrínseca de VCS por el tumor primario o los ganglios mediastínicos o por invasión directa de la vena cava.

Más del 4% de los pacientes con LNH desarrollan SVCS. La incidencia depende del subtipo histológico siendo el más frecuente el linfoma mediastínico primario de célula grande B con esclerosis con más del 60% de los casos de SVCS. El Linfoma de células grandes difuso y el linfoma linfoblástico son los subtipos más frecuentes asociados con SVCS representando el 21% mientras que otros subtipos suponen el 4%.[6] En la mayoría de los LNH el síndrome se produce por compresión extrínseca por las adenopatías sin embargo en los pacientes con linfoma intravascular (angiotropico) la obstrucción intravascular es el mecanismo primario del SVCS.

Otros tumores malignos menos frecuentemente asociados con SVCS incluyen timoma y otras neoplasias tímicas, tumor germinal mediastínico primario, teratoma, mesotelioma y otros tumores sólidos con metástasis ganglionares mediastínicas (cáncer de mama el más frecuente).[3]

Patología no tumoral

La patología no tumoral representa el 15-40% del SVCS en series retrospectivas actuales. [4] La trombosis de la VCS representa más del 30% de las causas no tumorales de SVCS. La mayoría está relacionada con la implantación de dispositivos intravasculares, como catéteres venosos centrales, port-a-caths, marcapasos. Sin embargo la incidencia de trombosis venosa

relacionada con catéter es baja en relación al incremento en la frecuencia de uso.[7] La fribrosis mediastínica representa más del 50% de casos de SVCS no asociados a tumores, siendo la causa más frecuente la excesiva respuesta inmune a una infección previa. Entre las infecciones asociadas se encuentran: histoplasmosis (la más frecuente), tuberculosis, actinomicosis, aspergilosis, blastomicosis y filariasis Bancroftian. La infección por nocardia puede causar SVCS por contigüidad desde un foco pulmonar, pleural o cutáneo. Es rara la fibrosis vascular local tras radioterapia, pero debe tenerse en cuenta en pacientes que han recibido radioterapia torácica previa, incluso cuando han transcurrido varios años desde el fin del tratamiento. [5] La enfermedad de Becket, aunque rara produce una oclusión venosa importante que también puede originar un SVCS. [4]

CLÍNICA

Los síntomas y signos (Tabla 1) del SVCS están relacionados con el incremento de la presión venosa en el hemicuerpo superior y la redistribución de la circulación venosa. Aparecen de manera gradual y progresiva a lo largo de varias semanas.

El incremento de presión produce edema de cabeza y cuello, párpados, torso superior, y brazos, con circulación venosa colateral visible.

El edema de laringe o faringe puede producir ronquera, tos, estridor, disnea (que es el síntoma más frecuente) y disfagia.

La ingurgitación yugular es el hallazgo exploratorio más común. El signo de Botermann consiste en el aumento de la cianosis, del edema facial y de la congestión al elevar los brazos por encima de la cabeza. También suele empeorar al acostarse o inclinarse hacia delante. [8]

La visión borrosa e inyección conjuntival indican papiledema. La cianosis y la plétora son secundarias a la disminución del flujo venoso.

Puede haber síntomas neurológicos secundarios al edema cerebral como cefalea, confusión, obnubilación, convulsiones, síncope o posiblemente coma. [4]

Las varices esofágicas en el SVCS crónico son raras pero pueden producir sangrado.

Tabla 1: Síntomas y signos del SVCS (2)

SÍNTOMAS		SIGNOS	
Disnea	63%	Dilatación venas del cuello	66%
Hinchazón facial 50%		Dilatación venas del tórax	54%
Tos	24%	Edema facial	46%
Hinchazón brazos	18%	Cianosis	20%
Dolor torácico	15%	Plétora de la cara	19%
Disfagia	9%	Edema de brazos	14%

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del SVCS esta basado en la presentación clínica combinando los síntomas y signos descritos previamente.

Debe realizarse un diagnós tico diferencial con otras patologías como la insuficiencia cardiaca congestiva, el taponamiento cardiaco, las metástasis cerebrales, o el síndrome de Cushing.

Estudio de imagen

Radiografía de tórax: anormal en el 84% de los casos. El hallazgo más frecuente es el ensanchamiento mediastínico y derrame pleural.
Ecografía dúplex: es el estudio de elección en pacientes portadores de catéteres venosos permanente con edema de extremidad para descartar trombosis venosa en la vena subclavia, axilar y braquiocefálica

TAC con contraste: identifica el nivel y extensión de la obstrucción venosa, localiza las vías de drenaje venoso de la circulación colateral, y permite identificar la causa subyacente de obstrucción venosa incluyendo el tamaño de la masa tumoral y localización. [9]

RNM venografía: está indicada en pacientes con alergia al contraste o mal acceso venoso para estudios con contraste.

Flebocavografía: es el gold estandar para identificar la obstrucción de la VCS y la extensión asociada a la formación de un trombo, pero no identifica la causa de la obstrucción salvo que sea la propia trombosis. Se debe realizar solo si hay planificada una cirugía o colocación de stent. [3]

Diagnóstico histológico:

El diagnóstico histológico es necesario para la elección del tratamiento del SVCS asociado a malignidad. Las técnicas mínimamente invasivas como citología de esputo, citología de líquido pleural o la biopsia de los ganglios linfáticos palpables (ej, supraclavicular) pueden diagnosticar hasta 2/3 de los casos. [4]

Ante la sospecha de linfoma, debe realizarse una biopsia con aguja gruesa si no es posible una biopsia escisional.

La biopsia de medula ósea está indicada para el diagnóstico y estadificación de los pacientes con sospecha de LNH o carcinoma microcítico de pulmón.

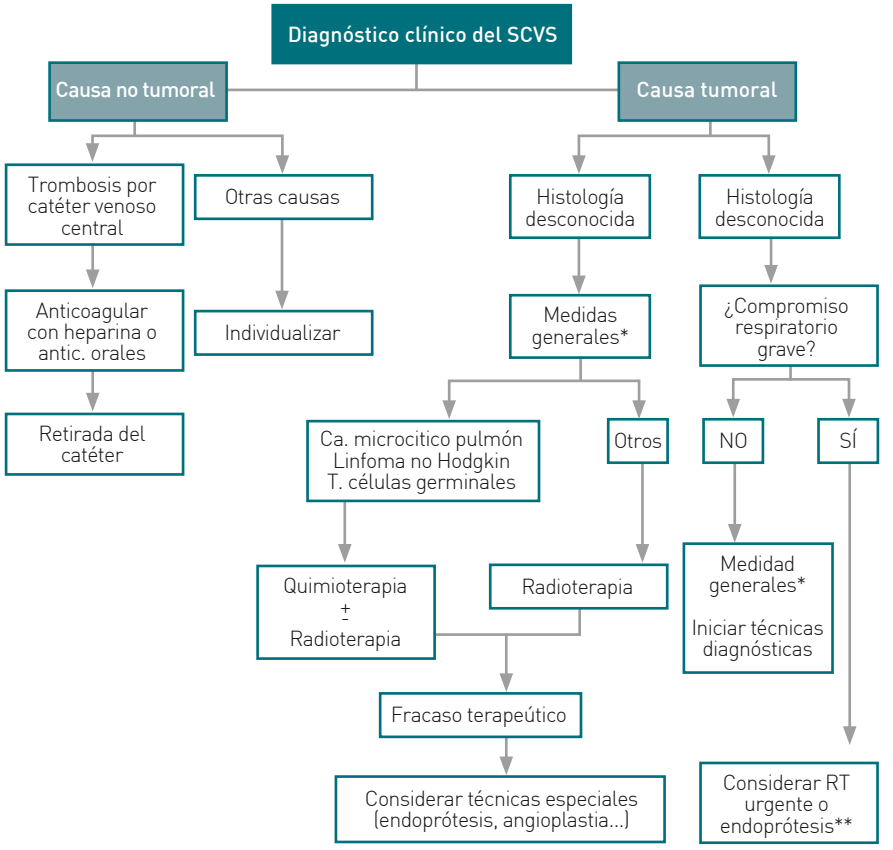
Las técnicas invasivas como broncoscopia, mediastinoscopia, toracoscopia video asistida, toracotomía, están indicadas cuando no ha sido posible llegar al diagnóstico por otros medios. Son procedimientos con bajo porcentaje de complicaciones incluso en presencia de SVCS. [3]. En pacientes con obstrucción traqueal o derrame pericárdico se recomienda la punción transtorácica guiada por TAC o ecoendoscopia.

TRATAMIENTO

El objetivo primario del manejo del SVCS es aliviar los síntomas y tratar la causa subyacente con una intención curativa o paliativa. (Tabla 2)

El tratamiento de la enfermedad tumoral subyacente depende del tipo histológico, extensión de la enfermedad, tratamientos previos y pronóstico. No existen guías clínicas basadas en la evidencia para el manejo del SVCS.

Tabla 2. Algoritmo de tratamiento del SVCS



*Medidas generales: oxigenoterapia, postura semisentado, furosemida, dexametasona (Ver texto).
**Se puede considerar endoprótesis expansible en pacientes que necesitan alivio sintomático rápido, con independencia de la histología.

La urgencia en el manejo del SVCS depende de la presencia o ausencia de síntomas grado 4 según el sistema de gradación de la Universidad de Yale. (Tabla 3). [10]. En la actualidad no se considera una patología urgente, ya que la duración de los síntomas no influye en el resultado del tratamiento, el cual puede aplazarse hasta la confirmación histológica, siempre que la evaluación sea eficiente y el paciente esté estable. Es importante el diagnostico histológico previo al inicio del tratamiento. La radioterapia (RT) previa a la biopsia puede ocultar el diagnóstico histológico hasta en el 42% de los casos.

Los síntomas causados por el efecto masa (ej: parálisis de la cuerda vocal, compromiso del árbol traqueobronquial, o corazón) no deben ser considerados como secundarios al SVCS.

Tabla 3: Sistema de gradación del SVCS [10]

Grado	Categoria	Incidencia (%)	Definición
0	Asintomático	10	SVCS por Radiología en ausencia de síntomas
1	Leve	25	Edema de cabeza y cuello (distensión vascular), cianosis y plétora
2	Moderado	50	Edema de cabeza y cuello con incapacidad funcional (disfagia leve, tos, déficit de movimiento de la cabeza, mandíbula o párpados, alteraciones visuales por edema ocular).
3	Severo	10	Edema cerebral leve o moderado (cefalea, mareo) o edema laríngeo leve o moderado con disminución de la reserva cardiaca (síncope tras inclinarse)
4	Con riesgo para la vida	5	Edema cerebral significativo (confusión, obnubilación) o edema laríngeo significativo (estridor) o compromiso hemodinámico significativo (síncope sin factores precipitantes, hipotensión, insuficiencia renal)
5	Fatal	<1	Muerte

Tratamiento médico y de soporte

- La cabeza debe elevarse para disminuir la presión hidrostática y el edema de cabeza y cuello, aunque no hay datos que documenten la eficacia de esta maniobra [3]

- Deben evitarse las inyecciones intramusculares e intravenosas en miembros superiores para evitar la irritación local, la trombosis venosa y el retraso en la absorción de los fármacos debido a la disminución del retorno venoso.

- Para pacientes con obstrucción de la VCS secundario a trombosis intravascular asociada a catéter, debe iniciarse anticoagulación sistémica y valorar retirar el dispositivo intravascular. [3]

- Glucocorticoides: se recomiendan sólo en tumores sensibles a los corticoides como el linfoma, timoma y en pacientes que reciben tratamiento con radioterapia externa si hay edema laríngeo aunque no existen ensayos clínicos canonizados que lo avalen. No se ha estudiado su eficacia en el CNMP y no está claro su papel en la fase aguda del SVCS. [3]

- Diurético: en series retrospectivas de pacientes con SVCS y diferentes etiologías, la tasa de mejoría clínica es similar entre los pacientes que reciben corticoides, los que reciben diuréticos o a los que se administran ambos tratamientos. Por tanto se suelen recomendar. [3]

Quimioterapia

La quimioterapia (QT) es el tratamiento inicial del SVCS sintomático para los pacientes que se presentan con un carcinoma microcítico de pulmón, linfoma no Hodgkin y tumores de células germinales. La mejoría sintomática suele ocurrir entre una y dos semanas tras el inicio del tratamiento. [3]. En algunas situaciones se contempla el añadir RT concomitante o secuencial a la QT sistémica para disminuir las recurrencias locales y mejorar la supervivencia global. [4]

En este tipo de tumores, el SVCS no es un factor de mal pronóstico a diferencia de lo que ocurre en el CNMP con un grado y rapidez de respuesta a la quimioterapia menor y mediana de supervivencia de 5 meses en algunas series.

Radioterapia

La mayoría de los tumores que causan SVCS son sensibles a RT y al menos en el cáncer de pulmón la mejoría sintomática es visible en menos de 72 h. Existe una mejoría completa de los síntomas en el 78% de los pacientes con CMP y en el 63% CNMP en dos semanas. La recurrencia post-tratamiento se objetiva en el 17 y 19% respectivamente Las medidas objetivas del cambio en la obstrucción de la vena cava, pueden no ir paralelas a la mejoría sintomática. El 31% de los pacientes consiguen una respuesta completa de la obstrucción de la vena cava y el 23% parcial. El beneficio de la RT es temporal.

Stent endovascular

Su utilización restablece el retorno venoso y produce una mejoría de los síntomas de forma rápida. Dependiendo de las series, el éxito de la técnica con mejoría de la clínica es del 95% de los casos, con una mortalidad precoz del 2,4%. La recaída ocurre en el 21.9% de los pacientes con un porcentaje de re-stent efectivo del 75%. La recurrencia se incrementa significativamente en los casos de oclusión inicialmente asociada a trombosis o stent de acero. [11] La incidencia de reoclusión por trombosis o crecimiento del tumor en otras series es del 11%. [12]

La oclusión trombótica de la VCS no es una contraindicación para la colocación de stent intraluminal ni la presencia de trombo en el área estenótica. En estos casos, antes de la colocación del stent puede realizarse angioplastia, trombolisis o tromboembolectomía. El riesgo de sangrado durante la colocación del stent aumenta con la trombolisis previa.

No hay estudios randomizados que comparen la eficacia del stent con la radioterapia y/o quimioterapia paliativas. El tratamiento anticoagulante a largo plazo no influye en el riesgo de recurrencia ni de complicaciones. [11]

En pacientes que presentan clínica grado 4 como obstrucción de la vía aérea edema cerebral puede ser el tratamiento inicial ya que produce una paliación sintomática rápida sobretodo en pacientes con CPNCP y mesotelioma. En pacientes con SVCS recurrente que han recibido QT y/o RT previa es también una opción de tratamiento para mejorar los síntomas. En tumores quimiosensibles el papel del stent endovascular es incierto, se reserva para sintomatología severa. [4]

Las complicaciones asociadas a la implantación del stent se presentan entre el 3 y 7% de los casos. [3] Entre las complicaciones tempranas figuran: la infección, el tromboembolismo pulmonar, la migración del stent, el hematoma en el punto de inserción, el sangrado y más raramente la perforación o ruptura de la VCS. Las complicaciones tardías incluyen el sangrado (1 a 14%) y la muerte (1-2%) por anticoagulación y el fallo del stent con reoclusión por trombosis o crecimiento tumoral. [4, 12]

Respecto al papel del tratamiento anticoagulante a largo plazo, tras la colocación de un stent en pacientes con SVCS sin trombosis, no hay recomendaciones claras. Para prevenir la reoclusión del stent hay autores que recomiendan la anticoagulación entre 1-9 meses y otros sugieren solo tratamiento antiagregante. La mayoría realiza una doble antiagregación con clopidogrel y aspirina durante 4-12 semanas cuando no hay trombos en la braquiocefálica o venas de las extremidades superiores. [7] En presencia de trombosis venosa profunda en las extremidades superiores debe realizarse tratamiento anticoagulante durante al menos 6 meses. El tratamiento anticoagulante a largo plazo no influye en el riesgo de recurrencia ni de complicaciones. [11]

Trombolisis:

Los pacientes con trombosis extensa y obstrucción estenótica de la VCS pueden beneficiarse del tratamiento trombolitico. Este disminuye la duración de la obstrucción y el número y longitud de los stents necesarios, además de reducir el riesgo de trombosis. Alternativamente el trombo puede eliminarse por trombectomía endovascular mecánica. El tratamiento trombolitico tras la colocación de un stent por SVCS no mejora los resultados y sin embargo puede incrementar el riesgo de hemorragias, por lo que no se recomienda. [4]

Otros

La angioplastia no produce un beneficio duradero en el SVCS maligno como maniobra única. Una complicación infrecuente pero fatal es la ruptura venosa.

El by-pass quirúrgico en pacientes con SVCS maligno ha sido remplazado por el stent endovascular.

En pacientes con timoma maligno y carcinoma tímico, relativamente resistente a QT y RT puede considerarse la resección quirúrgica en casos seleccionados dentro de un tratamiento multidisciplinar. (4)

CONCLUSIONES

El SVCS es una obstrucción del flujo sanguíneo en la VCS. La mayoría de las veces secundaria a malignidad y de ellas 95% por cáncer de pulmón o linfoma no Hodgkin.

El TAC es la prueba de imagen recomendada para el diagnóstico ya que identifica el nivel y extensión de la obstrucción venosa, localiza las vías de drenaje venoso de la circulación colateral, y permite identificar la causa subyacente.

Solo se considera una urgencia médica si el paciente presenta estridor, edema laríngeo o depresión del SNC por edema cerebral y el tratamiento indicado es la colocación de un stent endovascular y RT urgente para disminuir el riesgo de fallo respiratorio agudo y muerte. (Grado IB).

Se recomienda el diagnóstico histológico rápido previo de la neoplasia subyacente para poder realizar el tratamiento más adecuado.

En pacientes con SVCS secundario a tumores altamente quimiosensibles el tratamiento inicial es la quimioterapia. Si se trata de un tumor menos quimiosensibles no diagnosticado previamente (CPNM), debe valorarse la colocación de un stent endovascular. ya que consigue una mejoría rápida de los síntomas y signos del SVCS. (Grado 2C).

La radioterapia se puede aplicar en pacientes con tumores radiosensibles.
En pacientes tratados previamente con QT y/o RT con recurrencia o progresión de la enfermedad y SVCS sintomático se recomienda colocación de stent. (Grado 2B).
Para el SVCS secundario a trombosis de la cava superior por catéter el tratamiento de elección es la anticoagulación y valorar retirada del mismo.

No hay estudios para indicar anticoagulación/antiagregación tras colocar un stent en ausencia de trombo aunque se recomienda la doble antiagregación con clopidogrel y aspirina durante 3 meses. (Grado 2C).

BIBLIOGRAFIA

1. Hunter W. History of aneurysm of the aorta with some remarks on aneurysm in general. Med Obser Inq 1757;1:323-357.
2. Yahalom J. Superior vena cava syndrome. En de Vita VT, Lawrence TS, Rosemberg SA. Cancer. Principles and Practice of Oncology.2011, 9 edición. Pag.2123-2129
3. Wilson LD, Detterbeck FC, Yahalom J. Superior vena cava syndrome with malignant causes. N Engl J Med 2007; 356:1862
4. Lepper PM, Ott SR, Hoppe H et al. Superior vena cava syndrome in thoracic malignancies. Respir Care 2011; 56(5):653-666.
5. Rice TW, Rodriguez RM, Light RW. The superior vena cava syndrome: clinical characteristics and evolving etiology. Medicine (Baltimore). 2006; 85(1):37.
6. Perez-Soler R, McLaughlin P, Velasquez WS, Hagemeister FB, Zornoza J, Manning JT, et al. Clinical features and results of management of superior vena cava syndrome secondary to lymphoma. J Clin Oncol 1984;2(4):260-266.
7. Otten TR, Stein PD, Patel KC, Mustafa S, Silbergleit A. Thromboembolic disease involving the superior vena cava and brachiocephalic veins. Chest 2003;123(3):809-812
8. Lavernia G, Romero I. Complicaciones respiratorias. En Manual SEOM de cuidados continuos. pag.218-220
9. Kim HJ, Kim HS, Chung SH. CT diagnosis of superior vena cava syndrome: importante of collateral vessels. AJR Am J Roentgenol. 1993;161(3):539.
10. Yu JB, Wilson LD, Detterbeck FC. Superior vena cava syndrome-a proposed classification system and algorithm for management. J Thorac Oncol 2008; 3:811.
11. Fagedet D, Thony F, Timsit JF et al. Endovascular treatment of malignat superior vena cava síndrome: Results and predictive factors of clinical efficacy. Cardiovasc Intervent Radiol, 2013; 36:140-149
12. Rowell NP, Gleeson FV. Steroids, radiotherapy, chemotherapy and stents for superior vena caval obstruction in carcinoma of the bronchus: a systematic review. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2002;14: 338-51.
13. Rodriguez Sanchez C. Manual de Urgencias en Oncología. SEOM 2007.

MANEJO DEL ENFERMO CON COMORBILIDADES

Dra. Pilar Garrido López
Jefe de Sección. Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Dra. Mª Eugenia Olmedo García
F.E.A. Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

El término comorbilidad fue acuñado por Feinstein en 1970 para describir el fenómeno de superposición de trastornos en un mismo paciente [1]. Su frecuencia se incrementa con la edad de forma que se considera que cuatro de cada cinco personas mayores de 65 años tienen al menos una enfermedad crónica.

Sabemos que para muchos tipos de cáncer el riesgo se incrementa con la edad cronológica, de forma que hoy en día, al menos el 60% de todos los cánceres aparecen en personas mayores de 65 años. En Europa se espera que para el año 2050 la población mayor de 60 años constituya el 40% de la población total y que de ellos un tercio tengan edades superiores a los 80 años [2]. Ese mismo estudio revela que España e Italia serán los países con un porcentaje menor de jóvenes (14-22%). En este segmento de población, la presencia de múltiples patologías de forma simultánea tiene una implicación muy relevante para el manejo del cáncer dado que las personas mayores y las personas con comorbilidad suelen estar poco representada en los ensayos clínicos. Por ello, la información con respecto a la efectividad de determinados tratamientos a menudo se extrapola de estudios de pacientes jóvenes sin comorbilidades.

Según la reciente actualización de la National Heatlh Interview Survey [3], la prevalencia de comorbilidades en pacientes con cáncer es más alta para cáncer de pulmón (52.9%), intermedia para el cáncer de colon (40.7%) y baja para cáncer de mama (32.2%) o próstata (30.5 %).

Si bien el envejecimiento se puede definir como una pérdida progresiva de la reserva funcional de múltiples sistemas orgánicos con la consiguiente pérdida de tolerancia al estrés, la estimación de la reserva funcional individual y de la esperanza de vida es muy compleja, siendo la evaluación de la comorbilidad uno de sus pilares fundamentales. Quizás por ello es muy difícil, al realizar una búsqueda bibliográfica sobre pacientes con cáncer, separar los términos comorbilidad y edad avanzada.

MÉTODOS DE MEDIDA DE LA COMORBILIDAD

Sabemos que la comorbilidad se asocia con una disminución de la esperanza de vida, pero el grado de influencia en la mortalidad depende de cada enfermedad en sí y de su grado de severidad. También se ha analizado su peso como factor pronóstico independiente y su relación con la tolerancia al tratamiento quimioterápico.

De forma ideal la comorbilidad debe ser evaluada como un índice, es decir, una cifra que exprese el riesgo de muerte y de complicaciones terapéuticas.

Estos índices o escalas son herramientas útiles para predecir la mortalidad no relacionada con el cáncer y el grado de tolerancia al tratamiento pero es necesario consensuar el número y tipo de condiciones que deben incluir. Los índices más utilizados, todos ellos fáciles de usar, son: [4]

- *Kaplan – Feinstein*: Inicialmente diseñado para conocer la importancia de la comorbilidad en las complicaciones vasculares de los pacientes diabéticos, fue el primero en identificar una lista de condiciones de comorbilidad.
- Índice de Charlson (*Charlson Comorbidity Index*): Es el más utilizado en oncología. Describe 19 condiciones. Cada una de ellas tiene asignada una puntuación en función del riesgo relativo de muerte a 1 año ajustado a la edad. La suma de puntuaciones de cada paciente nos da su comorbilidad.
- Índice de Greenfield. También se conoce como índice de enfermedades coexistentes (ICED). Inicialmente diseñado para evaluar pacientes con cáncer, actualmente se utiliza para evaluar la recuperación tras fracturas de cadera.
- Índice de comorbilidad de NIA/NCI 10. Basado en un estudio de más de 7.000 pacientes con cáncer. Incluye 27 categorías médicas que se gradúan en función de su severidad, de si son o no condiciones actuales y de si necesitan o no tratamiento.
- Escala de puntuación de patología acumulada en geriatría (*Cumulative Illness Rating Scale- Geriatrics (CIRS-G*).

Aunque todos estos índices tienen un objetivo común que es intentar predecir la supervivencia de los pacientes con cáncer, existen diferencias entre ellos; por ejemplo, los índices de Charlson y NIA/NCI se calculan a partir de valores individuales para condiciones de salud. Por otro lado, ninguno está diseñado para analizar efectos sinérgicos o multiplicativos y sólo se incluyen medidas funcionales en el de Greenfield. En cualquier caso, el más utilizado en nuestro medio es el de Charlson[5].

DIFERENCIAS ENTRE EVALUACIÓN GERIÁTRICA Y COMORBILIDAD

En ancianos oncológicos la valoración geriátrica es de utilidad para diagnosticar distintas patologías (demencia, depresión, incontinencia, alteraciones de la marcha, desnutrición, estreñimiento, polifarmacia, etc) que pueden interferir en el tratamiento oncológico.

El envejecimiento es un proceso muy individualizado siendo la edad cronológica un mal reflejo de la reserva funcional y de la esperanza de vida. La evaluación geriátrica integral (*Comprehensive Geriatric Assessment ó CGA*) analiza en profundidad la diversidad existente en esta población. Permite reconocer procesos potencialmente tratables como depresión y malnutrición, evaluar la reserva funcional individual, estimar la esperanza de vida individual y, por último pero no menos importante, adoptar un lenguaje común para clasificar a los pacientes oncológicos ancianos.

En estudios aleatorizados y controlados se demostró que la CGA era muy útil en el tratamiento de varios problemas geriátricos [6] y en la detección de problemas nuevos no sospechados (esto se observó hasta en el 75% de las personas analizadas). Además, si se repite anualmente, se puede observar un incremento de hasta el 30% en la incidencia de nuevos problemas en esa misma población.

En los pacientes oncológicos ancianos la CGA aporta datos relevantes. Por ejemplo, la comorbilidad puede aumentar la susceptibilidad a las complicaciones derivadas del tratamiento pero si se ha identificado, en ocasiones puede mejorarse antes de iniciar el tratamiento y, por tanto, contribuir a disminuir el riesgo. La CGA también evalúa la dependencia funcional y las condiciones socioeconómicas, que pueden impedir el cumplimiento del tratamiento o potenciar el riesgo de complicaciones. Así mismo, es capaz de identificar la debilidad, situación en la que la reserva funcional está prácticamente agotada y, por último, permite evaluar de forma simple la esperanza de vida basándose en el estado funcional, la comorbilidad, el estado cognitivo, y la presencia o no de síndromes geriátricos.

La evaluación funcional en un paciente anciano no incluye solo la medida del estado general de acuerdo a las escalas habituales en oncología sino también el análisis de las actividades de la vida diaria (AVD) y las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD). Esta evaluación es importante ya que la dependencia funcional se asocia a una menor supervivencia aunque es difícil de corelacionar con el estado funcional, la evaluación de la comorbilidad en este contexto comprende actualmente el análisis de los siguientes procesos: coronariopatía, insuficiencia cardiaca congestiva, bronconeumopatía crónica obstructiva, insuficiencia renal, enfermedades cerebrovasculares, diabetes, artropatía limitante de la movilidad y anemia, ya que todos ellos han demostrado que pueden comprometer la supervivencia [4].

La evaluación del estado cognitivo y del nutricional o el despistaje de la depresión se realizan mediante test específicos como el Mini Mental de Folstein, la escala geriátrica de depresión o el Mini Nutricional [6].

Una vez analizadas las ventajas de la CGA, hay que recordar que ésta no ha sido estandarizada y que por tanto no está claro que proporcione una evaluación exacta de los riesgos y beneficios del tratamiento. En cualquier caso, la recomendación es identificar tres grupos de pacientes con expectativas de vida diferentes y distintos riesgos de complicaciones: los pacientes del grupo 1 son independientes desde el punto de vista funcional y no presentan una comorbilidad importante, los del grupo 2 son dependientes en una ó más AIVD y pueden presentar una ó dos entidades comórbidas y los del grupo 3 son los pacientes débiles o frágiles, es decir aquellos que dependen en una ó más AVD, tres ó más procesos comórbidos y uno ó más síndromes geriátricos (delirio, incontinencia, osteoporosis, etc.). Así a partir de esta clasificación puede plantearse un algoritmo con diferentes propuestas terapéuticas adecuadas a cada grupo.

FUENTES DE INFORMACIÓN

Los datos recogidos de la historia clínica son la base para obtener el índice de comorbilidad de cada paciente. Sin embargo, existen sesgos como, por ejemplo, los derivados del diferente número de visitas hospitalarias o ingresos que pueden existir entre dos pacientes con la misma patología. Otra fuente de información es la medicación de cada paciente sobre todo en los estudios de caso-control.

Las entrevistas personales pueden suponer una fuente de información adicional en estudios de prevalencia de determinadas condiciones de comorbilidad en la población general pero son poco útiles en los pacientes oncológicos. Existe, además, el riesgo de que el paciente no recuerde o no de importancia a determinados antecedentes y por ello se recomienda contrastar siempre la información con la reflejada en la historia clínica.

Por último, los certificados de defunción pueden ser una fuente adicional de información si bien los datos de comorbilidad reflejados, al menos en pacientes que fallecen por una enfermedad oncológica, son limitados.

COMORBILIDAD, DIAGNÓSTICO Y ESTADIO

La relación entre comorbilidad y diagnóstico precoz no es muy clara. Algunos autores sostienen que cuanta más patología asociada tenga un paciente, menos probabilidad hay de que sea sometido a técnicas de screening[1]. Sin embargo, otros autores defienden que cuantas más condiciones de comorbilidad subyacen en un paciente, mayor es la probabilidad de que el diagnóstico de cáncer se efectúe en una etapa más precoz [8].

En el estudio de Satariano y cols, se observó una tendencia clara, aunque sin significación estadística, entre comorbilidad y diagnóstico de cáncer de mama en estadio precoz; así, el porcentaje de mujeres diagnosticadas con enfermedad localizada fue del 52.4% en mujeres sin comorbilidad y del 61% entre las que tenían tres o más condiciones de comorbilidad [7]. En un estudio italiano de 593 pacientes que analizaba el estado general y la comorbilidad en pacientes ancianos y no ancianos con y sin cáncer [8], los resultados sugerían que el estado de salud de los ancianos oncológicos era peor que el de los "jóvenes" oncológicos pero mejor que el de los ancianos sin cáncer. La explicación para ello podría estar en el hecho de los los ancianos con mejor estado de salud tienen más posibilidades de acceder al diagnóstico.

ANÁLISIS DE LA IMPORTANCIA DE LA COMORBILIDAD EN DISTINTOS TUMORES

En el informe Anual a la Nación sobre el Estado del Cáncer, realizaron una revisión para conocer la prevalencia de comorbilidad en la población norteamericana. Las enfermedades más comunes entre los pacientes de cáncer fueron la diabetes (16,0%), EPOC (15,5%), insuficiencia cardíaca congestiva (9,7%), y la enfermedad cerebrovascular (6,0%). Los pacientes con cáncer de pulmón tenían la mayor prevalencia de comorbilidades, y la comorbilidad más frecuente fue la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (33,6%). La prevalencia de la insuficiencia cardiaca congestiva fue alta entre los pacientes con cáncer de pulmón (12,4%) y pacientes con cáncer colorrectal (11,6%) en relación a la cohorte sin cáncer (6,9%). La prevalencia de diabetes fue alta entre los pacientes con cáncer colorrectal (17,2%). [2]

Un estudio de cohortes basado en población danesa encontró que los pacientes de edad avanzada con cáncer colorrectal y de pulmón tenían una mayor prevalencia de comorbilidad en comparación con la población general, según las puntuaciones de índice de Charlson. La razón probable de estos hallazgos es que los factores de riesgo conocidos para el cáncer colorrectal o de pulmón, como el tabaquismo, la obesidad y la inactividad física, son también comunes a enfermedades no relacionadas con el cáncer como la cardiopatía isquémica. [9]

Debido a que la prevalencia de la comorbilidad aumenta con la edad, el número de pacientes con cáncer y comorbilidad aumenta concomitantemente. Esto es lo que refleja un estudio de 49.646 mujeres de 67 años de edad o más con cáncer de mama en EEUU.[10] En estos pacientes, el 23% de mujeres de 85 a 89 años y el 11,2 % de las mujeres entre 67 a 69 años tenían comorbilidad severa. En el estudio danés, el 53% de los pacientes mayores de 60 a 74 años se encontró que tenían, al menos, una comorbilidad, y esta proporción aumentó al 63% en pacientes mayores de 75 años.

CÁNCER DE PULMÓN

El cáncer de pulmón se asocia al tabaco y es más frecuente en pacientes de edad avanzada, condiciones ambas claramente asociadas a comorbilidad.

En un estudio realizado en 1.155 pacientes con cáncer de pulmón se recogieron datos sobre 56 condiciones de comorbilidad y se analizó el impacto en la supervivencia. Los resultados demostraron que sólo el 11.7% de los pacientes analizados no tenía comorbilidad mientras que el 54.3% tenían 3 ó más condiciones. En el análisis multivariante, 19 condiciones se asociaron a la supervivencia: SIDA, tuberculosis, cáncer metastático previo, enfermedades tiroideas, trastornos hidroelectrolíticos, anemia, enfermedades sanguíneas, demencia, patología neurológica, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, fibrosis pulmonar, enfermedades hepáticas, sangrado gastrointestinal, patología renal, patología del tejido conectivo, osteoporosis y enfermedad vascular periférica. En cuanto a las variaciones en la supervivencia, el estudio argumenta que el estadio es responsable tan sólo del 25.4%, mientras que la comorbilidad explica el 6.1%, el tratamiento el 9.2% y la edad el 3.7%. Como era de esperar, la comorbilidad tiene mayor influencia en la supervivencia en los estadios precoces, si bien según los autores, el índice de Charlson no es capaz de detectar mucha de la información relevante. La influencia de la comorbilidad en la supervivencia fue relativamente pequeña en el último informe Anual de la Nación de EEUU, probablemente debido a que el pronóstico suele ser negativo, incluso en los estadios iniciales de la enfermedad.[2,11].

Los mismos autores analizan el tabaquismo como factor pronóstico independiente de supervivencia en pacientes con cáncer de pulmón. Los resultados del análisis de 1.155 pacientes demuestran que es un factor independiente con una Hazard Ratio de 1.38 (IC 1.18-1.59); su influencia no se explica por otras condiciones como factores sociodemográficos o de exposición, síntomas, histología, estadio, comorbilidad o tratamiento por lo que los autores sugieren que actúa a través de su efecto biológico directo.

En cuanto al impacto de la comorbilidad en el tratamiento del cáncer de pulmón avanzado, Grönberg y cols analizaron 402 pacientes encontrando que la supervivencia era similar entre los que tenían comorbilidad severa y los que no (6.9 meses versus 8.1 meses p=.34), similar frecuencia de neutropenia (48% versus 42%; p=.16), pero mayor de neutropenia febril (12% versus 5%; p=.012) y de muertes por infecciones neutropenicas (3% versus 0%; p=.027). También hallaron más trombopenia (46% versus 36%; p=.03), pero no más riesgo de sangrado (3% versus 4%; p=.65). En general, la calidad de vida fue peor.[3]

CÁNCER DE PRÓSTATA

Entre los hombres diagnosticados con cáncer de próstata localmente avanzado, y las edades comprendidas de 75 a 84 años, la probabilidad de morir por cáncer aumentó al hacerlo la comorbilidad. Los pacientes con enfermedad diseminada tenían una alta probabilidad (> 54%) de muerte relacionada con cáncer sin importar la edad o el nivel de comorbilidad.[3]

En una revisión alemana sobre 444 pacientes, se analiza el impacto del índice de Charlson en la mortalidad de pacientes sometidos a prostatectomía simple. Los autores encuentran que, de las 19 condiciones analizadas, sólo la insuficiencia cardiaca congestiva, la enfermedad vascular periférica, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la patología renal severa se asocian a un exceso de mortalidad. Por tanto, sugieren readaptar el índice de Charlson al menos para este subgrupo de pacientes. [12]

CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

La comorbilidad es un factor pronóstico muy importante en los pacientes ancianos con tumores de esta área. Se ha llegado a afirmar que el peso pronóstico de la comorbilidad en los pacientes con carcinoma de laringe es superior al del estadio según la clasificación TNM. [13]

La intención de un estudio retrospectivo holandés fue investigar la asociación entre comorbilidad y los tipos de complicaciones postoperatorias, con especial atención a las diferencias de edad en los pacientes con neoplasias malignas de cabeza y cuello. La edad en este estudio, fue sólo un predictor de complicaciones médicas; estadio del tumor fue un factor significativo en las complicaciones quirúrgicas. Este estudio concluye que la edad en sí no parece ser una contraindicación para cirugía de cabeza y cuello. Con la evaluación preoperatoria cuidadosa y el análisis de riesgo debería individualizarse el tratamiento quirúrgico en estos pacientes. [14]

CÁNCER COLORECTAL

En una revisión retrospectiva sobre 531 pacientes con carcinoma colorectal resecado, se analizó que parámetros influían en la supervivencia. Los autores encontraron que la mortalidad no debida al cáncer se asociaba a estadios I y II de la clasificación TNM, índice de Charlson elevado y estancia prolongada (más de 48 horas) en la unidad de cuidados intensivos.

Por otro lado una serie holandesa analizó la prevalencia de condiciones de comorbilidad en esta población siendo la patología cardiovascular, el cáncer previo y la hipertensión las más comunes. No encontraron asociación entre comorbilidad y tasa de resección, pero sí con una menor supervivencia.

En un estudio danés llevado a cabo por Ostenfeld y colaboradores, se identificaron 5.777 y 2.964 pacientes con un primario de colon o cáncer rectal, desde 2000 hasta el 2011. Se estimó la supervivencia de acuerdo a las puntuaciones del Índice de Comorbilidad de Charlson y se encontró que más de un tercio de los pacientes con cáncer colorrectal tenían comorbilidad en el momento del diagnóstico, lo que se asoció con peor pronóstico. Se observó mejoría en la supervivencia 2000-2011 para todos los niveles de comorbilidad, con menos mejora para los pacientes de cáncer de colon con índice de Charlson alto.[15]

CÁNCER DE MAMA

En una revisión efectuada por Yancik en el año 2001 sobre 1800 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama, se observó que en las mujeres de más de 75 años realizaban con una frecuencia menor, estadísticamente significativa, tanto la linfadenectomía axilar como el tratamiento adecuado de acuerdo a los consensos internacionales. Así mismo, la presencia de diabetes, fallo renal, ictus, patología hepática, enfermedad tumoral maligna previa o tabaquismo fueron factores significativos para una mortalidad precoz.[16]

En un estudio prospectivo piloto sobre 15 pacientes ancianas con cáncer de mama a las que se les realizó una evaluación geriátrica mediante los test de la CGA cada 3 meses, se observó una alta prevalencia de comorbilidad así como de riesgo farmacológico (10 pacientes), psicosocial (5 pacientes) y nutricional (8 pacientes). Los autores concluyen que es una exploración muy útil y factible en el ámbito asistencial. Estos mismos autores, en una revisión efectuada en al año 2000, recomendaban incluir el análisis de la comorbilidad en las recomendaciones para toma de decisión sobre tratamiento adyuvante en las pacientes ancianas [10]

CONCLUSIONES

La edad avanzada se asocia con una mayor incidencia de cáncer y también de enfermedades crónicas. En el año 2030 se espera que el 20% de la población norteamericana tenga más de 65 años y que el 60% de los cánceres aparezcan en ese segmento de población [2, 3].

No hay duda de que la comorbilidad influencia la evolución, el tratamiento y la mortalidad del cáncer. Ambas condiciones, además, disminuyen la reserva funcional de las personas ancianas y las hacen más susceptibles a complicaciones y efectos adversos. Por todo ello, es preciso implementar la utilización de la valoración geriátrica (CGA) y validar prospectivamente índices de comorbilidad que ayuden a individualizar las decisiones sobre tratamiento y a conocer mejor el pronóstico de este grupo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. Chronic Dis 1970;23: 455-469
2. Søgaard M, Thomsen RW, Bossen KS, Sørensen HT, Nørgaard M. The impact of comorbidity on cancer survival: a review. Clin Epidemiol. 2013 Nov 1;5(Suppl 1):3-29
3. Edwards BK, Noone AM, Mariotto AB, Simard EP, Boscoe FP, Henley SJ, et al. Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1975-2010, featuring prevalence of comorbidity and impacton survival among persons with lung, colorectal, breast, or prostate cancer. Cancer. 2013 Dec 16. [Epub ahead of print]
4. Lash TL, Mor V, Wieland D, Ferrucci L, Satariano W, Silliman RA. Methodology, design, and analytic techniques to address measure¬ment of comorbid disease. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2007;62(3): 281–285.
5. de Groot, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity: a critical review of available methods. J Clin Epidemiol 2003; 56 (3): 221-9
6. Balducci L. New Paradigms for Treating Elderly Patients With Cancer: The Comprehensive Geriatric Assessment and Guidelines for Supportive Care. J Support Oncol 2003;1:30–37
7. Satariano WA, Ragland DR. The effect of comorbidity on 3-year survival of women with primary breast cancer. Ann Inter Med 1994; 120: 104-110.
8. Repetto L, Venturino A, Vercelli M, Gianni W, Biancardi V, Casella C, et al. Performance status and comorbidity in elderly cancer patients compared with young patients with neoplasia and elderly patients without neoplastic conditions. Cancer 1998; 82: 760-5.
9. Jørgensen TL, Hallas J, Friis S, Herrstedt J. Comorbidity in elderly cancer patients in relation to overall and cancer-specific mortality. Br J Cancer. 2012;106(7):1353–1360.
10. Schonberg MA, Marcantonio ER, Li D, Silliman RA, Ngo L, McCarthy EP. Breast cancer among the oldest old: tumor characteristics, treatment choices, and survival. J Clin Oncol. 2010; 28(12):2038–2045
11. Grønberg BH1, Sundstrøm S, Kaasa S, Bremnes RM, Fløtten O, Amundsen T, Hjelde HH, Plessen Cv, Jordhøy M. Influence of comorbidity on survival, toxicity and health-related quality of life in patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving platinum-doublet chemotherapy. Eur J Cancer. 2010;46(12):2225-34.
12. Froehner M, Koch R, Litz R, Oehlschlaeger S, Wirth MP. Which conditions contributing to the Charlson score predict survival after radical prostatectomy. J. Urol 2004; 171: 697-9.
13. Feinstein A.R., Schimpff C.R., Andrews J.F., Wells C.K. Cancer of the larynx: a new staging system and re-appraisal of prognosis and treatment. J Chron Dis. 1977;30:277-305.
14. Peters TT, van Dijk BA, Roodenburg JL, van der Laan BF, Halmos GB. Relation between age, comorbidity and complications in patients undergoing major surgery for head and neckcancer. Ann Surg Oncol. 2014 Mar;21(3):963-70.
15. Ostenfeld EB, Nørgaard M, Thomsen RW, Iversen LH, Jacobsen JB, Comorbidity and survival of Danish patients with colon and rectal cancer from 2000-2011: a population-based cohort study. Clin Epidemiol. 2013 Nov 1;5 (Suppl 1):65-74.
16. Yancik R, Wesley MN, Ries LA, Havlik RJ, Edwards BK, Yates JW. Effects of age and comorbidity in postmenopausal breast cancer patients aged 55 years and older. JAMA 2001; 21: 885-92.

ATENCIÓN AL ANCIANO ONCOLÓGICO

Dra. María del Mar Muñoz Sánchez
F.E.A. Servicio de Oncología Médica.
Hospital General Virgen de la Luz. Cuenca

Dra. Mª José Molina Garrido
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica.
Hospital General Virgen de la Luz. Cuenca

Dra. Rebeca Mondejar Solís
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica.
Hospital General Virgen de la Luz. Cuenca

"Una bella ancianidad es, ordinariamente,
la recompensa de una bella vida".
Pitágoras de Samos.

El número de ancianos que acuden a las consultas externas de Oncología Médica está aumentando. Al oncólogo que valora a este grupo poblacional se le plantean muchas dudas acerca de las opciones terapéuticas, pues debe balancear cuáles son los beneficios que se pueden derivar del tratamiento (considerando además la esperanza de vida del anciano), y cuáles pueden ser sus repercusiones (toxicidad hematológica, no hematológica, deterioro funcional e incluso muerte). En muchas ocasiones, el tratamiento del anciano oncológico es subóptimo, en especial, porque predomina el temor a inducir una toxicidad severa en estos pacientes; en otros casos, el tratamiento resulta demasiado agresivo para la capacidad del anciano, causando un daño severo.

La edad por sí sola no debiera utilizarse como único factor en la toma de decisiones; hay que considerar también otros factores, tales como la comorbilidad, la situación funcional del paciente, su estado cognitivo y de ánimo, su situación nutricional y su riesgo social. Para poder evaluar todos y cada uno de estos factores, es fundamental la realización de una Valoración Geriátrica Integral (VGI) así como una formación específica en Oncogeriatría.

En este capítulo se hace una descripción somera de la situación actual de la Oncogeriatría, de las peculiaridades del tratamiento del paciente anciano y de las distintas herramientas para evaluar de forma global a este paciente, con la intención de conseguir un tratamiento óptimo en cuanto a máxima eficacia y mínima toxicidad.

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER EN EL ANCIANO

En Estados Unidos y en Europa, los ancianos representan entre el 13 y el 15% de la población total. El intervalo de edad definido como ancianidad se refiere a personas con 65 años o más. Sin embargo, esta definición tan amplia no permite distinguir entre pacientes en distintos estadios del envejecimiento. A veces, resulta útil considerar 3 estadios distintos: los ancianos-jóvenes (the young-old), entre 65 y 74 años, los ancianos-ancianos (the old-old), entre 75 y 84 años y los ancianos más ancianos (the oldest-old), con 85 años o más.

En la actualidad, el 50% de los tumores malignos ocurren en personas con 65 años o más. Los datos de los resultados finales sobre supervivencia y epidemiología (SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results) del Instituto Nacional del Cáncer indican que las personas que sobrepasen los 64 años tienen 11 veces más riesgo de desarrollar cáncer que las personas entre 25 y 44 años y este riesgo es 2-3 veces mayor que en aquéllas entre 45 y 64 años. Como consecuencia, más de las dos terceras partes de los pacientes con determinadas neoplasias (cáncer de colon, recto, estómago, páncreas, vejiga) tienen 65 años o más; y más del 50% de todos los tumores malignos hematológicos se diagnostican en la ancianidad.

Si continúa la tendencia actual de crecimiento de la población, en el año 2020, puede que el 60% de todos los cánceres afecten a los ancianos [1].

La incidencia cruda anual de cáncer en Europa es de 338 por cada 100000 habitantes en Europa del este, y de 447 por cada 100000 habitantes en Europa Occidental; y dicha incidencia aumenta con la edad.

Debido al crecimiento de la población, el manejo de los ancianos con cáncer representa un reto para la comunidad médica. La expectativa de vida se ha incrementado tanto en hombres (pasando de los 48 años en 1900 hasta los 71 años en 1980), como en mujeres (de los 51 años hasta los 77,7 años) [1]. Se ha estimado que en los países industrializados, la expectativa de vida podrá superar los 90 años en mujeres.

Aproximadamente el 70% de las muertes atribuidas al cáncer ocurren en personas con 65 años o más. Es evidente que el 35% de las muertes por cáncer en hombres y el 46% de las muertes por cáncer en mujeres ocurren a partir de los 74 años. La mortalidad específica por cáncer sigue aumentando en función a la edad, y, a pesar del considerable progreso en el manejo y en el tratamiento del cáncer en la población en general, la mortalidad en ancianos ha aumentado un 15-20% entre 1970 y 1994.

En Europa, la supervivencia a los 5 años ajustada por edad, de cualquier tumor, fue del 55,8% (IC 95%: 55,3-56,2%); en EEUU fue del 62,9% (IC 95%: 62,6-63,2%) y en España, del 59,0% (IC 95%: 56,9-61,2%) [2].

Pero el cáncer también tiene un impacto dramático sobre la autonomía de los ancianos. Con frecuencia, incrementa el deterioro progresivo que ocurre durante el envejecimiento. En el año 2050, la "ratio" de dependencia aumentará desde el 22% actual al 46% [9]. La posibilidad de que el cáncer produzca discapacidad es mucho mayor en ancianos que en jóvenes. Si por este motivo, no se administra el mejor tratamiento disponible, se produce un impacto negativo sobre el pronóstico.

FISIOLOGÍA DEL ENVEJECIMIENTO

La quimioterapia es una de las armas más importantes en la lucha contra el cáncer. El miedo de los médicos a los efectos secundarios de la misma ha limitado su empleo en los ancianos, aunque numerosos ensayos hayan mostrado con claridad que la quimioterapia es factible en este grupo de la población [3]. Cuando un oncólogo debe tratar a un anciano, el miedo a inducir toxicidad le conduce, con frecuencia, a dar un tratamiento insuficiente.

Con la edad disminuyen la capacidad de adaptación externa a los cambios y la eficacia de los mecanismos de control. Esto se refleja en la lentitud de respuestas tales como el equilibrio hidroelectrolítico, glucemia, tensión arterial, etc. Por otro lado, con el envejecimiento se modifica la composición corporal, aumenta el volumen plasmático, disminuye el agua corporal total, el agua extracelular y aumenta el tejido adiposo, lo que influye en la tolerancia al tratamiento.

Con el envejecimiento también se produce una serie de cambios fisiológicos a nivel de la absorción, distribución y metabolismo hepático de los medicamentos. En pacientes con patologías a nivel de cualquiera de esos niveles se necesita ajustar la dosis de algunos medicamentos, máxime, si esas patologías son graves. Por todo esto, se debe hacer un manejo especial de la medicación en el anciano, y por tanto, de la quimioterapia.

FISIOPATOLOGÍA DE LA FRAGILIDAD

Numerosas líneas de investigación sugieren que los ancianos disponen de una reserva funcional concreta y de unos mecanismos de compensación. Por ejemplo, Frost interpretó la osteoporosis como un intento del organismo para reducir el peso de los huesos cuando estos se han vuelto demasiado pesados para ser movidos por músculos ya debilitados [4].

La compensación es algo positivo, pero no se debe olvidar que las personas que están compensando también tienen un alto riesgo de descompensar. Por ejemplo: si una persona está usando la reserva muscular para compensar problemas de equilibrio, ya no le quedará fuerza muscular "extra" para enfrentarse a otras situaciones críticas. De esta manera, basado en los términos de "susceptibilidad y compensación", se puede comprender por qué los ancianos son cognitivamente "frágiles": pueden ser capaces de orientarse perfectamente en tiempo y en espacio cuando están en su medio habitual, pero entran en delirio severo justo después de ser hospitalizados. El concepto de fragilidad y de pérdida de reserva puede ser especialmente útil entre los oncólogos. Se sabe que los ancianos son más susceptibles que los jóvenes a la mielosupresión secundaria a la quimioterapia. Los efectos mielotóxicos más prolongados y severos son la muestra de que tienen una menor reserva hematopoyética, causada la edad o por la comorbilidad ligada a la edad. Esta disminución en la reserva hematopoyética suele estar compensada y no afecta al número basal de granulocitos, por lo que no se detecta inicialmente. Sin embargo, la "fragilidad hematopoyética" tiene severas consecuencias ante situaciones estresantes (por ejemplo, la administración de quimioterapia). Todo esto resalta la importancia que tiene conocer métodos de evaluación de la reserva fisiológica. La Beca SEOM Jóvenes Investigadores 2008-2009 titulada "La pérdida de reserva orgánica como detector de fragilidad en ancianos con cáncer tratados con quimioterapia", desarrollada en la Sección de Oncología Médica del Hospital General Virgen de la Luz de Cuenca, intenta hacer una introducción a este problema, y se espera que sus resultados se publiquen en breve.

VALORACIÓN GERIÁTRICA INTEGRAL EN ONCOLOGÍA MÉDICA

La Valoración Geriátrica Integral (VGI) es un término amplio que se usa para analizar el estado de salud del anciano con un abordaje distinto al estándar. El estado de salud de este grupo poblacional depende de factores que van más allá de los problemas médicos, como la situación social y el estado psicológico y mental. La VGI también pone énfasis en la valoración del estado funcional, tanto de su conservación como de su mejora. Aunque en sentido estricto es un proceso diagnóstico, se sustenta en cuatro pilares: un equipo multidisciplinar, una evaluación multidimensional, un proceso de análisis y de correlación de las características del paciente y la creación de un plan de intervención individualizado. La VGI se basa en la premisa de que la evaluación sistemática del anciano por un equipo de profesionales puede descubrir problemas de salud tratables.

No se pretende hacer una descripción somera de cada una de las escalas y cuestionarios empleados en la VGI aplicada por un especialista en Geriatría. Como éste es un tema muy amplio, cuya explicación podría ocuparnos todo un manual, vamos a centrarnos en los aspectos de la VGI aplicada al ámbito de la Oncología.

En la actualidad, en Oncogeriatría se ha demostrado que la VGI es útil para: a) detectar factores reversibles que interfieran con el tratamiento; b) estimar el riesgo de mortalidad, en función al estado funcional, el grado de comorbilidad y la presencia de síndromes geriátricos; y c) estimar la tolerancia a la quimioterapia.

No existe un modelo unánime de VGI en Oncogeriatría. Se han publicado distintos modelos en la literatura científica, pero cada uno de ellos se ha aplicado, de forma indistinta, en diversos tipos de neoplasias y distintos estadios tumorales. En la Tabla 1 aparecen los principales modelos publicados en la literatura, que han sido la base para la creación ulterior de otros, así como el tiempo necesario para completarlos con cada paciente [5-7]. Otros prototipos de VGI muy conocidos son los propuestos por Balducci y por Ingram et al.

En España, se desarrolló un modelo de VGI compuesto principalmente por escalas utilizadas y validadas en población geriátrica española. Aun no siendo comparable con los modelos utilizados en el resto de estudios, pues difieren en cuanto a la población y en cuanto a las escalas de cada modelo, en valores absolutos, el tiempo para aplicar dicho prototipo español de VGI es menor que el presentado por el resto de autores internacionales, lo que puede facilitar su aplicación real en la práctica clínica asistencial [8].

Tabla 1. Modelos de VGI en Oncogeriatría

Autor	Muestra	Población incluida	Tiempo
Wedding 2007	N 200 >70 a	Hematológicos → Gastrointestinal → Pulmón → Mama → Próstata	20 min R: 9-47 min
Girré 2008	N 105 >70 a Md 79 a	Predominio de cáncer de mama	20 min
Hurria 2006	N 245 >65 a (R: 65-95 a)	Pulmón: 38% Mama: 25% Hematológicos: 20% Colorrectal: 18%	15 min (Md 12,5 min); R: 2-60 min
Molina-Garrido 2011	N 99 >70 a (78,7 a; R: 70,4-95)	Mama: 34,6% Colorrectal: 16,2% Pulmón: 14,4% Próstata: 14,4% Hematológicos: 13,1%	12,9 min R: 9,5-20,5

(N= número de pacientes incluidos; a= años; R= rango; Md= mediana; min= minutos)

Recientemente, Hurria et al, han defendido la aplicación de un nuevo modelo de VGI en el seno de los grupos cooperativos de Oncogeriatría [9]. El empleo de un modelo homogéneo de VGI permitiría una mejor interpretación de los resultados de los estudios, y sería interesante que los distintos investigadores interesados en la Oncogeriatría, utilizaran siempre el mismo.

CRIBADO DE FRAGILIDAD EN EL ANCIANO

En general, el tipo de pacientes que más se beneficia de la aplicación de un modelo de VGI es el que se define como anciano frágil. Pero, ¿cómo distinguir qué ancianos oncológicos son frágiles a priori?.

Desde hace más de 50 años, los oncólogos han empleado la escala de Karnowsky (*Karnowsky Performance Status Scale*) para medir el nivel de actividad de los pacientes con cáncer y los cuidados que requieren. El estudio de *Repetto* et al demostró que la VGI en el anciano oncológico añade información adicional al estado funcional, medido, por ejemplo, mediante el *Performance Status* (PS) [10].

La dependencia en una o más de las actividades básicas de la vida diaria (ABVD) (baño, continencia, alimentación, transferencia, ir al baño, vestido) clasifica a una persona como frágil, y predice que dicho anciano tendrá complicaciones si se somete a cualquier circunstancia que implique estrés (por ejemplo, la administración de quimioterapia). Asímismo, la dependencia en actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD), o en ABVD, se asocia a un aumento de la mortalidad, de desarrollo de demencia, y un mayor riesgo de toxicidad asociada a la quimioterapia.

Dada la ambigüedad de la definición de fragilidad, son múltiples los autores que han intentado hacer operativo este concepto, y han proporcionado una lista de criterios objetivos. Como consecuencia, se ha propuesto una serie de escalas y de índices de cribado, cuya finalidad es conseguir una mejor definición y cuantificar con más precisión este síndrome. Estos cuestionarios de cribado permiten seleccionar a los pacientes que puedan beneficiarse de una VGI completa, y evitar la aplicación de la VGI en aquellos ancianos que realmente no la necesiten. Aun así no se sabe cuáles de estos índices son los mejores para conseguir una definición adecuada, ni cuáles son preferibles en el ámbito de la Oncogeriatría.

En el ámbito del cáncer en el anciano, los cuestionarios de cribado de fragilidad más utilizados son el *Vulnerable Elderly Survey* (VES-13), el *Geriatric*-8 (G-8) y el *Groeningen Frailty Index* (GFI).

El cuestionario VES-13 valora la edad, la situación funcional, la autopercepción del estado de salud y el grado de actividad del paciente [11]. En la muestra de ancianos del Medicare, que se empleó para validar este test, una puntuación ≥3 identificaba como vulnerables al 32% de los ancianos y predecía un aumento del riesgo de deterioro funcional o de muerte, de modo que, una puntuación ≥3, implica que sea necesario aplicar una VGI completa. El tiempo medio que se necesita para completar dicho test es inferior a 5 minutos. El VES-13 se ha empleado en Oncología como herramienta para seleccionar a los ancianos que podrían tolerar el tratamiento con quimioterapia. Recientemente, *Mohile et al* llevaron a cabo un estudio piloto con ancianos diagnosticados de cáncer de próstata y tratados con ablación androgénica, y correlacionaron dicha encuesta con la VGI convencional. Los pacientes que puntuaban por encima de 2 en el VES-13 tenían peor estado funcional, peor estado físico, más comorbilidad, y peor función cognitiva. Un estudio llevado a cabo en población española (muestra limitada a pacientes con diagnóstico de cáncer de mama), puso de manifiesto que hay una buena correlación entre el cuestionario VES-13 y la VGI, y que la capacidad predictiva de fragilidad de dicho cuestionario es alta. El estudio de *Luciani et al*, que incluía a pacientes con cualquier tipo de neoplasia, también indicaba que el cuestionario VES-13 es altamente predictivo de deterioro funcional y que representa una herramienta de cribado de fragilidad útil en ancianos oncológicos. Según *Owusu et al*, tanto la escala ECOG-PS como el índice de Karnofsky, son equivalentes al cuestionario VES-13, en cuanto a su capacidad para identificar a los pacientes con riesgo de fragilidad.

Más recientemente se ha comparado el cuestionario VES-13 con los criterios de Linda Fried (proyecto *"Cardiovascular Health Study"* [CHS]), observándose una mayor sensibilidad con esta segunda herramienta de cribado.

Sin embargo, a pesar de que se trata del cuestionario más difundido y más utilizado en cuanto al cribado de fragilidad, algunos autores consideran que el VES-13 no puede reemplazar ni sustituir a la VGI, porque, según los distintos estudios en los que se ha empleado, su valor predictivo negativo no supera el 70% y, como consecuencia, no permite definir bien quiénes son los ancianos candidatos a un estudio más profundo, es decir, a la VGI [12].

El cuestionario G-8 tiene una sensibilidad del 85% y una especificidad del 65% para un punto de corte de 14 puntos. Este cuestionario, según los autores, es una buena herramienta de cribado de fragilidad.

El *Groningen Frailty Index* (GFI) es un sencillo instrumento de cribado de fragilidad, y, según algunos autores, permite predecir el riesgo de mortalidad asociado al tratamiento con quimioterapia. Se necesitan más estudios en los que se analice su capacidad predictora de fragilidad.

En la actualidad, fruto de la preocupación por disponer de una herramienta rápida y fácil de aplicar en la consulta, con la que evaluar al anciano oncológico, se están aplicando otros cuestionarios en este grupo de la población. En un estudio publicado recientemente, se analizó el índice SOF (*Study of Osteoporotic Fractures*) como predictor de fragilidad. Su sensibilidad, en comparación con la VGI fue del 89% (IC 95%: 84,7-92,5%) y su especificidad, del 81,1% (IC 95%: 73,2-87,5%). Los autores consideran que se trata de otra herramienta de cribado a ser utilizada en este grupo poblacional.

Por otro lado, el cuestionario de Barber es el más empleado en España a nivel ambulatorio. El cuestionario de Barber sólo se ha utilizado en una ocasión en el ámbito de la Oncogeriatría (estudio español), y se observó que su correlación con la VGI y su capacidad para predecir fragilidad no es alta.

Por último, *Hamaker et al* han llevado a cabo una revisión sistemática de distintos cuestionarios de cribado en ancianos oncológicos (VES-13, *Triage Risk Screening Tool* [TRST], G8, GFI, Barber, criterios de Linda Fried y la VGI abreviada), y concluyen que, por el momento, ninguna de las herramientas de cribado tiene un adecuado poder discriminativo [13].

Aunque la finalidad de todos estos cuestionarios es la de abreviar la valoración del anciano en la consulta de Oncología, y la selección de aquellos pacientes que podrán tolerar o no el tratamiento con citostáticos, también se han diseñado dos modelos de predicción de toxicidad para estos pacientes, el índice CRASH (*Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients*), de Extermann et al, y el índice de Hurria et al. Según el índice CRASH, los predictores de toxicidad hematológica son el número de linfocitos, los niveles de aspartato aminotransferasa (AST), la puntuación en las actividades instrumentales de la vida diaria, el nivel de lactacto deshidrogenasa y la presión arterial diastólica; y los predictores de toxicidad no hematológica fueron el nivel de hemoglobina, el aclaramiento de creatinina, la albuminemia, la autopercepción del estado de salud, la situación basal (medida mediante ECOG-PS), el estado cognitivo (evaluado mediante el cuestionario Mini-Mental), y el estado nutricional (medido mediante la escala Mini-Nutritional Assessment) [14].

Por otro lado, el índice de Hurria et al, que también incluye variables de la valoración geriátrica, variables de laboratorio, y otras relacionadas con el propio paciente, con el tumor y con las características del tratamiento, permite clasificar a los pacientes en bajo, intermedio o alto riesgo de presentar toxicidad por quimioterapia [15].

La creación de tales índices, al igual que la aplicación de un modelo de VGI puede facilitar una atención adecuada al anciano oncológico.

CONCLUSIONES

La investigación en Oncogeriatría debe centrarse, entre otros aspectos, en mejorar una valoración geriátrica estandarizada en ancianos con cáncer, en aumentar los conocimientos biológicos de este grupo de la población y en desarrollar ensayos clínicos específicos para los pacientes más vulnerables y/o para aquellos mayores de 75 años de edad. Por el momento, no hay un modelo unánime de VGI en ancianos oncológicos, pero existe evidencia científica suficiente que indica que debe llevarse a cabo dicha valoración. Sin embargo, a pesar de los intentos para sustituir la VGI por otras herramientas más fáciles de aplicar y que consumen menos tiempo en la consulta, por el momento, ninguno de los cuestionarios analizados, ha demostrado ser capaz de sustituir a la VGI en este contexto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yancik RM, Ries LAG. Aging and cancer in America. Demographic and epidemiologic perspectives. Hematol/Oncol Clin N Am 2000;14:17-23.
2. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, Kunkler I, and the EUROCARE-4 Working Group. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EUROCARE-4 data. Lancet Oncol 2007;8:784-796.
3. Velanovich V, Gabel M, Walker EM, Doyle TJ, O'Bryan RM, Szymanski W, Ferrara JJ, Lewis FR Jr. Causes for the undertreatment of elderly breast cancer patients: tailoring treatments to individual patients. J Am Coll Surg 2002;194:8-13.
4. Frost HM. Muscle bone and the UTA paradigm: a 1999 overview. Med Sci Sports Exerc 2000;32:911-7.
5. Hurria A, Lachs MS, Cohen HJ et al. Geriatric assessment for oncologists: rationale and future directions. Crit Rev Oncol Hematol 2006;59:211-7.
6. Wedding U, Ködding D, Pientka L et al. Physicians' judgement and comprehensive geriatric assessment (CGA) select different patients as fit for chemotherapy. Crit Rev Oncol Hematol 2007;64:1-9.
7. Girre V, Falcou MC, Gisselbrecht M et al. Does a geriatric oncology consultation modify the cancer treatment plan for elderly patients?. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2008;63:724-30.
8. Molina-Garrido MJ, Guillén-Ponce C. Development of a cancer-specific Comprehensive Geriatric Assessment in a University Hospital in Spain. Crit Rev Oncol Hematol 2011;77:148-61.
9. Hurria A, Cirrincione CT, Muss HB et al. Implementing a geriatric assessment in cooperative group clinical cancer trials: CALGB 360401. J Clin Oncol 2011;29:1290-6.
10. Repetto L, Fratino L, Audisio RA et al. Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: an Italian Group for Geriatric Oncology Study. J Clin Oncol 2002;20:494-502.
11. Saliba D, Elliot M, Rubenstein LZ et al. The vulnerable elders survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. J Am Ger Soc 2001;49:1691-9.
12. Molina-Garrido MJ, Guillén-Ponce C. Overvaluation of the vulnerable elders survey-13 as a screening tool for vulnerability. J Clin Oncol 2011;29:3201-2.
13. Hamaker ME, Jonker JM, de Rooij SE et al. Frailty screening methods for predicting outcome of a comprehensive geriatric assessment in elderly patients with cancer: a systematic review. Lancet Oncol 2012 Oct;13(10):e437-44. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70259-0.
14. Extermann M, Boler I, Reich RR et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. Cancer 2012;118:3377-86.
15. Hurria A, Togawa K, Mohile SG et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. J Clin Oncol 2011;29:3457-65.

CUIDADOS CONTÍNUOS EN LARGOS SUPERVIVIENTES

Dr. Emilio Alba Conejo
Jefe de Servicio. Servicio de Oncología Médica
Complejo Hospitalario Regional.Hospital Virgen de la Victoria. Málaga

Dr. Javier Pascual López
M.I.R. III. Servicio de Oncología Médica.
Complejo Hospitalario Regional-Hospital Virgen de la Victoria. Málaga

Dr. Ignacio Moreno Pérez
M.I.R. III Servicio de Oncología Médica.
Complejo Hospitalario Regional. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga

Una de las principales metas en la atención integral de los pacientes con cáncer es la de abordar la situación en la que se encuentran los pacientes que sobreviven a la enfermedad y dar respuesta a las necesidades que presentan. Según los últimos registros de GLOBOCAN 2012 (1), hubo 32.6 millones de personas viviendo con cáncer en el mundo en dicho año, y el informe realizado por la SEOM El Cáncer en España 2014 refleja una prevalencia del cáncer a los 5 años en nuestro país de 581.688 casos. La incidencia de cáncer en nuestro país tiende a aumentar lentamente, lo que puede explicarse por el crecimiento y envejecimiento progresivo de la población. Por otra parte, la disminución en la mortalidad global por cáncer tiende a disminuir a una tasa lenta pero constante, sobre todo por la mejoría en diagnóstico precoz y en el tratamiento. Estos datos reflejan la disociación creciente entre incidencia y mortalidad por cáncer en nuestro país, lo que se traduce en un mayor número de personas que vivirán con cáncer o habrán superado la enfermedad. Estas cifras indican la necesidad creciente de asegurar la atención a miles de personas que se enfrentan a una situación para la cual la sanidad aún no ha sido capaz de dar respuesta, como es la de proporcionar unos adecuados cuidados continuos a los supervivientes de cáncer.

En el Decálogo Ejecutivo del Plan Integral de Atención a los Largos Supervivientes de Cáncer de la SEOM se estableció que en general se consideraría un largo superviviente a "aquella persona que a los 5 años del diagnóstico y tratamiento se encuentra libre de enfermedad, lo que en la mayoría de los casos significa curación. Este periodo de 5 años puede ser más reducido en algunos tumores agresivos propios de edades tempranas como ciertos tumores infantiles, tumores testiculares ó linfomas agresivos y puede ser más extenso en algunos tumores como el cáncer de mama y el cáncer de próstata."

Los problemas que presentan los largos supervivientes de cáncer difieren de los presentados por aquellos pacientes que se encuentran en la fase aguda de la enfermedad. Tras un primer periodo marcado por una importante preocupación por la enfermedad y su pronóstico, un tratamiento agresivo con sus toxicidades derivadas, y un desplazamiento a un segundo plano de otros aspectos de la vida de los pacientes, surge un periodo de transición en el que van apareciendo preocupaciones en torno al manejo de las secuelas físicas y psicológicas, la toxicidad diferida, la rehabilitación y la promoción de hábitos saludables. De hecho, los pacientes supervivientes al cáncer parecen tener una percepción de su calidad de vida similar a la de aquellos que padecen enfermedades crónicas graves[2].

Los problemas de salud más comunes a los que se enfrentan los largos supervivientes son:

Problemas psicológicos:

Sobre todo ansiedad y depresión[3]. Es muy común debido al enfrentamiento con la propia enfermedad, la incertidumbre acerca de su futuro tanto a corto como a largo plazo y la dependencia que supone a veces este tipo de enfermedad. La actitud terapéutica tiene que ir encaminada, entre otros objetivos, a la mejora de la calidad de vida del paciente y a incentivar la consecución de su proyecto vital sin que la enfermedad suponga un obstáculo a la misma.

Alteraciones cognitivas:

Relacionadas con tres factores principales: tratamiento antineoplásico, genética y el propio cáncer. Las estrategias terapéuticas van encaminadas fundamentalmente a la terapia ocupacional así como el abordaje de las alteraciones emocionales, alteraciones del sueño, astenia, dolor, y las comorbilidades. En segunda instancia, varios estudios han demostrado la utilidad de fármacos psicoestimulantes como modafinilo[4] y metilfenidato.

Astenia:

Presente en hasta el 95% de los pacientes. Está en relación con la anemia, alteraciones hidroelectrolíticas, endocrinas, renales o pulmonares, insomnio, medicación y alteraciones psicológicas. Los ámbitos de actuación comprenden la educación del paciente y su familia, la actividad física regulada, y en última instancia el uso, nuevamente, de fármacos psicoestimulantes.[5]

Dolor:

Es importante definir si el origen del dolor, pudiendo ser de características neuropáticas, de origen postoperatorio, en forma de mialgias o artralgias, secundario a linfedema o dolor postradioterapia para poder definir el abordaje terapéutico más adecuado. En general, podemos clasificar el dolor en dos tipos: nociceptivo somático (punzante, mejor definido por el paciente) y nociceptivo visceral (difuso y peor definido).

Para poder hacer frente a un síntoma tan frecuente y que afecta en gran medida a la calidad de vida del paciente es importante valorarlo en cuanto a su intensidad así como a sus características. El abordaje debe hacerse de una manera multidisciplinar disponiendo para ello de las siguientes vías:

- Farmacológica: Disponemos de diversos grupos con potencial analgésico como opioides, AINEs, benzodiacepinas, etc. Para hacer un uso racional de dichos fármacos nos basaremos en la escala analgésica de la OMS.

- Soporte psicosocial: Basado en ejercicios de respiración, relajación e hipnosis, aunque existe una clara falta de evidencia científica que soporte dichas terapias (referencias).

- Ejercicio: El principal objetivo es aumentar la movilidad de los pacientes. Algunos estudios han demostrado un mayor control del dolor, sobre todo a nivel cervical y en miembros superiores mediante programas específicos.[6]

Alteraciones sexuales:

Mujeres: Destacan la disminución de la líbido, sequedad vaginal y la dispareunia. Es común el rechazo de las pacientes a comentar este tipo de problemas, por lo que el primer paso para afrontarlo y tratarlo es la disponibilidad de la paciente. Por lo general es de etiología multifactorial (físico, emocional), por lo que el abordaje debe ser multidisciplinar mediante terapia psicológica y farmacológica como ospemifene (modulador selectivo del receptor de estrógeno), que ha demostrado efectividad en pacientes postmenopáusicas con atrofia vulvar y vaginal que padecen sequedad y dispareunia.[7]

Hombres: El principal problemas es la disfunción eréctil. Se recomiendan cambios en los hábitos de vida para mejorar la circulación como el cese del tabaquismo, no consumo de alcohol, el ejercicio regular y mantener un peso adecuado. Es importante identificar problemas conyugales y/o psicosociales. En el ámbito farmacológico, el uso de fosfodiesterasa tipo 5 oral ha demostrado ser útil en el tratamiento de la disfunción eréctil, demostrando eficacia en pacientes con cáncer activo y en supervivientes.[8]

Alteraciones del sueño:

Principalmente insomnio, exceso de sueño o parasomnias. Descartar uso de alcohol o sustancias de abuso, alteraciones cardíacas, endocrinas o neurológicas, anemia, el uso de fármacos como antihistamínicos, antieméticos u opioides. El tratamiento consta de educación de los pacientes, terapia cognitivo-conductual, y otros métodos como la práctica de yoga [9]. Por último, el tratamiento con hipnóticos, antihistamínicos, antiepilépticos y antipsicóticos están asociados a mejor calidad del sueño.

Manejo de la toxicidad diferida:

- Toxicidad gonadal: Independientemente del sexo, dicha toxicidad depende del tratamiento (quimioterapia, radioterapia, etc), el tipo de neoplasia, edad y otros problemas previos de fertilidad. Dentro de los tratamientos podemos clasificarlos en: alto riesgo (acondicionamiento para trasplante con ciclofosfamida, irradiación corporal total, radioterapia sobre ovarios, esquemas de quimioterapia como CMF, FEC, CAF en mayores de 40 años); riesgo intermedio (CMF, FEC, CAF en paciente entre 30-39 años, AC en mujeres mayores de 40 años); riesgo bajo (ABVD, CHOP, CVP)

  - **Hombres:** depende de la neoplasia (apareciendo en mayor medida en cáncer testicular o linfomas), de problemas anatómicos, insuficiencia hormonal o efecto directo del tratamiento (daño de stem cells germinales, disminución del esperma, alteración de los espermatozoides ya sea en su estructura o en el ADN).

  - **Mujeres**: también depende del tipo de cáncer. Las más frecuentes son la alteración de la vascularización, disminución de los folículos, alteración del ciclo hormonal, distorsión funcional de ovarios o trompas de Falopio, útero o cérvix.

- Preservación de la fertilidad: Es importante discutir con los pacientes las posibilidades futuras de preservar la fertilidad, aunque sigue siendo una dificultad importante a la hora de plantear el tratamiento y perspectivas de los pacientes. Una de las limitaciones es el escaso conocimiento de los profesionales en cuanto a dicha cuestión, por otra parte es común

que los pacientes infravaloren dicho problema o que no le den la importancia que tiene debido a que están más centrados en el diagnóstico o el tratamiento de su enfermedad y en ocasiones pueden verse sobrepasados por ello. Disponemos en la actualidad de multitud de técnicas para la preservación de la fertilidad, que han sido recientemente revisadas y actualizadas [10]:

- **Hombres:** La criopreservación espermática es actualmente la técnica estándar. Por otro lado, existen otras técnicas consideradas experimentales ante la falta de evidencia como pueden ser la criopreservación del tejido testicular (que permitiría su realización en pacientes que no hubieran alcanzado la madurez sexual con el propósito de una futura reimplantación). La terapia hormonal no está recomendada en hombres ya que no ha demostrado éxito.

- **Mujeres:** Las terapias estándar de las que disponemos son la criopreservación de embriones u ovocitos (técnica recomendada en pacientes que no tengan una pareja masculina estable, no deseen recurrir a un donante de esperma en dicho momento o tengan objeciones de tipo religioso o ético a la congelación de embriones). Se deben también considerar otras alternativas como la ooforopexia cuando la pelvis vaya a ser irradiada, así como discutir con la paciente las opciones de cirugía conservadora de ovarios y las diferentes opciones de radioterapia. Se consideran por el momento opciones experimentales la criopreservacón de tejido ovárico (que podría ser de elección en pacientes que no hayan alcanzado la madurez sexual). Se debe informar a las pacientes sobre la ausencia de evidencia que justifique el uso de terapia hormonal para la supresión ovárica con análogos de la GHRH.

- **Niños:** Son opciones establecidas la criopreservación de semen u ovocitos en menores postpuberales, siempre que se acompañen del consentimiento parental o de sus respectivos tutores.

Otras toxicidades:

- Cardíaca: determinado por factores predisponentes como enfermedad cardíaca previa, ipertensión arterial, edad avanzada o infantil. Destacan fármacos como las antraciclinas, cisplatino, taxanos, trastuzumab, o la radioterapia.

- Pulmonar: neumonitis, fibrosis pulmonar (sobre todo con bleomicina, busulfán o radioterapia).

Situación socio-laboral complicada tras un periodo centrado en la enfermedad, incluyendo la dificultad en la "reentrada" al mercado laboral.

Preocupación por hábitos de salud a seguir, riesgo de recidiva tardía y de transmisión genética de la enfermedad.

Una vez conscientes de la amplia variedad de problemas de salud que pueden presentar los largos supervivientes al cáncer, es lógico pensar que necesitamos de estrategias y modelos sanitarios que nos permitan abordarlos.

Las principales instituciones a nivel mundial, y a la cabeza el Instituto de Medicina (IOM), recomiendan la implantación de planes de cuidados a los supervivientes (SPC) que han padecido

cáncer. Para establecer este tipo de planes, es imprescindible determinar en primera instancia qué es lo que necesitan este tipo de pacientes así como los profesionales que han de llevarlo a cabo; y en segunda instancia, el cómo implantarlo.

Múltiples encuestas a hospitales de primer nivel, afirman su desconocimiento sobre las recomendaciones y guías a la hora de implementar este tipo de actuaciones. Por otra parte, los profesionales responsables de llevarlo a cabo conocen la importancia de éstos así como las limitaciones para llevarlo a cabo.

Los principales objetivos de estos SPC son:

- Mejorar la adherencia a los programas de screening y seguimiento.
- Mejorar la coordinación entre todos los profesionales implicados en el seguimiento.
- Promover la atención integral multidisciplinaria.
- Y en última instancia, mejorar la salud física y psicológica de los pacientes.

A la hora de elaborar los SPC, hay que basarse en los 3 pilares principales que van a formar parte:

Pacientes:

- Información acerca del diagnóstico y tratamiento: algunos pacientes refieren sentirse confundidos al recibir demasiada información al comienzo de la enfermedad mientras que en ocasiones la información útil de la que disponen para hacer frente a los problemas que puedan aparecer a largo plazo es escasa.
- Toxicidades: solicitan información sobre aquellas que persisten, cómo hacerles frente y poder convivir ellas. Sobre todo les preocupan los síntomas físicos como la astenia y otros psicológicos como la depresión.
- Prevención y promoción de la salud: recurrencia de las neoplasias, aparición de segundos cánceres, o problemas asociados al mismo. En general refieren recibir poca información sobre el proceso de seguimiento a largo plazo.
- Recursos: temas financieros, legales o en relación a los seguros de salud.
- Coordinación: entre el especialista y el médico de atención primaria, relacionado con la obtención de información conflictiva
- Nivel de información: en ocasiones prefieren un nivel de información escueto y práctico y en otras situaciones prefieren una información detallada.
- Formato de la información: ya sea impresa en papel o en formato electrónico.
- Momento en el que recibir la información: en la última visita o bien más adelante

El médico de atención primaria: el objetivo de los SPC no son sólo los pacientes, también involucran a los médicos de familia para que formen parte fundamental de estos programas.

- Diagnóstico y tratamiento: requieren disponer de un informe detallado del proceso agudo así como de la situación de salud que presente el paciente una vez acabada la primera fase de la enfermedad.

- Seguimiento: la mayoría no cree que esté bien cualificado para realizar el seguimiento (no están familiarizados), lo cual hace necesario facilitar la labor mediante guías de práctica clínica y familiarización con estos programas.

- Toxicidades: falta de información y manejo de las mismas.

- Promoción de la Salud y acceso a ayuda psicológica: no existe consenso sobre la inclusión de conductas saludables. Refiere falta de disponibilidad para la derivación psicológica.

- Coordinación con el Oncólogo de referencia: evitar conductas repetidas e información confusa.

Oncólogo médico: consideran necesario la implementación de los SPC ya que mejoran la relación médico-paciente y ejerce efecto terapéutico indirecto sobre el paciente, disminuyendo la ansiedad acerca del seguimiento. Por otra parte consideran que supone un sobreesfuerzo por parte del personal sanitario, sobre todo en cuanto al tiempo necesario para llevarlo a cabo.

Oeffinger [11] creó un plan de cuidados para adultos supervivientes que fueron tratados en la infancia de Linfoma de Hodgkin de alto riesgo, basado en la aparición de cáncer de mama y toxicidades cardiovasculares. Con ello, consiguió mayores tasas de utilización de la mamografía y el ecocardiograma. Por otra parte, Grunfeld [12] realizó un estudio donde aleatorizó paciente con estadíos precoces de cáncer de mama a realizar el seguimiento por el oncólogo vs médico de atención primaria (al que se le hacen recomendaciones para el seguimiento así como un informe acerca de la historia oncológica del paciente). Los resultados fueron similares en ambas ramas en cuanto a tasas de recurrencia y calidad de vida.

Por lo tanto, uno de los objetivos de los SPC es la satisfacción del paciente, disminuir o incluso eliminar esa inquietud que los largos supervivientes oncológicos, inevitablemente, poseen acerca de su futuro inmediato y de su seguimiento.

En 2012, Tayla Salz et al publican un revisión sobre los SPC (cáncer de mama y colorrectal) de 53 hospitales de EEUU [13]. Para ello, elaboran un score sobre los puntos básicos que la IOM recomienda que tengan los SPC para después compararlos con los de los propios hospitales. Un alto porcentaje incluía el tratamiento quimioterápico recibido, destacando la práctica ausencia de información sobre otros tipos de tratamiento (psicológico, nutricional, etc). Asimismo, la gran mayoría aportaban las pruebas necesarias a realizar durante el seguimiento. Existiendo, por el contrario, poca información acerca del manejo de las toxicidades secundarias al tratamiento. Por último, llama la atención la poca información acerca de asesoramiento legal, asistencia financiera, información sobre los seguros, así como el impacto que supone en las relaciones sentimentales (disfunción sexual o problemas conyugales).

Podríamos establecer una serie de acciones básicas que deberían conseguirse en un Plan de Cuidados Continuos a los Largos Supervivientes, entre los que se encontrarían:

- Elaborar una Guía de Práctica Clínica para los profesionales que van a formar parte del proceso.

- Asegurar la transmisión correcta de información clínica desde los servicios de Oncología a los centros de Atención Primaria, en forma de informes detallados al alta que incluyan recomendaciones para el paciente y para los profesionales que intervendrán en el seguimiento, permitiendo además un fácil acceso a la información médica previa desde los centros de salud.

- Estratificar a los pacientes según el riesgo de recidiva para diseñar planes de actuación que tengan en cuenta estas diferencias.

- Establecer Vías Rápidas de Derivación con prioridad oncológica si precisara.

- Establecer la figura del "oncólogo de enlace", así como asegurar la facilidad en la comunicación de éste con el médico de Atención Primaria y con la enfermería de enlace.

- Potenciar el papel de la enfermería como provisora de programas de salud específicos.

Tal y como está estructurado actualmente nuestro sistema de salud, la inmensa mayoría de los recursos se destinan a la atención médica en el diagnóstico, tratamiento y detección precoz de recaídas, así como al estrecho seguimiento de los pacientes durante los primeros años de la enfermedad. Los profesionales implicados en esta primera etapa están bien formados en el manejo del tratamiento y las toxicidades derivadas del mismo, así como la atención de otros problemas médicos derivados de la enfermedad durante la fase aguda, si bien estas habilidades no siempre podrán asegurar un buen cuidado de los largos supervivientes.

Se han descrito varios modelos para hacer frente a la demanda asistencial que genera el correcto seguimiento y tratamiento de los largos supervivientes al cáncer, entre los que encontramos:

Modelo tradicional o basado en el centro oncológico:

El equipo oncológico es el centro de la atención a los pacientes supervivientes. La ventaja fundamental de este modelo es la continuidad asistencial que ofrece así como un profundo conocimiento de las toxicidades a largo plazo. Sin embargo, los pacientes podrían preferir desvincularse del centro donde fueron atendidos en la fase aguda de la enfermedad.

Modelo comunitario o basado en la Atención Primaria:

Este modelo es probablemente el más adecuado para nuestro país ya que se beneficiaría de la amplia cobertura y accesibilidad de atención primaria que brinda nuestro sistema de salud. Sin embargo tiene sus objeciones fundamentalmente debido a la heterogeneidad de los diversos tipos de cáncer, de sus tratamientos y del riesgo de recidiva según el paciente, lo que hace difícil que un médico de atención primaria pueda adquirir un conocimiento tan amplio como para que todo el peso del seguimiento recaiga sobre él. Para resolver el problema es esencial la buena comunicación entre los servicios de Oncología y los centros de salud, con un intercambio de información constante y con una participación compartida. Para dar respuesta a esta necesidad se ha planteado el concepto de "Oncólogo de enlace", que ya se está poniendo en práctica en proyectos piloto de nuestro país. Las funciones de esta figura serían la de agilizar las vías de diagnóstico, asegurar una correcta continuidad en el cuidado de los pacientes entre los servicios de Oncología y la Atención Primaria, coordinar y facilitar los cuidados domiciliarios, colaborar en la actualización de conocimientos de otros profesionales médicos y, en definitiva, brindar la máxima calidad asistencial a los pacientes siendo parte del circuito compartido de los cuidados continuos a los largos supervivientes. [14]

Modelo especializado:

Este modelo se desarrolla en el marco de colaboración integrada en un mismo centro entre oncólogos, otros especialistas con conocimientos en oncología como internistas, enfermería oncológica, etc. Tiene la ventaja de poseer un buen conocimiento del manejo de la toxicidad diferida y un buen seguimiento en función del riesgo individualizado de recidiva. Se mantiene un buen contacto con la Atención Primaria, por lo que en teoría recoge las ventajas de ambos modelos previos.

Otro punto de interés si queremos asegurar un correcto abordaje integral del largo superviviente es potenciar la investigación en cuidados continuos. A pesar de la mejoría en la investigación médica del cáncer en nuestro país, la mayoría de los recursos se han centrado en la investigación básica y en el tratamiento de la enfermedad aguda, incluyendo los ensayos clínicos. Sin embargo, los recursos asignados a la investigación en el control de síntomas a largo plazo son escasos, como lo es también la bibliografía acerca de este tema. También existe un déficit de investigación en el campo de la enfermería entorno a este asunto.

Se requiere por tanto asignar recursos para la realización de estudios descriptivos que reflejen la situación real de estos pacientes, para lo cual necesitamos conocer la incidencia y prevalencia de las secuelas físicas y psíquicas, segundos tumores, toxicidad tardía y su repercusión sobre otras comorbilidades y recidivas tardías.

Serán necesarios posteriores estudios de intervención en el que se evalúen programas de salud encaminados a resolver los principales problemas de estos pacientes, como lo son evitar o disminuir los problemas antes citados, evaluar el impacto de la enfermedad sobre la situación económica y social de los pacientes, así como sobre su familia, pareja o cuidadores.

No debemos olvidar incluir en nuestras acciones la inclusión de recomendaciones preventivas y de hábitos de salud a seguir como la realización de ejercicio y la correcta inmunización de los pacientes:

Durante el tratamiento los pacientes tienden a descuidar los hábitos físicos saludables lo cual puede empeorar su salud cardiovascular. Además algunos tratamientos para el cáncer también tienen un efecto deletéreo en el sistema cardiovascular. Algunos estudios han mostrado que el ejercicio es seguro en los pacientes supervivientes, lo que ha sido estudiado sobre todo en pacientes con cáncer de mama. Por otra parte, la actividad física se ha asociado a una menor incidencia y recurrencia de cáncer, así como una supervivencia mayor.[15]

Las recomendaciones recogidas en la guía clínica de la NCCN sugieren como recomendaciones generales la realización de 150 minutos semanales de ejercicio de intensidad moderada o 75 minutos de intensidad elevada, 2-3 sesiones semanales de ejercicios de fuerza muscular y estiramientos músculo-tendinosos los días que se practique ejercicio.

Por otra parte, los supervivientes al cáncer tienen un mayor riesgo de infección debido a la inmunosupresión que pueden presentar por tratamientos previos y a la disminución de anticuerpos que ya presentara el paciente. Antes de plantearnos la vacunación de nuestros pacientes deberemos comprobar previamente el estado inmune que presenten. El recuento leucocitario debería ser normal y los pacientes no deben estar bajo tratamiento inmunosupresor ni quimioterapia. En general se recomiendan las vacunas inactivadas para neumococo, influenza, tétanos, difteria, tos ferina y VPH. La administración de vacunas atenuadas deberá valorarse de forma individualizada por el mayor riesgo que presentan en población inmunodeprimida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. Int J Cancer. 2013;132(5):1133-45.
2. Elliott J, Fallows A, Staetsky L, Smith PW, Foster CL, Maher EJ, et al. The health and well-being of cancer survivors in the UK: findings from a population-based survey. Br J Cancer. 2011;105 Suppl 1:S11-20.
3. Hoffman KE, McCarthy EP, Recklitis CJ, Ng AK. Psychological distress in long-term survivors of adult-onset cancer: Results from a national survey. Archives of Internal Medicine. 2009;169(14):1274-81.
4. Kohli S, Fisher SG, Tra Y, Adams MJ, Mapstone ME, Wesnes KA, et al. The effect of modafinil on cognitive function in breast cancer survivors. Cancer. 2009;115(12):2605-16.
5. Ahlberg K, Ekman T, Gaston-Johansson F, Mock V. Assessment and management of cancer-related fatigue in adults. The Lancet. 2003;362(9384):640-50.
6. McNeely ML, Parliament MB, Seikaly H, Jha N, Magee DJ, Haykowsky MJ, et al. Effect of exercise on upper extremity pain and dysfunction in head and neck cancer survivors. Cancer. 2008;113(1):214-22.
7. Portman DJ, Bachmann GA, Simon JA. Ospemifene, a novel selective estrogen receptor modulator for treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy. Menopause. 2013;20(6):623-30.
8. Yang L, Qian S, Liu L, Pu C, Yuan H, Han P, et al. Phosphodiesterase-5 inhibitors could be efficacious in the treatment of erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Urol Int. 2013;90(3):339-47.
9. Mustian KM, Sprod LK, Janelsins M, Peppone LJ, Palesh OG, Chandwani K, et al. Multicenter, randomized controlled trial of yoga for sleep quality among cancer survivors. J Clin Oncol. 2013;31(26):3233-41.
10. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2013;31(19):2500-10.
11. Oeffinger KC, Hudson MM, Mertens AC, Smith SM, Mitby PA, Eshelman-Kent DA, et al. Increasing rates of breast cancer and cardiac surveillance among high-risk survivors of childhood Hodgkin lymphoma following a mailed, one-page survivorship care plan. Pediatric Blood & Cancer. 2011;56(5):818-24.
12. Grunfeld E, Levine MN, Julian JA, Coyle D, Szechtman B, Mirsky D, et al. Randomized trial of long-term follow-up for early-stage breast cancer: a comparison of family physician versus specialist care. J Clin Oncol. 2006;24(6):848-55.
13. Salz T, Oeffinger KC, McCabe MS, Layne TM, Bach PB. Survivorship care plans in research and practice. CA Cancer J Clin. 2012.
14. Campos Herrero C, Gil Raga M, Blasco Cordellat A. Cuidados continuos en oncología. En: Cortés-Funes H, Colomer Bosch R, editores. Tratado de Oncología. Publicaciones Permanyer, 2009: 969-984.
15. Jones LW, Alfano CM. Exercise-oncology research: past, present, and future. Acta Oncol. 2013;52(2):195-215.

MANEJO DE METÁSTASIS CEREBRALES

Dr. Antonio Viana Alonso
Coordinador de Oncología Médica. Sección de Oncología Médica.
Hospital Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina. Toledo

Dra. Belén Sánchez Gil
F.E.A. Sección de Oncología Médica.
Hospital Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina. Toledo

Dra. Ana María González Ageitos
F.E.A. Sección de Oncología Médica.
Hospital Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina. Toledo

Las metástasis cerebrales (MC) se encuentran entre el 20-40% de las autopsias de los pacientes con cáncer en el adulto (75% parenquimatosas, a las que nos referiremos y el resto se localizarían en la duramadre y leptomeninges)[1-2], alrededor de 14,3 casos por 100.000 habitantes y año[3]. La incidencia de las MC se correlaciona con la distribución de los cánceres en la población general[1-4] tabla 1º, y esta a su vez depende del riesgo que cada tumor tiene de metastatizar a nivel cerebral[5] y de la técnica que se utilice para su diagnóstico (tomografía axial computerizada, TAC o resonancia magnética nuclear, RMN craneal).

Actualmente estas prevalencias e incidencias están cambiando por las nuevas medicaciones y técnicas terapéuticas (quirúrgicas y radioterápicas) que disponemos, que permiten aumentar la supervivencia de los enfermos con un mayor control de la enfermedad extracerebral. Esto ha generado un aumento de la prevalencia de enfermos con MC en cánceres que habitualmente eran poco frecuentes el hallarla, como sucede con el cáncer de colon.

Tabla 1. Incidencia de metástasis cerebrales según tumor primario, según distintos autores.

Localización del tumor primario	Porcentaje respecto al total de metástasis Entre:
Pulmón	18-64% (las series con mayor número de casos aprox. 50%)
Mama	14-21%
Colorectal	2-12%
Melanoma	2-16%
Renal	2-8%
De origen desconocido	2-18%

La aparición de MC varía según el tipo de tumor (riesgo de metastatización), y la fase en que nos encontremos (fase inicial o fase avanzada del tratamiento). Al diagnóstico, cerca de un 10% de los pacientes con carcinoma microcítico de pulmón presentan MC. El riesgo aumenta a un 20% durante el tratamiento.

En el 60-80% de los casos aparecen MC en pacientes con cáncer ya conocido, con un intervalo medio de aparición de 6 meses para el pulmón; y de 2-3 años para el melanoma, mama, riñón o ginecológico[6]. En el 20-30% restante aparecen de forma sincrónica con el diagnóstico del primario.

La edad más frecuente de aparición es entre los 55 y 65 años y la localización preferente es en hemisferios cerebrales 80%, 15 % en cerebelo y 5% en núcleos de la base y tronco del encéfalo[7]. El 50% de los pacientes con MC tienen una afectación única en el TAC y este porcentaje desciende la 25-33% si la prueba diagnóstica utilizada es la RM. Es más frecuente la afectación cerebral única en los cánceres de mama, colon y renal y múltiple en los de pulmón y el melanoma.

CLÍNICA

La clínica está condicionada por la localización de la MC, al incremento de la presión intracraneal o a las complicaciones del propio tumor. Habitualmente el crecimiento del tumor y el edema perilesional son los causantes de los síntomas y menos frecuentemente la hidrocefalia obstructiva. Las complicaciones neurológicas agudas, crisis comiciales se pueden producir en un 10-20% y en un 5-10% se producen eventos vasculares (ictales o sangrados intralesionales). El sangrado tumoral es más frecuente en el melanoma, el cáncer de tiroides, el hipernefroma y el coriocarcinoma.

Menos de un tercio de los pacientes con MC no presentan síntomas y su detección suele ser incidental durante la realización de estudios de extensión.

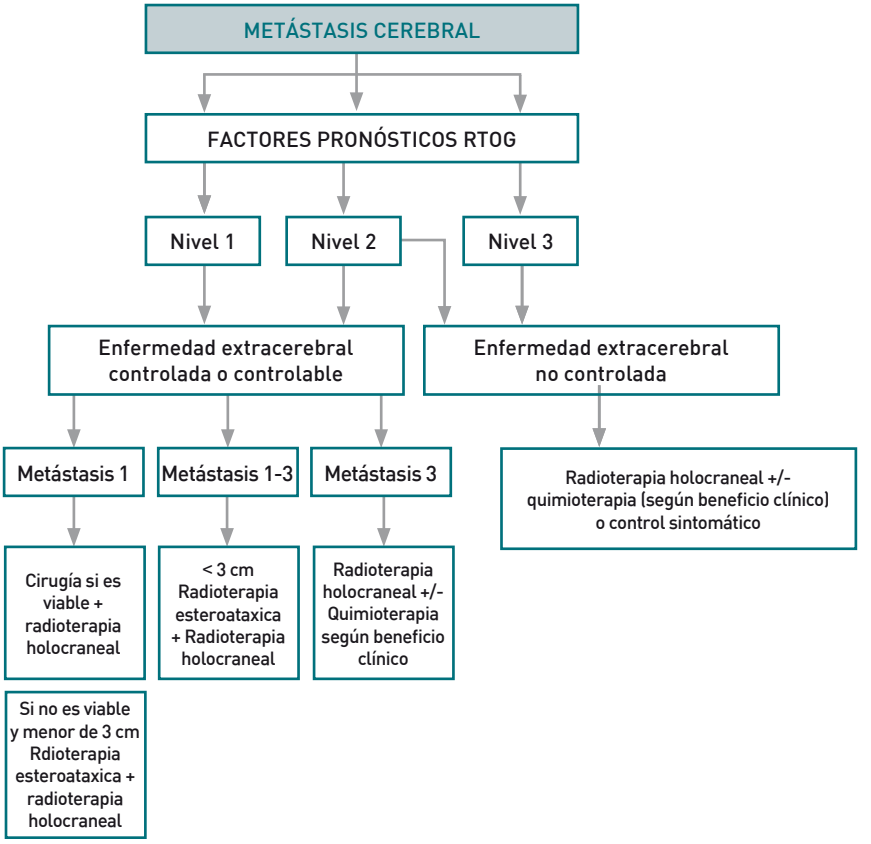
Tabla 2. Signos y síntomas, porcentualmente en pacientes con MC[1].

Signos y síntomas	Porcentaje
Alteración o cambio del estado cognitivo o mental	34%
Cefalea	31%
Debilidad	24%
Convulsiones	19%
Ataxia	11%
Déficit visual	5%
Otros	4%
Náuseas o vómitos	4%
Alteraciones sensoriales (sensibilidad)	2%
Papiledema	0,5%
Ningún síntoma	9%

DIAGNÓSTICO

La prueba habitual de diagnóstico de MC sigue siendo el TAC cerebral con contraste, aunque hemos de considerar la RM cerebral para aumentar la sensibilidad de la prueba previa y si la precisamos para establecer el plan terapéutico global (no estaría justificado realizar exclusivamente un TAC en metástasis única que cumplan criterios neuroquirúrgicos, figura 1).

Figura 1.- Algoritmo de tratamiento de los pacientes con metástasis cerebrales



En algunos casos se puede precisar la realización de RM con espectroscopía, tomografía por emisión de positrones PET o la biopsia cerebral (sobre todo en el cáncer de origen desconocido sin primario extracraneal en pacientes con buen pronóstico) para su diferenciación de radionecrosis, de los tumores primarios cerebrales, etc.

Factores pronósticos:
La RTOG ha identificado tres niveles de factores pronósticos en ensayos clínicos[8,9] (Tabla 3). La supervivencia media de los pacientes del nivel 1 es de 7,1 meses y solo de 4,2 y 2,3 meses para los pacientes del nivel 2 y 3.

Tabla 3. Factores pronósticos RTOG.

Nivel	Performance status Karnofsky (%)	Edad < 65 años Tumor primario controlado No enfermedad extracraneal	Superviviencia (meses)
1	≥ 70	Sí	7,1
2	≥ 70	No	4,2
3	< 70	Sí o No	2,3

Otros factores pronósticos están asociados con la medida terapéutica a realizar. Así, se establecen factores pronósticos para la neurocirugía, para la radioterapia y la radioterapia esteroatáxica, etc. y por el tipo de tumor y la quimioterapia. En muchos de estos estudios cobra un papel significativo estadístico el número de metástasis cerebrales a tratar (1, de 1 a 3 o más de 3).

Tratamiento:
El tratamiento debe ser siempre multidisciplinar y debe abarcar todos los aspectos del individuo que se pueden ver afectados por la enfermedad metastásica cerebral. Toda medida terapéutica debe aportar calidad de vida y no sólo exclusivamente supervivencia, siendo el control sintomático una de las opciones.

Actualmente el tratamiento de estos pacientes sigue las recomendaciones establecidas por la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) para el tratamiento de pacientes con metástasis cerebrales[10].

Situaciones clínicas (nivel 1 y algunos del 2 de la RTOG):

- Si el tumor primario y la metástasis cerebral se pueden extirpar, debe considerarse dicha opción porque mejora el pronóstico del enfermo.

- Enfermedad limitada cerebral (1-3 lesiones): Para una lesión única accesible quirúrgicamente o en algunos pacientes con un número limitado de metástasis la cirugía seguida de la radioterapia esteroatáxica RE o la radioterapia holocraneal RH sería la opción adecuada.

La RE es la alternativa para una metástasis menor de 3 cm no quirúrgica.
RH sola o en combinación con RE podría tener un papel para prevenir la recurrencia local de pequeñas lesiones metastásicas pero con un riesgo de aumentar los efectos secundarios de la radioterapia (deterioro cognitivo).

- La afectación metastásica con lesiones > 3. La RH es la mejor alternativa .

- El hallazgo de MC en pacientes asintomáticos, podría permitirnos en algunas situaciones a retrasar la RH con la finalidad de administrar tratamiento sistémico y posponer la irradiación (en el caso de que la enfermedad extracraneal suponga un riesgo vital, etc).

Medidas específicas:

- Cirugía: La cirugía estaría indicada para el control rápido de los síntomas resultantes del efecto de masa (hidrocefalia obstructiva, etc), para mejorar el control local de las metástasis cerebrales (en aquellos referidos previamente de buen pronóstico), y para establecer un diagnóstico histológico cuando se sospecha proceso tumoral y sólo tenemos una afectación metastásica única cerebral. La indicación estaría limitada por el control de la enfermedad extracraneal y por las posibles secuelas postquirúrgicas.

La cirugía seguida de la radioterapia estaría indicada en aquellos pacientes que permitan un abordaje más agresivo (metástasis única)[4].

- **Radiocirugía, radioterapia esteroatáxica, Gamma Knife:** Parece tener un papel en paciente con metástasis única o limitadas (de 1 a 3 lesiones) con un tamaño inferior a los 3 cm[4].

- **Quimioterapia:** La quimioterapia tiene su indicación en pacientes con MC de primarios con metástasis quimiosensibles: mama, microcítico de pulmón, ovario, germinales e incluso no microcítico de pulmón, en los que se obtienen respuestas similares a los pacientes con afectación exclusivamente sistémica (extracraneal).

Hay bibliografía para el manejo del tenipósido en metástasis de cáncer de pulmón microcítico[11] y el topotecan; la fotemustina en metástasis de melanoma[12] concurrente con la radioterapia y la temozolomida[13]. Pero también tenemos la combinación de lapatinib-capecitabina en mujeres con afectación metastásica cerebral Her2 sobreexpresado[14] y el erlotinib[15] entre otros.

Control de síntomas:

- **Edema vasogénico:** En pacientes sintomáticos, se suele administrar 10 mg de carga de Dexametasona seguidos por 4 mg cada 6 horas o 8 mg cada 12 horas (ambas de igual eficacia), pero si se precisara se pueden llegar a cifras de 100 mg/día. La vía oral tiene una adecuada disponibilidad y si es posible se debe mantener. Para disminuir la toxicidad secundaria a la toma de corticoides (por ej. la miopatía esteroidea) se busca un régimen de mantenimiento después de la dosis de carga con la dosis más baja que controle el edema cerebral.

El beneficio clínico del tratamiento con Dexametasona se aprecia en las primeras horas y se alcanza el máximo beneficio entre las 24 y 72 horas.
Disponemos del Manitol al 20% en situaciones de mayor compromiso.
El efecto de las medidas para el control del edema vasogénico a corto plazo tiene un efecto deletéreo.

- **Control crisis comiciales:** No se dispone de evidencia científica para la utilización de anticomiciales de manera profiláctica a no ser que existan factores de riesgo como lesiones en áreas epileptógenas o la afectación por melanoma metastásico de áreas como la corteza cerebral o que coincidan MC y leptomenígeas.

Sin antecedentes de crisis no existen datos para la utilización de anticomiciales más allá de una semana tras la cirugía de MC.

El 24% de los pacientes presentan en algún momento convulsiones, en las metástasis del melanoma puede producirse hasta en el 67%, en la mama 16%, en el pulmón 29% y el cáncer de origen desconocido 25%.

Dado los escasos efectos secundarios y sus escasas interacciones es habitual la utilización de anticomiciales como el Levitaracetam, la Pregabalina, la Lamotrigina, la Lacosamida o Topiramato y de estas la que nosotros utilizamos como habitual es el Levitarecetam por su escaso efecto sedante.

- **Profilaxis de enfermedad tromboembólica:** Se recomienda la administración de heparinas de bajo peso con finalidad anticoagulante en los pacientes con tumores cerebrales para la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa (disminución de la movilidad y aumento del riesgo tromboembólico por ser pacientes con cáncer en actividad), excepto los que tienen un alto riesgo de sangrado a nivel cerebral (es decir, metástasis de melanoma, coriocarcinoma, carcinoma de la tiroides y el carcinoma de células renales).

- **Otros:** Se deben tener en cuenta las medidas rehabilitadoras sobre todo en aquellos casos con buen pronóstico al igual que la utilización de sillas, andadores, etc. que faciliten las actividades de la vida diaria. El apoyo psicológico del enfermo y familiares para poder conllevar la situación junto con el apoyo sociosanitario deben estar incluidos entre nuestras actividades terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Nguyen T, DeAngelis LM. Treatment of Brain Metastases. J Support Oncol 2004; 2: 405–416.
2. Lassman AB, DeAngelis LM. Brain metastases. Neurol Clin 2003;21:1–23.
3. Counsell C, Grant R. Incidence studies of primary and secondary intracranial tumors: A systematic review of their methodology and results. Journal of Neuro-oncology 1998; 37: 241-250.
4. Patchell RA. The management of brain metastases. Cancer Treatment Reviews 2003; 29: 533–540.
5. Abrey LE, Mason WP. Brain metastases. En: Abrey LE, Mason WP, eds. Brain Tumors. Oxford: Health Press Limited, 2003; 48-55.
6. Tsao MN, Sultanem K, Chiu D, Copps F, Dixon P, Easton D, Haddad P, Hayter C, Hoegler D, Wong R. Supportive care management of brain metastases: what is known and what we need to know. Clin Oncol. 2003;15:429-34.
7. Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB. Distribution of brain metastases. Arch Neurol. 1988;45(7):741.
8. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997; 37: 745-751.
9. Gaspar LE, Scott C, Murray K, Curran W. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000; 47: 1001-1006.
10. NCCN guidelines http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site (Acceso: 31 Marzo 2014).
11. Postmus PE, Haaxma-Reiche H, Smit EF, Groen HJ, Karnicka H, Lewinski T et al. Treatment of brain metastases of small-cell lung cancer: comparing teniposide and teniposide with whole-brain radiotherapy-- a phase III study of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol. 2000; 18: 3400-3408.
12. Mornex F, Thomas L, Mohr P, Hauschild A, Delaunay MM, Lesimple T et al. Randomised phase III trial of fotemustine versus fotemustine plus whole brain irradiation in cerebral metastases of melanoma. Cancer Radiother. 2003; 7: 1-8.
13. Antonadou D, Paraskevaidis M, Sarris G, Coliarakis N, Economou I, Karageorgis P et al. Phase II randomized trial of temozolomide and concurrent radiotherapy in patients with brain metastases. J Clin Oncol. 2002; 20: 3644-3650.
14. Bachelot T , Romieu G, Campone M, Diéras V, Cropet C, Dalenc F, et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. Lancet Oncol. 2013 Jan;14(1):64-71.
15. Porta R., Sánchez-Torres J.M., Paz-Ares L., Massutí B., Reguart N.,. Mayo C,et al. Brain metastases from lung cancer responding to erlotinib: the importance of EGFR mutation. Eur Respir J 2011; 37: 624–631.

SÍNDROME DE COMPRESION MEDULAR

Dr. Ángel Artal Cortés
Jefe de Sección. Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Dra. Lourdes Calera Urquizu
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Dra. Ana Herrero Ibáñez
F.E.A. Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

El concepto de compresión medular (CM) incluye la compresión de la médula espinal o la "cauda equina" por compresión directa o colapso/ inestabilidad vertebrales debidas a extensión del tumor (directa o de metástasis) y que supone una amenaza de discapacidad neurológica [1].

Es la segunda complicación neurológica más frecuente tras las metástasis cerebrales y constituye una urgencia por las secuelas que puede producir [2].

Epidemiología: Su incidencia se estima en torno a 80 casos por 100.000 habitantes y año [4], si bien en series de autopsia alcanza un 5% de los pacientes que mueren por un tumor.

Causas: Los tumores que producen CM con mayor frecuencia son el cáncer de pulmón, el de mama y el mieloma [5]. Las metástasis óseas son mucho más frecuentes y hasta un 40-70% de los pacientes con cáncer desarrollan metástasis vertebrales (la primera localización ósea), pero de ellos sólo un 5-10% desarrollan CM. Un 20% de las CM son la primera manifestación del tumor y en este caso se trata sobre todo de tumores hematológicos.

En niños los tumores que más frecuentemente provocan CM son sarcomas (sobre todo el de Ewing), neuroblastoma, tumores germinales y linfoma de Hodgkin [6].

Por lo que se refiere al nivel de la compresión, un 60% aparecen en la columna dorsal, un 30% en la lumbo-sacra y el 10% restante en la cervical [7] lo que se correlaciona con el volumen relativo de las vértebras en estas regiones.

FISIOPATOLOGÍA

El mecanismo por el cual se daña la medula espinal tiene relación con su localización dentro de un espacio cerrado, rodeado por el saco tecal y el espacio epidural, rodeado por el cuerpo vertebral, láminas, pedículos y apófisis espinosas.

Los mecanismos implicados son diversos. En la mayor parte de los casos se deben a diseminación hematógena dentro de los cuerpos vertebrales. En otros, como en el cáncer de próstata, los plexos venosos probablemente desempeñen un papel por drenaje retrógrado producido por la maniobra de Valsalva. En un 10% de los casos (sobre todo linfomas) una masa paraespinal puede alcanzar el espacio epidural a través del agujero de conjunción y raramente (< 4%) aparece una lesión intraespinal o intraepidural.

En el caso de la afectación ósea el cuerpo vertebral suele estar afectado y la masa es anterior o lateral a la médula. Probablemente este crecimiento tumoral afecta al plexo venoso lo que produce edema (primero en la sustancia blanca medular y después en la gris) y finalmente se produce un infarto y necrosis medulares [8]. El beneficio de los corticoides podría estar relacionado con la disminución de este edema vasogénico. La fractura patológica del cuerpo vertebral y el desplazamiento de los fragmentos óseos pueden provocar de manera mecánica la CM.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

En la CM es fundamental un alto índice de sospecha y reconocer precozmente los síntomas para mejorar los resultados, sobre todo desde el punto de vista funcional. A pesar de ello, incluso en series recientes [9] un elevado porcentaje de pacientes no son ambulatorios en el momento del diagnóstico.

- **Dolor.** Es el síntoma inicial más frecuente (70-95% de los pacientes) y suele preceder al resto de síntomas neurológicos en varias semanas. Típicamente es intenso, tiende a empeorar progresivamente y empeora con el decúbito, la presión de las apófisis espinosas, las maniobras de Valsalva (y la tos). Puede deberse a afectación del periostio, las raíces nerviosas o la propia médula. En ocasiones (sobre todo en la afectación lumbar) puede aparecer irradiación metamérica.

- **Síntomas neurológicos.** La debilidad muscular se halla en más de 2/3 en el momento del diagnóstico.
  Cuando la lesión se encuentra por encima del cono medular tiene el patrón piramidal típico con hiperreflexia por debajo del nivel lesionado y respuesta plantar en extensión (signo de Babinsky). Suele afectar a los grupos musculares proximales (flexores en miembros inferiores y extensores en los superiores). Si se afecta la "cauda equina" existe disminución de los reflejos osteotendinosos. En general la debilidad es simétrica y evoluciona a la incapacidad para la marcha y la parálisis.

Los hallazgos sensitivos (insensibilidad y parestesias) son menos frecuentes, pero también se hallan presentes en la mayoría de los pacientes si se les pregunta. El nivel sensitivo suele localizarse por debajo del de la lesión anatómica (1 a 3 segmentos) y en la afectación de la "cauda equina" aparece hipoestesia en silla de montar. Los signos de Lassège y Lhermitte, aunque poco específicos, suelen ser positivos.

La pérdida del control de esfínteres suele ser tardía y no suele ser un síntoma aislado (salvo en la afectación exclusiva del cono medular). La forma más frecuente es la retención urinaria (el uso habitual de opioides en este contexto puede enmascarar la alteraciones esfinterianas).

Se deben evaluar todos los grupos musculares y la sensibilidad y se recomienda utilizar la exploración detallada siguiendo el esquema ASIA [10], definiendo la lesión medular en la escala ASIA (Tabla 1).

Tabla 1. Descripción de los niveles de afectación medular de acuerdo con los criterios de la American Spinal Injury Association (ASIA)

A	**LESION COMPLETA.** Ausencia de función motora y sensitiva hasta el segmento S4-S5
B	**LESION INCOMPLETA.** Preservación de función sensitiva (no motora) por debajo del nivel neurológico y hasta los niveles S4-S5.
C	**LESION INCOMPLETA.** Preservación de función motora por debajo de la lesión pero más de la mitad de los músculos clave por debajo del nivel neurológico tiene fuerza grado <3 (sin movimiento anti-gravedad)
D	**LESION INCOMPLETA**. Preservación de función motora por debajo de la lesión y más de la mitad de los músculos clave por debajo de la lesión tiene fuerza grado ≥ 3 (anti-gravedad)
E	**NORMAL.** Funciones sensitiva y motora normales

DIAGNÓSTICO

Además de la anamnesis y la exploración neurológica minuciosa el diagnóstico de la CM se basa en la demostración radiológica de la compresión del espacio epidural. Las exploraciones complementarias de que disponemos son:

Radiología simple de columna.
Es sencilla de obtener, poco sensible, pero detecta más del 70% de las alteraciones óseas. Los hallazgos más sugestivos son la erosión de los pedículos y el colapso vertebral (además de borramiento de la cortical posterior o cambios osteoblásticos) [11].

Resonancia magnética de columna (RM).
Es la prueba diagnóstica de elección[12] y debe abarcar todo la longitud del saco tecal para analizarla en su totalidad así como los huesos y tejidos blandos adyacentes. Su sensibilidad es del 93% y la especificidad del 97%. Permite identificar el nivel de la lesión, si existe afectación de varios niveles y guiar la radioterapia.

Escáner de columna.
Su utilidad se limita a aquellos pacientes en los que no se puede realizar una RM.

Mielografía
Durante mucho tiempo fue la técnica de elección antes de la RM. Varios estudios han comparado el escáner con mielografía y la RM encontrando que ambas técnicas son equivalentes en sensibilidad y especificidad [13]. El escáner puede ser una opción diagnostica para pacientes en los que la RM está contraindicada. Raramente puede deteriorar el cuadro neurológico si existe un bloqueo completo del líquido cefalorraquídeo (LCR).

Gammagrafía ósea.
Puede detectar lesiones óseas pero no informa de la afectación del saco tecal, por lo que su utilidad es limitada.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Estos pacientes pueden presentar otras causas de dolor dorsolumbar y además pueden presentar disfunción neurológica por otros motivos:

- Enfermedades osteoesqueléticas, como hernias discales, contracturas musculares, fracturas osteoporóticas,...
- Metástasis óseas vertebrales sin afectación medular.
- Carcinomatosis meníngea. En este caso tienden a asociarse alteraciones centrales o de pares craneales. El diagnóstico se establece mediante estudio del LCR.
- Plexopatía braquial o lumbosacra.
- Otros causas poco frecuentes son el absceso epidural, hematomas (en tratamientos anticoagulantes), neurofibromas, artritis reumatoide.

TRATAMIENTO

El objetivo principal en el tratamiento de la CM es preservar y mejorar la función neurológica (particularmente la capacidad para la deambulación), además del control del dolor, mejorar o preservar la calidad de vida y evitar complicaciones [4]. Muchas veces aparece en el contexto de una enfermedad neoplásica avanzada por lo que habrá que adecuar el tratamiento a la extensión tumoral, la esperanza de vida y los deseos del paciente [14].

El factor pronóstico más importante para recuperar la capacidad ambulatoria es el estado neurológico pre-tratamiento y en una serie reciente [15], al igual que hace más de 30 años, sólo el 33% de los pacientes diagnosticados eran ambulatorios.

El tratamiento debe comenzarse inmediatamente una vez conocido el diagnóstico. Las medidas generales incluyen analgesia (adecuada a la intensidad del dolor, generalmente elevada), la profilaxis de la enfermedad tromboembólica (salvo cirugía inminente) y del estreñimiento. No es necesario mantener encamado al paciente (salvo signos de inestabilidad de la columna), aunque sí evitar movimientos bruscos y maniobras que desencadenen dolor.

Corticoides.- El tratamiento con corticoides ha de iniciarse inmediatamente puesto que mejoran el dolor y pueden disminuir el edema vasogénico y pueden prevenir un daño adicional a la médula. No obstante, sólo 3 estudios aleatorizados han estudiado su utilidad y un metaanálisis no encontró un claro beneficio sobre la capacidad de caminar (RR 0,9, no significativo) ni en la supervivencia. Las dosis altas no son más eficaces pero sí se asocian a mayores efectos secundarios) [16]. En general se recomienda la utilización de corticoides cuando exista afectación neurológica [17], por ejemplo dexametasona 10 mg inicialmente, seguidos de 4-6 mg cada 6 h durante 2- 3 días y reducirla posteriormente de forma rápida. Cuando no hay mielopatía y la estenosis del canal medular es inferior al 50% no está claro su beneficio [18].

Tratamiento definitivo.- Durante muchos años el tratamiento descompresivo mediante laminectomía fue el tratamiento estándar inicial. Sin embargo el análisis de series retrospectivas

de pacientes tratados con cirugía (con o sin radioterapia (RT)) o sólo RT no mostró ventajas de la cirugía [19] e incluso podía empeorar la estabilidad vertebral.

A raíz de estos resultados la RT pasó a ser el tratamiento fundamental de la CM. Posteriormente la mejora de las técnicas quirúrgicas facilitó el abordaje anterior lo que mejoraba los resultados respecto de la laminectomía.

En 2005 se publicaron 2 estudios que han influido en la práctica clínica. Un meta-análisis [20] con 24 estudios quirúrgicos (999 pacientes) y 4 con RT (543 pacientes). Los estudios eran cohortes retrospectivas de pacientes, lo que limita su evidencia, pero la cirugía conseguía que más pacientes mantuvieran la capacidad de deambular tras el tratamiento (RR: 1,3; $p < 0,001$) con tasas de deambulación del 85% con cirugía y 65% sólo con RT. El tratamiento combinado de cirugía y RT se asociaba con mayor alivio del dolor y mayor supervivencia a un año.

El segundo fue un estudio fase III aleatorizado publicado por Patchell [21] interrumpido precozmente al encontrar en un análisis intermedio que el tratamiento combinado de cirugía descompresiva seguida de RT (comparado con RT sola) lograba que la proporción de pacientes que mantenía su capacidad para deambular era mayor (84 frente a 54%, p= 0,0001) y se conservaba durante más tiempo (122 frente a vs 13 días, p=0,003). Este estudio también demostró un aumento en la mediana de supervivencia (123 y 100 días respectivamente, p= 0,033). Se excluyeron tumores radiosensibles (hematológicos y germinales), la duración de la paraplejia tenía que ser inferior a 48 horas, existir un solo nivel de compresión, ausencia de otros problemas neurológicos (metástasis cerebrales) y expectativa de vida mayor de 3 meses.

A pesar de estos resultados, no podemos olvidar la comorbilidad de esta cirugía. Patil et al [22] revisaron los la morbilidad y mortalidad de 26.000 pacientes sometidos a cirugía de metástasis vertebrales y encontraron una tasa de mortalidad hospitalaria del 5,6% y una tasa de complicaciones (las más frecuentes pulmonares y hemorrágicas) del 22%.

Resulta imprescindible por tanto seleccionar adecuadamente a los pacientes que pueden beneficiarse de este procedimiento considerando su estado general y expectativa de supervivencia. Esto incluirá los pacientes que cumplan los criterios de inclusión del estudio de Patchell et al. Hay otras situaciones en las que comúnmente se acepta el tratamiento quirúrgico: ausencia de diagnóstico anatomopatológico de cáncer (casos en los que es la primera manifestación del tumor), segmento vertebral previamente irradiado o existencia de fractura patológica o inestabilidad vertebral. En este último supuesto se puede considerar también la utilización de técnicas menos agresivas como la vertebroplastia [23].

Hemos visto que durante mucho tiempo la RT externa ha sido el tratamiento más común en los pacientes con CM. Si se ha realizado un tratamiento quirúrgico previo la RT se administrara de manera complementaria 2 - 3 semanas tras la intervención. Si se descarta la resección, la RT se administrará lo antes posible. Los objetivos en estos casos incluyen la descompresión del tejido nervioso por su efecto citorreductor y mejorar el control del dolor (lo que se consigue en el 70% de los casos). La mejoría de la función neurológica

es más variable: entre el 60-80% de los pacientes ambulatorios consiguen mantener esta función y un 20-30% de quienes tienen una paraparesia pueden recuperar la capacidad para caminar (incluso un 2-6% de los parapléjicos, sobre todo en tumores muy sensibles y si la duración de la paraplejia es inferior a 12 horas).

La respuesta a la RT está relacionada con la histología del tumor. En general los tumores sólidos son considerados moderadamente radiosensibles (mama y próstata) o radiorresistentes (melanoma, tiroides, colon, riñón, pulmón) y en ellos la probabilidad de recuperar la deambulación es menor. Los tumores hematológicos (y tal vez el carcinoma microcítico de pulmón) son radiosensibles y las posibilidades de mejoría más elevadas.

Se han utilizado varios esquemas de RT desde una dosis de 8 Gy hasta 40 Gy en 20 fracciones. Todos muestran una eficacia similar en términos de capacidad de deambulación, alivio del dolor (52-85%) y supervivencia (4-8 meses). Sin embargo, parece que los tratamientos más prolongados se asociaban a mejor control local y progresión a un año [24]. En pacientes con mal pronóstico y en situación paliativa un tratamiento corto (8Gy en 1 o 2 días) sería óptimo. Los efectos secundarios son similares en tratamientos más o menos prolongados (disfagia, náuseas, esofagitis, diarrea, dermatitis). La radioterapia estereotáctica permite una irradiación más precisa evitando el daño de la médula. En los últimos años ha aumentado su uso que se ha demostrado seguro y eficaz en el control del dolor [25]. Su mayor limitación es que no se puede utilizar cuando el tumor impronta sobre la medula espinal o produce ya CM (sino que tendría que ser previo).

No hay que descartar el uso de quimioterapia en esta situación, pero sólo en pacientes con tumores altamente quimiosensibles (hematológicos o germinales) y asociada a RT o cirugía.

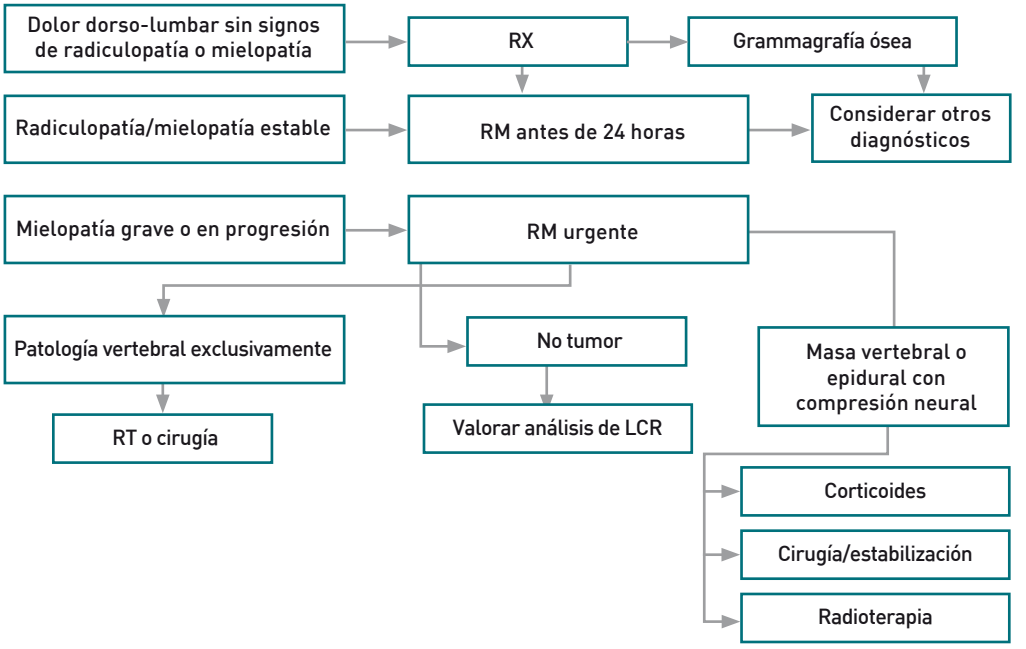
PRONÓSTICO

El pronóstico de la CM depende principalmente del tipo histológico y de la extensión del tumor primario. La mayor parte de los pacientes fallecían el primer mes cuando no recibían tratamiento. Cuando se tratan la mediana de supervivencia oscila entre 3 y 16 meses y en la mayor parte de casos la muerte se produce por la progresión del tumor primario. El principal factor pronóstico es el estado neurológico.
Se han desarrollado diferentes índices pronóstico cuya utilidad más evidente sería ayudar a la selección de pacientes que se beneficien de cirugía. El más utilizado es el de Tokuhashi pero su capacidad de predecir supervivencia es limitada y parece que sólo el índice ASA, el Karnokfski y la enfermedad extraósea mantienen su capacidad predictiva en el análisis multivariante [26].

RESUMEN

La CM es una complicación importante en pacientes oncológicos. Su incidencia no es muy elevada en general, aunque sí lo es en pacientes con enfermedad avanzada y determinados tipos tumorales. Es importante mantener un alto índice de sospecha para su detección precoz y evitar complicaciones neurológicas que son difíciles de revertir. Hay que pensar en ella sobre todo en pacientes con enfermedad neoplásica avanzada, con metástasis óseas y dolor dorso-lumbar, pero también es obligatorio tenerla presente ante cualquier paciente oncológico con dolor y datos incipientes de afectación radicular o medular. El diagnóstico se establece mediante RM y el tratamiento óptimo incluye, en casos seleccionados, cirugía y radioterapia (Figura 1).

Figura 1. Algoritmo para la evaluación de pacientes oncológicos con dolor lumbar.



RX: radiografía simple de tórax;
RM: resonancia magnética; RT radioterapia

BIBLIOGRAFÍA

1. Shiue K, Sahgal A, Chow E, et al. Management of metastatic spinal cord compression. Expert Rev Anticancer Ther 2010;10:697-708.
2. Levack P, Graham J, Collie D, Grant R, Kidd J, Kunkler I, et al. Don't wait for a sensory level--listen to the symptoms: a prospective audit of the delays in diagnosis of malignant cord compression. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2002;14:472-80.
3. Loblaw DA, Laperriere NJ, Mackillop WJ. A population-based study of malignant spinal cord compression in Ontario. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2003;15:211-7.
4. Loblaw DA, Perry J, Chambers A, Laperriere NJ. Systematic review of the diagnosis and management of malignant extradural spinal cord compression: the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative's Neuro-Oncology Disease Site Group. J Clin Oncol. 2005;23:2028-37.
5. Mak KS, Lee LK, Mak RH, Wang S, Pile-Spellman J, Abrahm JL, et al. Incidence and treatment patterns in hospitalizations for malignant spinal cord compression in the United States, 1998-2006. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;80:824-31.
6. Klein SL, Sanford RA, Muhlbauer MS. Pediatric spinal epidural metastases. J Neurosurg. 1991;74:70-5
7. Cole JS, Patchell RA. Metastatic epidural spinal cord compression. Lancet Neurol. 2008;7:459-66
8. Siegal T. Spinal cord compression: from laboratory to clinic. Eur J Cancer. 1995;31A:1748-53.
9. Helweg-Larsen S, Sørensen PS, Kreiner S. Prognostic factors in metastatic spinal cord compression: a prospective study using multivariate analysis of variables influencing survival and gait function in 153 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;46:1163-9
10. Maynard FM Jr, Bracken MB, Creasey G, Ditunno JF Jr, Donovan WH, Ducker TB, et al. International Standards for Neurological and Functional Classification of Spinal Cord Injury. American Spinal Injury Association. Spinal Cord. 1997;35:266-74.
11. Portenoy RK, Galer BS, Salamon O, Freilich M, Finkel JE, Milstein D, et al. Identification of epidural neoplasm. Radiography and bone scintigraphy in the symptomatic and asymptomatic spine. Cancer. 1989;64:2207-13.
12. Schiff D, O'Neill BP, Wang CH, O'Fallon JR. Neuroimaging and treatment implications of patients with multiple epidural spinal metastases. Cancer. 1998;83:1593-601.
13. Hagenau C, Grosh W, Currie M, Wiley RG. Comparison of spinal magnetic resonance imaging and myelography in cancer patients J Clin Oncol. 1987;5:1663-9.
14. Penas–Prado M, Loghin ME. Spinal cord compression in cancer patients: review of diagnosis and treatment. Curr Oncol Rep. 2008;10:78–85.
15. Husband DJ. Malignant spinal cord compression: prospective study of delays in referral and treatment. BMJ. 1998;317:18-21.
16. George R, Jeba J, Ramkumar G, Chacko AG, Leng M, Tharyan P. Interventions for the treatment of metastatic extradural spinal cord compression in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(4):CD006716.
17. Loblaw DA, Mitera G, Ford M, Laperriere NJ. A 2011 updated systematic review and clinical practice guideline for the management of malignant extradural spinal cord compression. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;84:312-7.
18. Maranzano E, Latini P, Beneventi S, et al. Radiotherapy without steroids in selected metastatic spinal cord compression patients. A phase II trial. Am J Clin Oncol. 1996;19:179–83.
19. Young RF, Post EM, King GA. Treatment of spinal epidural metastases. Randomized prospective comparison of laminectomy and radiotherapy. J Neurosurg. 1980;53:741-8.

20.Klimo P Jr, Thompson CJ, Kestle JR, Schmidt MH. A meta-analysis of surgery versus conventional radiotherapy for the treatment of metastatic spinal epidural disease. Neuro Oncol. 2005;7:64-76.
21.Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. Lancet. 2005;366:643-8.
22.Patil CG, Lad SP, Santarelli J, Boakye M. National inpatient complications and outcomes after surgery for spinal metastasis from 1993-2002. Cancer. 2007;110:625-30.
23.23. Papanastassiou ID, Aghayev K, Saleh E, Gerochristou M, Vrionis FD. The actual management of tumor and vertebral compression fractures. J Neurosurg Sci. 2012;56:77-85.
24.Rades D, Fehlauer F, Stalpers LJA, Wildfang I, Zschenker O, Schild SE, et al. A prospective evaluation of two radiotherapy schedules with 10 versus 20 fractions for the treatment of metastatic spinal cord compression: final results of a multicenter study. Cancer. 2004;101:2687-92.
25.Ryu S, Pugh SL, Gerszten PC, Yin F-F, Timmerman RD, Hitchcock YJ, et al. RTOG 0631 Phase II/III Study of Image-Guided Stereotactic Radiosurgery for Localized (1-3) Spine Metastases: Phase II Results. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;81:s131-s132.
26.Tabouret E, Cauvin C, Fuentes S, Esterni B, Adetchessi T, Salem N, et al. Reassessment of scoring systems and prognostic factors for metastatic spinal cord compression. Spine J. pii: S1529-9430(13)00711-0. doi: 10.1016/j.spinee.2013.06.036. [Epub ahead of print]

LINFEDEMA EN EL LARGO SUPERVIVENTE DE CÁNCER

Dra. Carmen Beato Zambrano.
F.E.A. Servicio de Oncología Médica.
Hospital NISA Sevilla-Aljarafe. Sevilla.

Dr. Jose Manuel Beato Zambrano.
Fisioterapeuta. Servicio de Oncología Médica.
Hospital NISA Sevilla-Aljarafe. Sevilla.

Dr. Juan Antonio Virizuela Echaburu.
F.E.A. Servicio de Oncología Médica.
Hospital Virgen Macarena. Sevilla.

El linfedema es una manifestación interna o externa de la insuficiencia del sistema linfático. Se caracteriza por la acumulación de linfa en el tejido intersticial y de manera subsecuente, la aparición de edema, habitualmente en las extremidades.

El sistema linfático está formado por una compleja red de vasos y ganglios que tienen como misión el drenaje y el transporte de sustancias. El linfedema obedece a una sobrecarga funcional de este sistema en la que el volumen linfático excede las posibilidades de transporte. La concentración de macromoléculas intersticiales da lugar a un aumento de la presión oncótica en los tejidos, multiplicando el edema. La acumulación de residuos, específicamente proteínicos, desencadena la recogida de neutrófilos, macrófagos y fibroblastos en la zona edematosa. Se desarrolla así una inflamación crónica de bajo grado, facilitando que se depositen fibras de colágeno desorganizadas y de lugar a fibrosis. La consiguiente constricción de los vasos recolectores de linfa disminuye la capacidad de transporte y agrava aún más la estasis linfática. La dilatación secundaria de los vasos linfáticos genera, a su vez, la desestructuración de las válvulas, agravando aún más el problema. Como consecuencia, la piel suprayacente se vuelve metaplásica y la dermis se queratiniza, dando lugar a papilomas. Por otro lado, la proteina estancada, supone un caldo de cultivo para las bacterias, facilitando la aparición de infecciones[1].

CLASIFICACIÓN DEL LINFEDEMA

De manera general, el linfedema se puede clasificar en primario o secundario. El primero suele tener un origen congénito y en muchos casos hereditario, en tanto que el segundo, que representa la mayoría de los casos, ocurre por una insuficiencia mecánica del sistema linfático debida a cirugía, radiación, traumatismo, infección, insuficiencia venosa crónica, inmovilidad u otros factores adquiridos.

La tabla de la imagen 1 muestra la clasificación y diferentes causas de los linfedemas primario y secundario. Las fotografías de la parte inferior muestran, por orden de aparición, un linfedema primario congénito, un linfedema secundario a carcinoma de mama y otro secundario a filariasis.

LINFEDEMA PRIMARIO	LINFEDEMA SECUNDARIO
Congénito	Neoplasia (1º causa en países desarrollados)
Hereditario (Enfermedad Milroy)/No hereditario	Filariasis (1º causa en países desarrollados)
Precoz/Tardío	Eadad avanzada
	Obesidad
	Artritis inflamatorias

Imagen 1

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia del linfedema en EE.UU. asciende a 2-3 millones de casos, de los cuales el linfedema secundario supone la mayor parte. Aunque no hay uniformidad en los datos sobre su incidencia y prevalencia netas, es bien es sabido que ambas están en relación directa con la prevalencia del cáncer de mama, al que de manera más frecuente aparece asociado. Según la Sociedad Americana de Oncología (ASCO), existen actualmente dos millones de supervivientes de cáncer de mama en EE.UU. y el 20% de ellos padecen linfedema. El reciente meta-análisis de Disipo[2], que analiza 72 estudios, cifra su incidencia combinada en esta población en 16.6%, 21.4% cuando se restringe a los estudios de cohortes. Por otro lado, su prevalencia ha tendido a aumentar en las últimas décadas, de manera paralela a la disminución de las tasas de mortalidad del cáncer de mama[3].

ETIOLOGÍA

Los datos más fiables en relación a la etiología del linfedema proceden de series centradas en el carcinoma de mama[4-5]. De acuerdo a una revisión llevada a cabo por ASCO, los factores de riesgo más importantes para el desarrollo del linfedema son los que muestra la tabla 2. Un reciente meta-análisis de 29 estudios muestra que los factores con mayor peso son la cirugía extensa (linfadenectomía, número de ganglios resecados) y el sobrepeso.

Imagen 2. Incidencia. Factores de riesgo

ARTÍCULO	FACTORES RIESGO	INCIDENCIA
Thomas-MacLeanetal, 2008	Linfadenectomía mayor a 5 ganglios Infección postoperatoria Radioterapia axilar IMC mayor a 30 kg/m2 Más de dos factores de riesgo	12%
Hayeset al, 2008	Síntomas previos en MMSS Edad avanzada Ser soltero Cirugía extensa o linfadenectomía Vida sedentaria Complicaciones postquirúrgicas Radioterapia IMC alto	8-28%
Niwinska et al, 2005	Radioterapia	10%
Clark et al, 2005	Mastectomía vs cirugía conservadora IMC mayor a 26 kg/m2	20,7%
Parket al, 2008	Estadio avanzado Mastectomia Linfadenectomía Radioterapia IMC mayor a 26 kg/m2	24,9%
Paskettet al 2007	Mayor número de ganglios resecados Quimioterapia Obesidad Estar casado	32-34%
Ridner and Dietrich, 2008	Obesidad Más de 3 comorbilidades	NO DATOS
Soranet al, 2006	Infección del MS	NO DATOS
Baniet al, 2007	Radioterpaia	30%
Hayeset al, 2008	Edad avanzada Cirugía extensa Una o más complicacaciones tras cirugía Vida sedentaria	33%

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El inicio suele ser insidioso y progresivo, aunque en algunos casos, el debut puede ser brusco y estar en relación a una infección, un traumatismo o la picadura de un insecto. Dos tercios son unilaterales, aunque la lateralidad depende de la causa que lo produce.

Al inicio, hay edema en el miembro afecto, con piel de tacto suave y aspecto de piel de naranja. Cuando el linfedema se hace progresivo desaparece la piel de naranja como consecuencia de la fibrosis intersticial. En esta fase evolutiva, el paciente referirá sensación de pesadez, tirantez, leve molestia o incluso dolor en el miembro afectado. Con el empeoramiento del linfedema, el engrosamiento dérmico se manifiesta, por fibrosis cutánea. La piel suprayacente se convierte en hiperqueratósica, y puede evolucionar a lesiones cutáneas verrucosas y vesiculares.

En etapas posteriores del linfedema, los pacientes pueden desarrollar una dificultad de movimiento en la extremidad afectada como consecuencia del aumento de peso. En esta fase, suele existir limitación en la capacidad para realizar actividades de la vida diaria.[6]

A las manifestaciones físicas, se asocian sus efectos psicosociales, ya que el linfedema afecta a las actividades ordinarias de la vida diaria, incluyendo las tareas propias del hogar, las deportivas o de ocio, y las referentes al desarrollo del trabajo, lo que incide negativamente en la calidad de vida[7].

DIAGNÓSTICO

La orientación diagnóstica se puede llevar a cabo mediante una correcta anamnesis y exploración física. Las exploraciones complementarias disponibles se deberían reservar para los casos en que con la anamnesis y la exploración física no se pueda llegar a un diagnóstico claro. En estos casos suele bastar con un Eco-Doppler con transductor vascular de 7,5 a 10 mhz, en manos de un operador bien entrenado, para diferenciarlo de un lipoedema o un edema inespecífico, y descartar una insuficiencia venosa agregada. Se debe observar el grado de fibrosis y la presencia de lagunas linfáticas. Es el examen de elección fácil, rápido y no invasivo. Otros exámenes como la linfangiocintigrafía, TC, RNM y linfangiomagnetogramas, por coste, invasividad y complejidad debieran ser utilizados en casos excepcionales, precirugía o para fines investigacionales, pero no para la práctica diaria.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El linfedema suele ser unilateral, crónico, duro y no cede con el decúbito. Si es de inicio agudo, pensaremos en una trombosis venosa profunda, y si es crónico, por insuficiencia venosa crónica. En este último, puede ser unilateral o bilateral, existe empastamiento muscular blando y suele mejorar o ceder con el decúbito, dependiendo de la cronicidad. Pensaremos causa sistémica si, agudo o crónico, es bilateral, de consistencia blanda (deja fóvea) y cede parcialmente con el decúbito.

La tabla de la imagen 3 muestra el diagnóstico diferencial del linfedema, según los síntomas ssean uni o bilaterales. Las fotografías de la parte inferior muestran, por orden de aparición, una trombosis venosa profunda, un edema traumático, la hipertrofia de un miembro inferior, edema de la insuficiencia cardiaca, lipoedema y edema de la nefropatía.

LINFEDEMA PRIMARIO	
UNILATERAL	Trombosis venosa
	Causas inflamatorias
	Hipertrofia de la extremidad
BILATERAL	Insuficiencia cardiaca congestiva
	Insuficiencia venosa crónica
	Lipedema
	Nefropatía
	Hipoproteinemia
	Fármacos (calcioantagonistas)

TRATAMIENTO

La finalidad del tratamiento es conseguir un equilibrio entre la carga proteica linfática y la capacidad de transporte de la linfa. Para conseguirlo, además de detener el proceso de la enfermedad, se requiere de un tratamiento fisioterapéutico a largo plazo. La educación del paciente es fundamental, para que asuma la existencia de una enfermedad crónica que no tiene cura pero si una mejoría notable que dependerá en gran medida de su motivación, dedicación y continuidad del tratamiento, con controles médicos permanentes y cuyos verdaderos resultados se verán a largo plazo, jamás en forma inmediata.

Los objetivos del tratamiento médico son la reducción del volumen del miembro, la recuperación funcional, desaparición del dolor y mejora de las condiciones de la piel. Asimismo, reduccion la fibrosis y la prevención y tratamiento de procesos intercurrentes.

Disponemos de evidencia limitada para la recomendación de un tratamiento. La mayor parte de estudios publicados se refieren a pacientes con historia de carcinoma de mama, lo que no permite generalizar los resultados a otro tipo de pacientes. Buena parte de ellos muestran que la mayoría de tratamientos activos reducen el perímetro del miembro afecto, pero su heterogeneidad en áreas como la duración de seguimiento, protocolos de tratamiento, comparadores, y medidas de resultado impiden evaluar la superioridad de un tratamiento sobre otro. Tampoco se describen objetivos en subgrupos de pacientes, ni posibles efectos secundarios de los tratamientos. Por otro lado, la calidad de los diseños de los diferentes estudios no siempre es óptima.

A pesar de estas limitaciones, la **terapia física descongestiva compleja** es considerada el tratamiento más extendido contra el linfedema. Se trata de un conjunto de técnicas cuyo propósito es eliminar el edema, y posteriormente procurar normalizar la función del sistema linfático, generando conductos "neolinfáticos". Bajo esta terapia se incluyen diversos recursos que se combinan en un solo tratamiento[8].

Drenaje linfático manual (DLM)
Se trata de la activación manual del transporte líquido intersticial a través de los canales prelinfáticos y de la linfa a través de vasos linfáticos. Lo que se busca con el DLM es reproducir en forma manual aquellos movimientos que por alguna razón el sistema linfático ya no puede hacer por sí mismo. Con esto se pretende eliminar el edema y desarrollar potenciales nuevos conductos linfáticos en un área determinada o una extremidad. El DLM consiste en un masaje superficial, muy suave y lento. Por lo general se inicia en una zona alejada a la enferma, pero paulatinamente avanza hacia ella procurando lograr que los tejidos estén favorecidos para evacuar el edema distal hacia ellos, especialmente el acumulado en la piel y debajo de ella (el tejido celular subcutáneo, situado entre la piel y la capa muscular)[9-10].

Son muchas las ventajas del DLM, tanto en sus efectos fisiológicos como los terapéuticos:

- Efecto drenante: es el que se provoca por la salida del líquido de los espacios intersticiales, ya sea conduciéndolo por sus vasos naturales o bien desviándolo hacia otras áreas funcionales, creando nuevas anastomosis (conexiones entre distintos vasos) o abriendo vías existentes.

- Efecto Neurovegetativo: a nivel del sistema nervioso vegetativo o autónomo produce un efecto sedante y relajante, por acción sobre el sistema parasimpático.

- Efectos sobre la musculatura: tanto sobre el músculo liso como estriado. Actúa sobre la musculatura de la pared intestinal, favoreciendo el peristaltismo por lo que resulta de gran utilidad en el tratamiento del estreñimiento. Por otra parte, tiene efectos tonificantes sobre las paredes de las arterias y potencia el movimiento de los vasos linfáticos. Además ejerce una acción reguladora del tono muscular sobre la musculatura estriada.

- Efectos Inmunes: esto lo logra de modo indirecto, ya que al drenar mejor los tejidos asegura el flujo eficiente de estas células defensivas a todos los tejidos.

Cinesiterapia

Parte del tratamiento contra los linfedemas implica la realización de ciertos ejercicios físicos [11-12], diseñados específicamente para actuar en tres niveles:

- ***Primer nivel.*** Buscarán vaciar las cadenas ganglionares próximas a los grandes colectores.

- ***Segundo nivel.*** Incluye ejercicios que buscan mejorar el trabajo de la bomba muscular linfática y favorecer el drenaje a través del tejido intersticial.

- ***Tercer nivel.*** Ayudan a movilizar las articulaciones y las zonas edematizadas. Además fortalecen la extremidad afectada. A título general, cualquier ejercicio físico que favorezca el control del sobrepeso será favorable para quienes padecen linfedemas. Los más recomendables son la natación o aquagym, y el Tai-Chi. Sin embargo, se deberían evitar ejercicios como el aerobic o el trampolín, que pueden ocasionar daños. Por su parte, los chorros de agua fría también pueden ser beneficiosos para mejorar el linfedema.

Vendajes compresivos

Resultan parte fundamental del tratamiento y control del linfedema, y se realizan ya sea con vendajes compresivos o con medias elásticas, con la recomendación general de que se utilicen los tejidos más finos que la compresión necesaria permita[13]. Esto es así porque se deben evitar definitivamente zonas de estrangulamiento en la piel, y además garantizar que la compresión sea confortable y decreciente (mayor en pierna o antebrazo y menor en muslo o brazo). Las vendas se utilizan mientras se realiza el drenaje linfático manual y deben ser colocadas por el fisioterapeuta tras la finalización de cada sesión y mantenidas durante el descanso nocturno. Las medias elásticas hechas a medida deben tener una compresión extra-fuerte (→60 mm Hg). Al igual que las vendas, se utilizan al concluir la sesión de DLM. Por lo general su colocación puede ser dificultosa, sobre todo para pacientes mayores. Deben colocarse por la mañana, antes de levantarse de la cama y retirase al finalizar el día para sustituirlas por el vendaje compresivo. Por lo general, para la colocación de este último en forma correcta es necesaria la asistencia de una persona.

El kinesiotape es una técnica nacida hacia los 70's en Corea y Japón. Se trata de una cinta elástica adhesiva fabricada con un grosor, peso y elasticidad similares al de la piel humana. Además de ser hipoalergénica, es resistente al agua y elástica longitudinalmente. Fue desarrollada para facilitar los movimientos y simularlos durante el reposo, ayudando en la función muscular sin limitar los movimientos corporales. Basada en el concepto de que la actividad muscular es imprescindible para recuperar la salud, el kinesiotape logra mejorar la circulación sanguínea y linfática, pero además tiene efectos analgésicos, mejora de la movilidad articular y normaliza el tono muscular. El mecanismo de actuación sobre el linfedema se genera al producir una elevación de la piel, creando más espacio en la zona del subcutáneo, donde se encuentran los vasos iniciales linfáticos (linfangiones), los capilares y diversos receptores aferentes y eferentes. Tal elevación disminuye de modo inmediato la presión, restableciendo la circulación sanguínea y la evacuación linfática. Pero además, el movimiento del paciente provoca que el kinesiotape realice un bombeo que estimula la circulación linfática durante todo el día. La colocación del kinesiotape dependerá de la zona a tratar. No obstante, lo común es que se recurra a tiras largas y finas con una ligera tensión. Es muy importante la dirección de colocación de las tiras para

favorecer el retorno linfático en el sentido correcto, procurando lograr una anastomosis artificial. Como efecto adicional, el kinesiotape favorece la cicatrización, ayuda a eliminar o reducir adherencias y facilita la circulación linfática a ambos lados de la cicatriz. También se utiliza con éxito, para ayudar en la reabsorción de las equimosis. Esta técnica tan favorable sólo debe ser practicada por personal calificado, que tiene acabado conocimiento de la anatomía y la fisiología humanas, además de las diferentes alternativas de aplicación del vendaje de acuerdo a los objetivos que se buscan. No se debe aplicar en zonas recién irradiadas, recién intervenidas o que presenten heridas recientes.

La imagen 4 muestra diferentes formas de drenaje linfático manual, vendajes y kinesiotape.

Tratamiento médico

Los diuréticos no son útiles en el linfedema, ya que aunque pueden movilizar temporalmente el agua, las proteínas del espacio intracelular derivan en un aumento de la presión osmótica que hace que el edema se reacumule. Las benzopironas podrían mejorar el linfedema crónico según un estudio australiano publicado en 1993. Este ensayo, que era aleatorio, doble ciego, controlado y transversal, demostró una disminución del linfedema moderada aunque estadísticamente significativa cuando se le comparaba con placebo, a expensas de un toxicidad fundamentalmente hepática. Sin embargo, estos resultados no se han reproducido posteriormente en otros estudios de diseño similar[14-15]. A pesar de esto, muchos autores recomiendan la 5-6-benzo-alfa-pirona como parte del tratamiento rehabilitador.

Cuidado de la piel

El objetivo de este cuidado debe ser evitar la colonización dérmica por bacterias y hongos, eliminarlos de las grietas e hidratar para controlar la xerosis. La limpieza diaria con jabón de aceite mineral proporciona un buen control de la población bacteriana a la vez que humidifica. En los casos en los que exista una solución de continuidad, se recomienda la aplicación antibiótica tópica.

El tratamiento quirúrgico se reserva para casos muy seleccionados en los que las medidas conservadoras han fracasado y presentan complicaciones a largo plazo. No existen, hasta el momento, series que demuestren resultados alentadores.

RECOMENDACIONES PARA LA PREVENCIÓN

Evitar manipulación en miembro afecto (inyecciones, tomas de tensión arterial, administracones intravenosas...)
Evitar toda punción o herida en la piel. Cuidar meticulosamente la piel, las uñas y las cutículas. Ocuparse inmdediatamente de todas las heridas, pequeñas o grandes. Hacer uso de antibióticos tópicos o sistémicos cuando corresponda.
Evitar mangas y accesosrios ajustados, y evitar la constricción que pueda causar una ropa interior inapropiada
Evitar el calor (quemaduras solares, saunas, baños, rayos UVA...)
Evitar ejercicios violentos o agotadores. Realizar ejercicio aeróbico que implique al brazo afecto solo cuando este se encuentra bien sujeto por ropa adecuada.
Dado que el linfedema puede darse incluso varias décadas tras el tratamiento, es adecuado advertir a los pacientes que estas precauciones se deben tomar de manera indefinida.

No existe evidencia que sustente unas determinadas recomendaciones. Por lo tanto, las precauciones se guían por las fisiopatología y se fundamenta en dos principios generales: no incrementar la producción linfática, que es directamente proporcional al flujo sanguíneo, y no aumentar el bloqueo del transporte linfático.

Es esencial informar adecuadamente a los pacientes que han sido tratados quirúrgicamente con linfadenectomía en algún miembro sobre las medidas recomendables para evitar la aparición del linfedema.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marcks P. Lymphedema: pathogenesis, prevention and treatment. Cancer practice 1997;5:32-8.
2. DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Oncology. 2013;14(6):500–515.
3. Paskett ED, Naughton MJ, McCoy TP, et al.: The epidemiology of arm and hand swelling in premenopausal breast cancer survivors. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 16 (4): 775-82, 2007.
4. Stanton AW, Modi S, Mellor RH, Levick JR, Mortimer PS. Recent advances in breast cancer-related lymphedema of the arm: lymphatic pump failure and predisposing factors. Lymphat Res Biol. 2009;27:29–45
5. Sandra A. Norman, A. Russell Localio, Michael J. Kallan, Anita L. Weber, Heather A. Simoes Torpey, Sheryl L. Potashnik, Linda T. Miller, Kevin R. Fox,Angela DeMichele, Lawrence J. Solin. Risk factors for lymphedema after breast cancer treatment. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010 November; 19(11): 2734–2746.
6. Norman SA, Localio AR, Potashnik SL, et al.: Lymphedema in breast cancer survivors: incidence, degree, time course, treatment, and symptoms. J Clin Oncol 27 (3): 390-7, 2009.
7. Pyszel A, Malyszczak K, Pyszel K, et al.: Disability, psychological distress and quality of life in breast cancer survivors with arm lymphedema. Lymphology 39 (4): 185-92, 2006.
8. Mondry TE, Riffenburgh RH, Johnstone PA: Prospective trial of complete decongestive therapy for upper extremity lymphedema after breast cancer therapy. Cancer J 10 (1): 42-8; discussion 17-9, 2004 Jan.
9. Martín ML, Hernández MA, Avendaño C, Rodríguez F, Martínez H. Manual lymphatic drainage therapy in patients with breast cancer related lymphoedema. BMC Cancer. 2011;11:94. doi: 10.1186/1471-2407-11-94
10. Huang TW, Tseng SH, Lin CC, Bai CH, Chen CS, Hung CS, Wu CH, Tam KW. Effects of manual lymphatic drainage on breast cancer related lymphedema: a systematic review and meta analysis of randomized controlled trials. World J Surg Oncol. 2013 Jan 24;11:15. doi: 10.1186/1477-7819-11-15.
11. Bicego D, Brown K, Ruddick M, et al.: Exercise for women with or at risk for breast cancer-related lymphedema. Phys Ther 86 (10): 1398-405, 2006.
12. Sagen A, Kåresen R, Risberg MA: Physical activity for the affected limb and arm lymphedema after breast cancer surgery. A prospective, randomized controlled trial with two years follow-up. Acta Oncol 48 (8): 1102-10, 2009
13. Johansson K, Albertsson M, Ingvar C, Ekdahl C. Effects of compression bandaging with or without manual lymph drainage treatment in patients with postoperative arm lymphedema. Lymphology. 1999;32:103–110.
14. Casley Smith J.R, Morgan R.G, Piller N.B. Treatment of lymphedema of the arms and legs with 5,6-benzo-(alfa)-pyrone. N Engl J Med 1993; 329:1158-1163.
15. Lopirinzi C.L, Kugler J.W, Sloan J.A, et al. Lack of effect of coumarin in women with lymphedema after treatment for breast cancer. N Engl J Med 1999; 340:346-350.

URGENCIAS METABÓLICAS EN ONCOLOGÍA

Dr. Fernando Henao Carrasco
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica.
Complejo Hospitalario Regional Virgen Macarena. Sevilla

Dr. David Vicente Baz
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica.
Complejo Hospitalario Regional Virgen Macarena. Sevilla

Dr. Luis de la Cruz Merino
F.E.A. Servicio de Oncología Médica.
Complejo Hospitalario Regional Virgen Macarena. Sevilla

Los trastornos hidroelectrolíticos constituyen una de las causas más frecuentes de ingreso o de complicación en el paciente oncológico. Hemos estructurado el capítulo de manera que podamos comprender la fisiopatología de los trastornos metabólicos que ocurren con mayor frecuencia en el paciente tumoral para posteriormente realizar su diagnóstico etiológico más correcto finalizando por el tratamiento. Trataremos en este capítulos las alteraciones de los iones calcio, potasio y sodio, glucosa y repasaremos el síndrome de lisis tumoral.

ALTERACIONES DEL ION CALCIO

HIPERCALCEMIA TUMORAL

El calcio se encuentra en la sangre unido en un 40% con proteínas plasmáticas (principalmente albúmina) y en un 10% con pequeños aniones (fosfato, citrato, sulfato, lactato). El 50% restante circula libremente en forma iónica.

Hablamos de hipercalcemia, cuando se detectan cifras de calcio total superiores a 10,5 mg/dl y de calcio iónico superiores a 5,6 mg/ml (1,4 mmol/l).

Los valores normales de calcemia oscilan entre 8,5 y 10,5 mg/dl (2,2-2,6 mmol/l). Estos valores son los del calcio total, y no los de la fracción ionizada que es la biológicamente activa, de esta forma se debe "corregir" el nivel de calcio por los niveles de albúmina de la sangre. Esto ocurre ya que el laboratorio nos ofrece valores de calcemia total y que son parangonables con valores de calcemia corregida cuando la albúmina está en los rangos de la normalidad. Si hay una hipoalbuminemia el calcio biológicamente activo, es decir, el calcio iónico sería superior y en consecuencia el calcio corregido también sería superior a los valores que nos ofrece la calcemia medida. Para calcular el calcio corregido que nos ofrecería información fiable de la cantidad de calcio biológicamente activo se utilizan las fórmulas siguientes:

Ca corregido (mg/dl) = Ca medido (mg/dl) + [(Albúmina ideal (g/dl)- Albúmina medida (g/dl)) 0,8]
Calcio corregido (mg/dl) = Calcio medido (mg/dl) / 0,6 + [proteínas totales (g/dl)/18,5]

O bien por las más usadas:

Ca corregido (mg/dl) = Calcio medido (mg/dl) + 0,8 (4,4 – albúmina medida en g/dl)
Calcio corregido (mg/dl) = calcio medido (mg/dl) – albúmina (g/dl) + 4

La hipercalcemia es relativamente común en los pacientes oncológicos, ocurriendo aproximadamente en el 20% de los casos. La causa más común de hipercalcemia en el paciente hospitalizado es la tumoral. Los tumores que más se asocian a hipercalcemia son el cáncer de mama, pulmón y mieloma múltiple. Aquellos pacientes que presentan una hipercalcemia generalmente llevan asociado un mal pronóstico.

Hay tres mecanismos fundamentales por los que se produce hipercalcemia en el paciente con cáncer: metástasis osteolíticas con liberación local de citokinas (incluidos los factores activadores del osteoclasto); secreción por parte de las células tumorales de la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP); y la producción tumoral de calcitriol (1,25- dihidroxivitamina D).

La hipercalcemia en pacientes con metástasis osteolíticas es debida al incremento de la resorción ósea y a la liberación del calcio por parte del hueso al torrente circulatorio. En aquellos pacientes que producen PTHrP produce resorción ósea y reabsorción de calcio en el túbulo renal distal. En pacientes con producción tumoral de calcitriol se produce hipercalcemia por aumento de la absorción de calcio por el tubo digestivo y por incremento de la resorción ósea.

Clínica: El cuadro clínico, como en la mayoría de los trastornos hidroelectrolíticos es muy variable e inespecífico. Se caracteriza por astenia (síntoma muy frecuente), debilidad muscular, letargia, poliuria, polidipsia, anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal. Puede dar lugar a cambios en ECG en hipercalcemias superiores a 15 mg/dl, arritmias cardíacas, bloqueos AV que pueden progresar a paro cardíaco.

Tratamiento: Diferenciaremos el tratamiento en función de las cifras de calcio y de la sintomatología que presente el paciente.

Calcio < 13 mg/dl; paciente con algunos síntomas

1. No requieren tratamiento de inmediato, sí de la enfermedad de base.
   Hidratación oral o parenteral
2. Evitar factores hipercalcemiantes (lácteos en la dieta, etc)
3. Considerar Bifosfonatos en caso de metástasis óseas
4. En tumores con producción aumentada de calcitriol (especialmente linfomas) usar además corticoesteroides prednisona 40 mg al día)

Calcio 13 a 15 mg/dl; paciente sintomático

1. Hidratación con suero fisiológico, 4 a 6 litros en 24 horas
2. Furosemida 40 a 80 mg cada 12-24 horas
3. Potasio 40 a 80 mEq/en infusión repartidos en 24 horas
4. Bifosfonatos

Calcio > 15 mg/dl; paciente con síntomas graves

1. Hidratación con suero salino 6 a 10 Len 24 horas (según situación cardiovascular del paciente - monitorización estrecha - PVC)
2. Furosemida 40 a 80 mg cada 6-8 horas
3. Potasio 20 mEq/Litro de suero salino
4. Bifosfonatos
5. Si tras 24-48 horas no se produce una respuesta a la calcemia, considerar la posibilidad de completar el tratamiento con Calcitonina
6. En casos de hipercalcemia extrema (>18 mg/dl) o que no respondan a los tratamientos anteriores, valorar la posibilidad de diálisis.

En todos los casos habrá que monitorizar los iones plasmáticos y mantener un buen control de la diuresis.

Inhibidores de la resorción ósea en el tratamiento de la hipercalcemia: Bifosfonatos: Son útiles en las hipercalcemias que cursan con resorción ósea ya que la disminuyen. El efecto aparece a las 48-96 horas prolongándose durante 2-4 semanas.

Aunque clásicamente se ha empleado Pamidronato, (90 mg en 3 horas de infusión endovenosa) actualmente Zoledronato (4 mg en 15 minutos iv) es el bifosfonato de elección por mayor eficacia y comodidad, con un perfil de efectos secundarios similar. Deben repetirse la dosis cada 3-4 semanas en pacientes con neoplasia metastásica ósea para prevenir nuevos episodios de hipercalcemia. Su uso aumenta el riesgo de osteonecrosis mandibular por lo que hay que tomar precauciones para intentar evitar su aparición.

HIPOCALCEMIA

Concentración de calcio plasmático total inferior a 8,0 mg/dl o un calcio iónico inferior a 4,65 mg/dl (0,8 mmol/l).

La hipocalcemia puede ocurrir por una insuficiente producción de PTH (hipoparatiroidismo primario) o una deficiencia de vitamina D, que desencadena una elevación compensadora de la PTH (hiperparatiroidismo secundario).

Clínica: Las manifestaciones clínicas dependen del grado de hipocalcemia y de la rapidez con que se instaura, así las hipocalcemias crónicas suelen ser asintomáticas hasta que acontece algún factor desencadenante. Irritabilidad, trastornos de memoria, neurosis, psicosis, alteraciones ECG y tetania serían los signos y síntomas más frecuentes de hipocalcemia.

Es importante en oncología la hipocalcemia secundaria a la hipomagnesemia la cual suele ser producida por la administración de tratamientos como Cisplatino o Cetuximab.

Tratamiento: Encaminado a corregir la calcemia y aliviar la sintomatología del paciente.

- **Hipocalcemia sintomática leve:** aumentar ingesta oral de calcio (250-500 mg/6h).
- **Hipocalcemia sintomática grave:** URGENCIA: 1-2g de gluconato cálcico al 10% en 10-20 min y, posteriormente 10 ampollas en 450 cc de SG al 5% (1mg/ml) a 1 mg/Kg/h.
- T**ratamiento de mantenimiento:** Calcio + Vitamina D
- **Si existe hipomagnesemia:** corregir Mg para corregir Ca 2+. Sulfato de magnesio 2g iv.

ALTERACIONES DEL ION POTASIO

HIPOPOTASEMIA

La hipopotasemia (descenso en los niveles del ion potasio (K) en el plasma, con niveles por debajo de 3.5 mmol/L o 3,5 mEq/l.1) puede producirse por redistribución puede producirse por redistribición intracelular del K, o bien, por pérdidas renales (Diuréticos de asa, Tumor productor de renina...), o bien, por pérdidas extrarrenales (diarrea, fístulas, quemaduras, sudoración, etc). Es una alteración relativamente frecuente en el paciente oncológico hospitalizado.

Clínica: Los síntomas aparecen en hipopotasemias severas por cambios en el potencial de membrana, especialmente importante en el músculo cardíaco.

Tratamiento:

- Cada disminución de 1 mEq/l equivale a falta de 200-400 mEq/L
- Reponer con mucha precaución.
- Reposición preferentemente por vía oral.
- Usar vía iv en: no disponible vo; sospecha de íleo paralítico; hipopotasemia severa (<2,5 mEq/l); existencia de arritmia, IAM o digitalización.

HIPERPOTASEMIA

Se produce cuando las cifras de K en sangre son superiores a 5,5 mg/dl. Relativamente infrecuente en el paciente oncológico, se da con más frecuencia en personas mayores polimedicados en tratamiento con diuréticos ahorradores de potasio. Hay que tenerla en cuenta en el Síndrome de Lisis tumoral. Es la complicación hidroelectrolítica más grave. Clínicamente cursa con alteraciones en ECG, puede producir arritmias y muerte del paciente.

Tratamiento:

1º Hiperpotasemia leve (5,5-6): Diuréticos, resinas de intercambio orales.

2º Hiperpotasemia moderada sin alteraciones ECG (6-7): Glucosa + insulina, Salbutamol en nebulización, Bicarbonato sódico (si acidosis metabólica)

3º Hiperpotasemia severa (>7 o alteraciones ECG): Glucosa + insulina, Salbutamol en nebulización, Bicarbonato sódico, Gluconato cálcico, Diuréticos, Enemas de resinas, diálisis si IR severa.

TRASTORNOS DEL IÓN SODIO

HIPERNATREMIA

Se define como la concentración de Na+ plasmático > 145 mEq/ml. Puede producirse por:

1. Exceso de sodio y agua, pero más de sodio: muy raro.
2. Pérdida de sodio y agua, pero más de agua: diuresis osmóticas.
3. Pérdida solo de agua: diabetes insípida

Clínica: Signos de hipovolemia: hipotensión , hipoperfusión, shock. Efectos neurológicos (deshidratación neuronal, mielinolisis pontina): letargia, cefalea, hemorragias puntiformes, convulsiones, coma, muerte.

Tratamiento: Debemos calcular el déficit de H2O, realizar tratamiento etiológico y adecuar el tratamiento al estado hemodinámico del paciente:

- Depleción de volumen: Corregir inicialmente con Suero fisilogico al 0,9%; posteriormente usar glucosado al 5%

- Exceso de volumen: Usar diuréticos y reponer agua libre con con Suero glugosado SG al 5%

HIPONATREMIA

Se define hiponatremia como la concentración de Na+ en plasma por debajo de los 135 mEq/l. Es el trastorno hidroelectrolítico más común en oncología pero su variable espectro clínico hace que pase muchas veces desapercibido. Para un buen manejo terapéutico deberemos realizar un correcto diagnóstico para lo que necesitaremos una bioquímica básica con iones Na+, K+, osmolalidad plasmática y análisis urinario con iones y osmolaridad urinaria.

La hiponatremia se ha asociado con un peor pronóstico en los enfermos que la presentan en el momento del diagnóstico de su enfermedad. En algunos estudios de pacientes con cáncer de pulmón, se ha sugerido que la hiponatremia se asocia con una supervivencia más corta, y más aún si no corrige tras la administración del primer ciclo de tratamiento con quimioterapia.

En el paciente oncológico una de las causas más frecuentes de hiponatremia es el SIADH (síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética), que fue descrito por primera vez en 1957 (Schwartz y Bartter). No obstante, hay otros factores que podrían influir para el desarrollo de hiponatremia o favorecer el empeoramiento de la misma, como son los propios tratamientos citostáticos, nauseas, vómitos, hiperhidratación, tratamiento con mórficos, y el dolor y estrés físico y emocional que puede aumentar la liberación de la ADH.

El síndrome de secreción inadecuada de ADH está producido por la liberación por parte de las células tumorales de la hormona antidiurética, especialmente relacionado con el carcinoma microcítico de pulmón (hasta un 44% de los pacientes afectos por este tumor desarrollarán SIADH en su evolución), puede prácticamente verse en todos los tumores, siendo también frecuente en carcinoma de cabeza y cuello y linfomas, y descrito en tumores digestivos, timoma, ovario, cerebrales, próstata, mama....

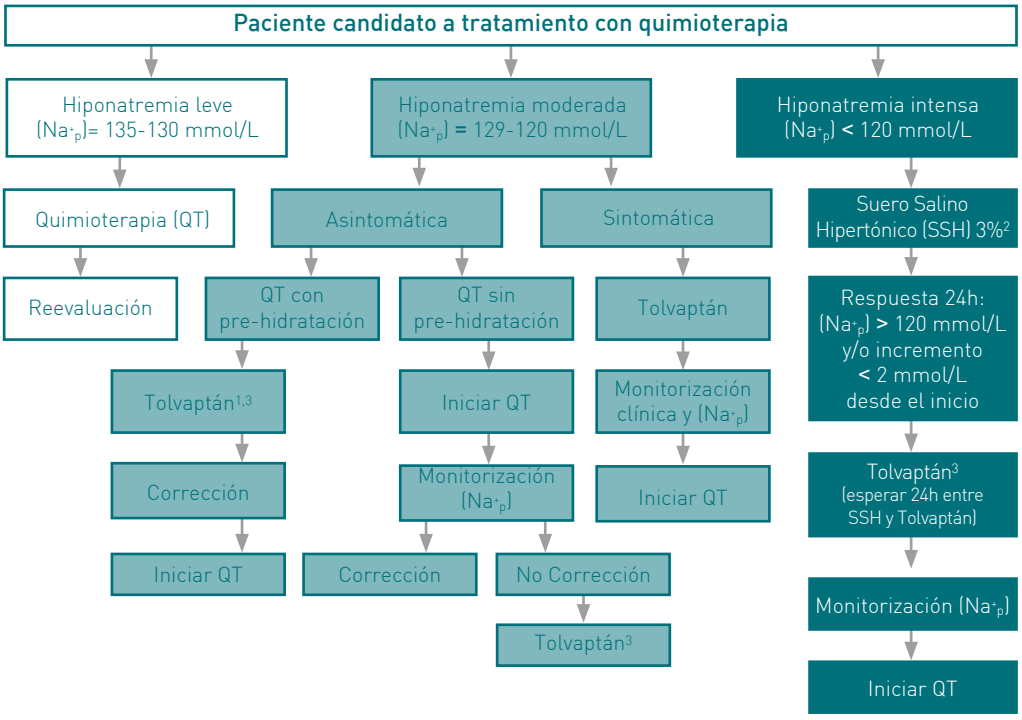
El SIADH se define como aquella hiponatremia que acontece en un entorno de euvolemia clínica con osmolalidad plasmática disminuida por debajo de 275 mOsm/kg, Osm urinaria por encima de 100 mOsm/kg, natriuresis mayor a 40 mmol/L. La secreción de vasopresina está incrementada a pesar de osmolalidad plasmática muy disminuida, la hormona antidiurética va a unirse a los receptores V2 situados en la membrana citoplasmática de las células del túbulo colector renal generando una cascada intracelular de señales desencadenando la síntesis de acuaporina 2 la cual va a favorecer el paso de agua desde la orina al interior del plasma. Por lo tanto, la hiponatremia secundaria a SIADH es un desequilibrio hidroelectrolítico dependiente del manejo del H2O más que del Na+.

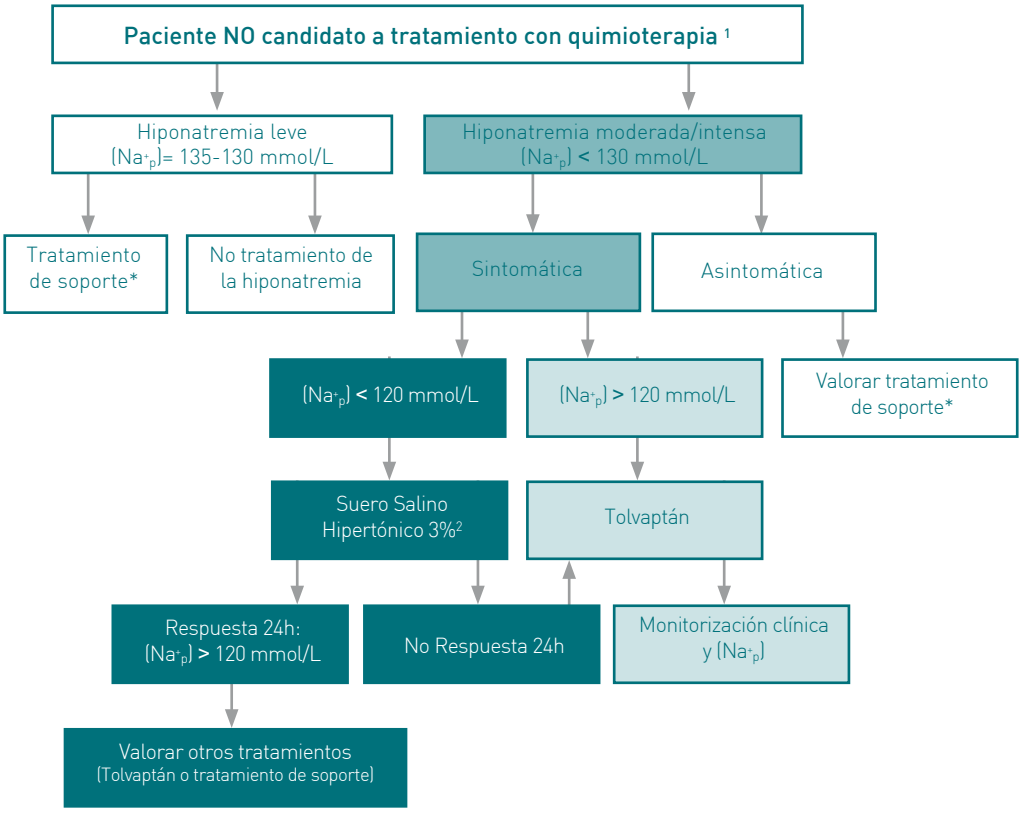
Clínica: Como se ha expresado previamente, la clínica de la hiponatremia es muy variable, dependiendo de la gravedad de la hiponatremia y de la velocidad de instauración de la misma, siendo generalmente muy sintomática cuando los niveles de Na+ se hacen extremadamente bajos. La sintomatología que más frecuentemente se aprecia en este tipo de pacientes es las alteraciones neurológicas caracterizadas por mareos, alteraciones del comportamiento y la atención, cefalea, discalculia progresando a inquietud, agitación, nerviosismo, convulsiones. En casos de hiponatremia extrema podría producirse el coma y el fallecimiento del paciente.

Tratamiento: El tratamiento inicial y fundamental de la hiponatremia es el de la causa subyacente por lo que si está producida por un tumor secretor de ADH, el tratamiento oncológico activo será un pilar fundamental para la corrección de la natremia.

Hasta hace poco años, no había tratamiento específico para la hiponatremia secundaria al SIADH, únicamente la solución salina hipertónica y la restricción hídrica eran los tratamientos aceptados. La restricción hídrica, por su parte, está asociada a numerosas desventajas, no suele ser factible en este subgrupo de pacientes que precisan grandes cantidades de hidratación para tratamientos intravenosos, la velocidad de corrección de la hiponatremia suele ser inadecuada, prolonga la hospitalización del paciente con hiponatremia y suele tener un mal cumplimiento terapéutico por parte de los pacientes. Otros tratamiento como la urea, demeclociclina y litio han entrado en desuso por su complejo manejo y su importante toxicidad.

Figuras:





Recientemente han aparecido fármacos que actúan sobre la causa fundamental de la hiponatremia en SIADH, los vaptanes (Tolvaptan, Samsca ®). Tolvaptan actúa sobre el receptor V2 de las células del túbulo colector de la nefrona compitiendo de forma directa con la ADH e impidiendo su función favoreciendo la excreción de H20 en la orina e impidiendo su reabsorción. Es un fármaco seguro, con sed como efecto secundario principal, disponible en las presentaciones de 15 mg y 30 mg. Tiene la ventaja de ser oral y que permite al paciente mantener la ingesta hídrica que desee así como poder utilizar esquemas de prehidratación para los tratamientos citostáticos.

Desde la Sociedad Española de Oncología Médica se ha realizado un algoritmo de tratamiento para la hiponatremia secundaria al SIADH en el paciente oncológico, tanto candidato a quimioterapia (Fig.1), como no candidato a quimioterapia (Fig. 2)

HIPERGLUCEMIA

En la actividad clínica diaria observamos numerosos casos de pacientes con hiperglucemia, probablemente debido al frecuente empleo de glucocorticoides en oncología. Los glucocorticoides alteran, entre otros, el metabolismo hidrocarbonado induciendo hiperglucemia, lógicamente ésta es más manifiesta en pacientes diabéticos.

Clínica: Cifras inferiores a 200 mg/dl de glucemia no suelen dar síntomas y son bastante bien toleradas por los pacientes; a medida que van incrementándose los valores de glucemia aparecen los signos y síntomas leves propios de la hiperglucemia (diabetes) como poliuria, polidipsia, polifagia, prurito, etc., a los más graves con afectación del equilibrio hidroelectrolítico, dolores abdominales, vómitos etc., y del sistema nervioso central como astenia, embotamiento progresivo de la memoria, cefaleas. En situaciones graves podemos encontrar pacientes en coma cetoacidótico o en coma hiperosmolar.

Tratamiento: Los pilares del tratamiento de la hiperglucemia se fundamentan en una adecuada hidratación y reajuste o inicio de tratamiento con antidiabéticos orales (ADO) o con insulinas preferentemente.

HIPOGLUCEMIA

Puede observarse en ocasiones, especialmente en pacientes con disminución de la ingesta secundaria a los tratamientos con quimioterapia o radioterapia. También puede estar causada por tumores productores de insulina como los insulinomas.

Clínica: Sudoración, desorientación, letargia, dirminución de fuerza en miembros, convulsiones y hasta coma. La clínica es muy variable y caracterizada por la falta de aporte de glucosa a nivel cerebral. Suele apreciarse sintomatología con glucemias inferiores a 50 mg/dl.

Tratamiento: El tratamiento de la hipoglucemia se realiza con la infusión intravenosa de glucosa, según la gravedad del caso, al 10% o glucosa al 50%. Puede ser útil en caso de dificultades para coger una vía, la administración de 1 mg de Glucagón por vía intramuscular.

SINDROME DE LISIS TUMORAL

El Síndrome de lisis tumoral (SLT) es una urgencia oncológica causada por una gran destrucción celular con la salida masiva al torrente circulatorio de diferentes metabolitos como potasio y fosfato así como de ácidos nucleicos cuyo catabolismo dará lugar a aumento de ácido úrico en sangre produciendo una situación de hiperuricemia. La precipitación del ácido úrico en los túbulos renales puede dar lugar a vasoconstricción renal, disminución de la tensión arterial produciendo un fracaso renal agudo. La unión de fosfato a calcio (produciéndose hipocalcemia) y su precipitación como fosfato cálcico en los túbulos renales favorece el empeoramiento del fracaso renal.

El SLT a menudo ocurre tras el inicio de tratamiento con quimioterapia en pacientes con linfomas de alto grado (especialmente el linfoma de Burkitt) y la leucemia linfoblástica aguda. También puede producirse de manera espontánea y puede darse con mayor frecuencia y en otros subtipos tumorales que presenten altos índices de proliferación, gran carga tumoral (enfermedad bulky >10 cm o leucocitosis por encima de 50.000), LDH dos veces por encima del rango de la normalidad o aquellos con una alta sensibilidad a tratamientos con quimioterapia.

Clínica: El cuadro clínico del SLT se caracteriza fundamentalmente por nauseas, vómitos, diarrea, astenia, anorexia, letargia, obnubilación, arritmias cardiacas, tetania, síncope e incluso puede llegar a producir muerte súbita.

Profilaxis: Se recomienda tratamiento profiláctico en la población de riesgo en la que se incluirían fundamentalmente los pacientes con Linfoma de Burkitt, los linfomas linfoblásticos con aumento importante de LDH, los linfomas indiferenciados con lecocitosis importantes y las leucemias.

La terapia estándar para la prevención de la hiperuricemia incluye hidratación, alcalinización de la orina y alopurinol.

- Hiperhidratación: Suero glucosado al 5%: 2 litros/m2. Precaución en pacientes con Insuficiencia renal y cardíaca.
- Alcalinización urinaria: El papel de la alcalinización urinaria es controvertido.
  Basado en recomendaciones se recomienda el uso de bicarbonato sódico únicamente en pacientes con acidosis metabólica. En el caso que empleemos rasburicasa no es necesario realización de alcalinización urinaria.
- Alopurinol. (agente hipouricemiante) Se recomienda una dosis de 100 mg/m2 cada 8 horas (máximo 800 mg al día), la dosis debe reducirse al 50% en casos de insuficiencia renal aguda. En el caso de no estar disponible la vía oral para el tratamiento, puede emplearse alopurinol intravenoso a dosis de 200 mg/m2.
- Rasburicasa: El tratamiento más reciente para la prevención del SLT es la rasburicasa, que se caracteriza por una baja incidencia de reacciones adversas y es una alternativa eficaz al alopurinol. Presenta grandes ventajas, ya que se ha probado que reduce el ácido úrico apenas 4 horas después de la primera dosis y no requiere retrasos en el comienzo de la aplicación de la quimioterapia. La rasburicasa solo debe utilizarse antes y durante el inicio de la quimioterapia. La dosis recomendada es de 0,20 mg/ kg/ día. Se administra una vez al día en una perfusión intravenosa en 50 ml. de solución salina durante 30 minutos. La duración del tratamiento podrá variar entre 5 y 7 días.

Tratamiento de síndrome de lisis tumoral: Pese a las maniobras de profilaxis, aproximadamente un 3-5% de pacientes desarrollan SLT.

El tratamiento del SLT debe priorizarse en el sentido de minimizar los efectos nocivos de la hiperpotasemia que sucede en las primeras horas de instaurarse el cuadro con el consiguiente riesgo de complicaciones graves.

1º Suero Glucosado Hipertónico más insulina de acción rápida disuelta a un ritmo de entre 21 ml/h. y 100 ml/h. (p.ej. Glucosado 10% + 10 U.I. De Insulina Cristalizada, o bien Dextrosa al 20% + 10 o 20 U.I. De Insulina Cristalizada). Monitorizar los niveles de glucosa y de potasio.
2º En pacientes con disfunción renal se utilizan altas dosis de Furosemida (80 a 200 mg. i.v. Cada 30 minutos). Si no hay respuesta valorar Diálisis.
3º Para corregir la Hipocalcemia sintomática puede administrarse Calcio intravenoso a la menor dosis posible que corrija la sintomatología del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Manual de diagnóstico y terapéutica médica. Hospital Universitario 12 de Octubre.
2. Harrison. Principios de Medicina Interna. 18ª Edición. Dan L. Longo.
3. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer:Principles and Practice of Oncology, 9th Edition.
4. Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. Castillo JJ, Vincent M, Justice E. Oncologist. 2012;17(6):756-65. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0400. Epub 2012 May 22. Review.
5. Algoritmo de tratamiento de la hiponatremia en el paciente oncológico. Y. Escobar, F. Henao, R. De las Peñas, CA. Sánchez. SEOM.
6. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. N Engl J Med. 2005;352(4):373–379
7. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist for hiponatremia. Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, Orlandi C; SALT Investigators. N Engl J Med. 2006 Nov 16;355(20):2099-112. Epub 2006 Nov 14.
8. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. Br J Haematol. 2004;127(1):3–11

EXTRAVASACIONES Y TOXICIDAD VASCULAR. ACCESOS VENOSOS.

Dr. Alfonso Gúrpide Ayarra
Consultor. Departamento de Oncología.
Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

Dr. Marian García del Barrio
Colaborador. Departamento de Farmacia.
Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

Dr. José Luis Pérez Gracia.
Consultor. Departamento de Oncología.
Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

Concepto y prevalencia: Se denomina extravasación a la salida del líquido que se está administrando por vía intravenosa al tejido que rodea la vena, y en particular, cuando el fármaco tiene capacidad de producir daño tisular. La magnitud del daño depende de la localización, el medicamento (figura 1) y cantidad extravasada, la concentración del mismo y las medidas adoptadas.

La prevalencia se sitúa en un 0,5 a 6%[1]. Son más frecuentes en niños dados el tamaño de sus vasos y la dificultad del acceso venoso. Existen menos datos respecto a las extravasaciones asociadas a vía central, aunque la información disponible sugiere que la incidencia es similar.[2]

Factores de riesgo: Relacionados con el paciente: el tamaño de las venas o su fragilidad o esclerosis; problemas de circulación; obstrucción de vena cava; aumento de presión venosa por trombosis; extremidades con linfedema o irradiadas; o pacientes con sensibilidad reducida por comorbilidad diabética o polineuropatía secundaria al tratamiento[3].

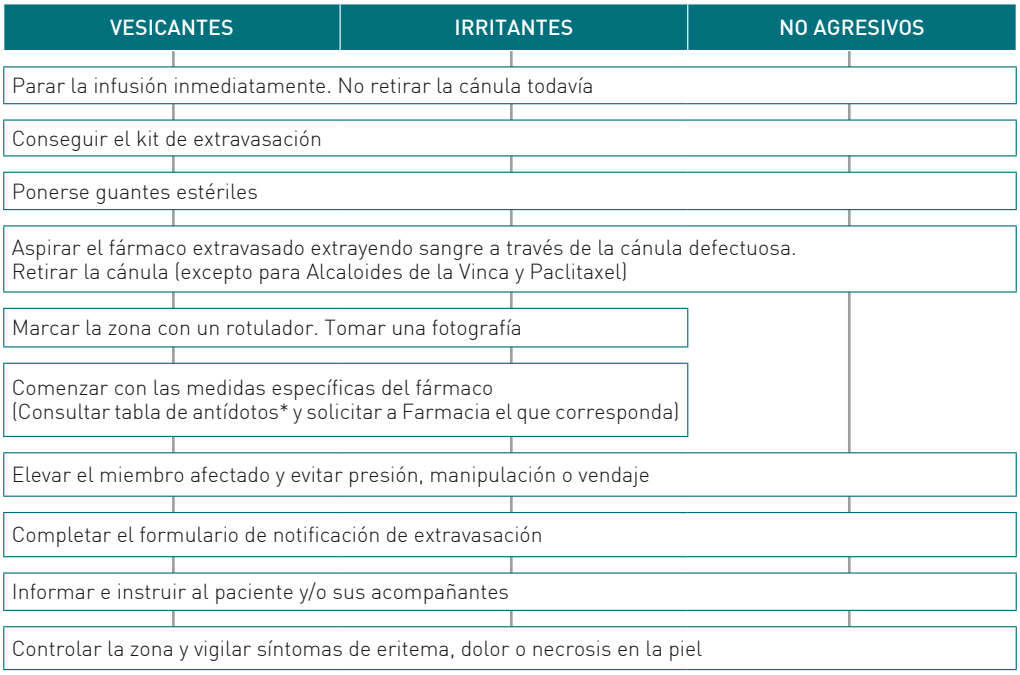
Respecto a los fármacos, muchos antineoplásicos producen daño celular directo (ej. antraciclinas) y en otros casos son los excipientes (ej. Cremophor del paclitaxel).Se dividen en vesicantes, irritantes y no tóxicos[4] (Tabla 1). Los que se unen al DNA (ej antraciclinas) producen muerte celular directa y los complejos DNA-antraciclina se liberan y son captados por las células por endocitosis[5]. El agente tóxico permanece en la zona, y el daño progresa en extensión y profundidad. Los que no se unen al DNA (ej Alcaloides de la Vinca) tienen un efecto tóxico indirecto en las células y pueden ser metabolizados en el tejido y más fácilmente neutralizados. La elección del lugar de venopunción es importante: el mejor es el antebrazo y se evitarán las articulaciones o el dorso de la mano. Se debe considerar el empleo de un acceso central en todo paciente con venas frágiles o problemáticas.

Diagnóstico: Los síntomas son inespecíficos: dolor, edema y eritema. Para las antraciclinas se puede utilizar como prueba diagnóstica la microscopía de fluorescencia. El daño tisular suele ser subestimado[2] y la resonancia magnética puede ayudar a visualizar la cantidad extravasada. El diagnóstico diferencial incluye la **tromboflebitis** (mucho más frecuente) o una reacción local de **hipersensibilidad**, pudiendo aparecer fenómenos "recall".

Algunas extravasaciones pueden potenciar la fotosensibilidad con eritema, edema y ampollas (dacarbacina, beomicina, dactinomicina, 5-fluorouracilo, metotrexato, vinblastina y taxanos.

Tratamiento: Producida la extravasación, se parará la infusión, se aspirará todo lo posible y elevará el miembro afectado. Ver "Algoritmo de actuación" (Figura 1).

Figura 1. Algoritmo general de actuación



Medidas farmacológicas: Tradicionalmente se han empleado corticoides como la la dexametasona, por vía subcutánea, alrededor del área afectada. Actualmente no está claro que el daño producido guarde relación con la respuesta inflamatoria. Parece razonable sustituir el corticoide subcutáneo por una presentación tópica de corticoide de alta potencia, que evite la ruptura de la integridad de la piel.

Algunos antineoplásicos disponen de antídotos específicos como el dimetilsulfóxido, la hialuronidasa, el tiosulfato o el dexrazoxano.

- El dimetilsulfóxido (DMSO) es un disolvente con gran capacidad para neutralizar radicales libres y penetrar en los tejidos administrado por vía tópica. Posee acción antibacteriana, vasodilatadora, antiinflamatoria y anestésica local. Su rápida absorción proporciona concentraciones elevadas y puede producir calor, picor, descamación y halitosis. Puede conseguirse como principio activo y prepara rlo como formulación magistral.

Tabla 1. Antídotos específicos y daño potencial.

Fármaco	Tipo de daño	Antídoto específico	Excipientes irritantes
Amsacrina	Vesicante	DMSO tópico + frío	
Bendamustina	Irritante	No	
Bleomicina	No agresivo	No. Evitar luz solar	
Busulfan	Irritante	No	PEG 400
Carmustina	Irritante	No	Etanol
Cisplatino	Vesicante >0,4 mg/ml Irritante	DMSO tópico + frío	
Dacarbazina	Irritante	Evitar luz solar	
Dactinomicina	Vesicante	DMSO tópico + frío. Evitar luz solar	
Daunorubicina	Vesicante	DMSO tópico + frío	
Dauno liposomal	Irritante	Frío tópico	PEG (liposomas pegilados)
Docetaxel	Irritante	No. Evitar luz solar	Polisorbato 80
Doxorubicina	Vesicante	DMSO tópico + frío	
Doxo liposomal	Irritante	Frío tópico	PEG (liposomas pegilados)
Ecteinascidina	Vesicante	Frío tópico	
Epirubicina	Vesicante	DMSO tópico + frío	
Etoposido	Irritante	No	Polisorbato 80, Etanol, PEG 300
Fluorouracilo	No agresivo	No. Evitar luz solar	
Fotemustina	Irritante	Frío tópico	Etanol
Gemcitabina	Irritante	No	
Idarubicina	Vesicante	DMSO tópico + frío	
Melfalan	Irritante	No	Etanol
Metotrexate	No agresivo	No. Evitar luz solar	
Mitomicina	Vesicante	DMSO tópico + frío. Evitar luz solar	
Mitoxantrona	Vesicante	DMSO tópico + frío	
Oxaliplatino	Irritante	NO aplicar frío tópico	
Paclitaxel	Vesicante	Hialuronidasa sc. Evitar luz solar	Cremophor®
Streptozocina	Irritante	No	
Treosulfan	Irritante	No	
Trimetrexate	Irritante	No	
Vinblastina	Vesicante	Hialuronidasa sc + calor. Evitar luz solar	
Vincristina	Vesicante	Hialuronidasa sc + calor	
Vindesina	Vesicante	Hialuronidasa sc + calor	
Vinorelbina	Vesicante	Hialuronidasa sc + calor	

- El tiosulfato es un compuesto inorgánico que actúa por neutralización química. Es antídoto de la mecloretamina.

- La hialuronidasa es una enzima que degrada la matriz intracelular y favorece la difusión del fármaco disminuyendo la concentración en la zona afectada. Se administra por la misma cánula extravasada y mediante inyección subcutánea. Debe emplearse en la primera hora tras la extravasación. No está comercializada en España pero puede conseguirse a través del Ministerio como medicación extranjera (Hyalase®).

- El dexrazoxano es el único agente comercializado como antídoto (Savene®) para la extravasación por antraciclinas[6], pero no hay datos que lo comparen con el dimetilsulfóxido. Se aprobó en 2006 en Europa como medicamento huérfano. Puede producir elevación de bilirrubina y enzimas hepáticas).

Medidas no farmacológicas: Aplicación de frío o calor y protección frente a la luz solar. La aplicación de frío permite limitar la zona afectada por vasoconstricción y el calor favorece la dispersión del fármaco, disminuyendo su concentración.

Se aplicará frío seco en las extravasaciones por antraciclinas (también liposomal), amsacrina, cisplatino, mitomicina, mitoxantrona, ecteinascidina y fotemustina. En el caso del oxaliplatino se desaconseja expresamente su uso. Si se emplea dexrazoxano no debe aplicarse simultáneamente frío para evitar la vasoconstricción que limitaría su actividad. La aplicación de calor queda reservada a los alcaloides de la Vinca y está contraindicado en extravasaciones por ifosfamida o ciclofosfamida, antracilinas y dactinomicina. Respecto a la protección de la luz solar debe realizarse siempre en extravasaciones por mitomicina y dacarbacina y se aconseja para bleomicina, 5-fluorouracilo, metotrexato, vinblastina o taxanos [2].

OTRAS TOXICIDADES VASCULARES

Es difícil evaluar la toxicidad vascular de los distintos antineoplásicos por varios motivos: la comorbilidad de los pacientes, la frecuencia con la que estos tratamientos requieren poliquimioterapia o tratamientos farmacológicos de otra índole, los estilos de vida y la aparición de síndromes paraneoplásicos.

Los principales mecanismos son la alteración del endotelio, el espasmo vascular y la alteración del sistema fibrinolítico y de la función plaquetar.

Las nuevas drogas y en concreto los antiangiogénicos provocan distintas patologías vasculares que limitan su uso. Pueden producir hipertensión arterial y vasculopatías el bevacizumab, sorafenib, sunitinib y cediranib. Además se han relacionado con la aparición de hemorragias, con afectación coronaria y con fenómenos tromboembólicos arteriales y venosos, todos ellos en probable relación con la afectación del endotelio vascular[8].
Citostáticos como el cisplatino, el carboplatino y la vinblastina, pueden desencadenar la aparición de accidentes cerebrovasculares.

La enfermedad venooclusiva pulmonar se ha relacionado con la bleomicina, mitomicina C y carmustina, por depósitos de fibrina en las venas pulmonares, dando lugar a manifestaciones venooclusivas que conllevan

a la aparición de una hipoxia progresiva e incluso de hipertensión pulmonar. La enfermedad venooclusiva hepática es una complicación grave, relacionada de la utilización de altas dosis de quimioterápia. El mecanismo fisiopatológico no está claro y la anatomía patológica evidencia la presencia de fibrosis subendotelial en las vénulas hepáticas. Las anemias hemolíticas microangiopáticas involucran a un grupo heterogéneo de enfermedades y tienen en común la lesión endotelial. El síndrome hemolítico urémico se caracteriza por la presencia de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y fallo renal. Diversos estudios demuestran su asociación existente con el tratamiento quimioterápico con altas dosis de mitomicina C.

La enfermedad tromboembólica venosa es una de las complicaciones más frecuentes en el paciente con cáncer y una de sus causas es el tratamiento quimioterápico[9]. Los agentes antineoplásicos que más comúnmente se asocian con trombosis son la L-asparaginasa, tamoxifeno, estrógenos, los análogos de la talidomida, el cisplatino y los antiangiogénicos. Producen disminución de antitrombina III, la L-asparraginasa y el tamoxifeno y disminución de proteínas C y S el 5-Fluoruuracilo, el metotrexato y la ciclofosfamida. El 5-Fluorouracilo provoca aumento de la agregación plaquetaria, el cisplatino aumento del factor Von Willebrand y alteran este mismo la prednisona, la vincristina y la L- asparraginasa.

La asociación existente entre el tratamiento con bleomicina o cisplastino, y el desarrollo del Síndrome de Raynaud ha sido muy estudiada. Aparece frecuentemente entre el tercer y sexto mes del inicio de la quimioterapia, y en algunos casos persiste durante años tras el tratamiento. Se ha atribuido a la hipomagnesemia inducida por el tratamiento.

ACCESOS VENOSOS

Acceso venoso periférico: La vía periférica en miembros superiores es la más utilizada. Es barata y sencilla. En tratamientos cortos, cuando el acceso a la circulación central no es necesario y si el calibre fino del catéter es suficiente, será de elección. En pacientes obesos, muy delgados o con accesos pobres presentan una mayor dificultad y en ocasiones puede contraindicarse su colocación en una extremidad concreta por la presencia de una fístula arteriovenosa o antecedentes de mastectomía y linfadenectomía. Su utilización reciente, la presencia de signos de flebitis o trombosis, signos de hematoma o infección descartará la elección de esas zonas para su colocación. Las venas de las piernas o el cuello pueden ser utilizadas en situaciones concretas. La vena yugular puede ser canulada incluso en situaciones de depleción de volumen en pacientes encamados ,en posición de Trendelemburg o con la maniobra de Valsalva. En cuanto a las venas de la extremidad inferior pueden también ser utilizadas en casos aislados. La safena a nivel del maléolo o la vena dorsal del pie pero solo las utilizaremos si no es posible en la extremidad superior ya que dificultan la movilidad del paciente y pueden causar con mayor frecuencia fenómenos de tromboembolismo. La canulación de la vía venosa periférica es dolorosa pudiendo plantearse en casos concretos la aplicación de anestesia local con lidocaína, bupivacaína, tetracaína y otros .Es un procedimiento seguro pero no exento de complicaciones como la flebitis, extravasación, infección, o hematomas. Son menos frecuentes el embolismo gaseoso, necrosis de la piel, síndrome compartimental, lesión nerviosa, arterial, tendinosa o la formación de un aneurisma venoso.

Acceso venoso central: Permite tener un acceso más seguro y de larga duración para administrar citostáticos, tratamientos antimicrobianos prolongados y nutrición parenteral. Para un acceso central rápido y tratamiento corto, se utilizan los llamados exteriorizados simples. En tratamientos más largos se tuneliza el trayecto a nivel subcutáneo pectoral, con catéteres centrales exteriorizados tunelizados (Hickman, Broviac, Groshong o Quinton).

Los catéteres centrales con reservorio subcutáneo (PORT-A-CATH), son los más utilizados y con los que se dispone de un acceso venoso seguro y cómodo. Tienen dos componentes: el reservorio y el catéter. Existen además, sistemas con doble cámara y catéteres con doble luz para poder realizar dos infusiones simultáneas o de gran volumen. Los dispositivos con reservorio totalmente implantable son cómodos y reducen la ansiedad por las punciones repetidas y las complicaciones[10]. Existen contraindicaciones para su colocación que pueden ser transitorias o definitivas: la infección activa, presencia de enfermedad pulmonar obstructiva severa, trastornos hematológicos como pancitopenia, plaquetopenia o alteraciones de la coagulación, procesos dermatológicos o radioterapia previa en la zona elegida para la colocación, así como alergia conocida al catéter.

Hay que considerar los riesgos potenciales, normalmente asociados a la colocación o uso de cualquier dispositivo o catéter permanente. Éstos incluyen riesgos por su colocación, como hematomas, infección, hemotórax, neumotórax, daño o lesión de vena o arteria, lesión de plexo braquial o del conducto torácico, arritmias y taponamiento cardíaco. Otros riesgos son la exteriorización a través de la piel, bacteriemia o sepsis, extravasación, desconexión, rotura, migración, oclusión, rechazo o trombosis del catéter, tromboflebitis y tromboembolismo[11].

En cuanto a la técnica de colocación, es importante tanto el acceso venoso como la zona donde se colocará el reservorio subcutáneo. El sitio más utilizado es la región pectoral y el acceso venoso más utilizado en oncología es la vena subclavia derecha. La alternativa desde la extremidad inferior a vena cava es el acceso a través de la vena femoral, vía poco utilizada por el riesgo de infección y mayor número de complicaciones mecánicas y trombóticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. http://www.esop.li/downloads/guidelines_final.pdf
2. de Wit M, Mader R. Chemotherapy extravasations (cutaneous and mucosal). In: Davis MP, Feyer PC, Ortner P, Zimmermann C, editors. Supportive Oncology Saint Louis: W.B. Saunders; 2011. p. 2—9.
3. Mader I, Fürst-Weger P, Mader R, Nogler-Semenitz E, Wassertheurer S, SpringerLink. Extravasation of Cytotoxic Agents: Compendium for prevention and management. 2nd ed. Vienna: Springer-Verlag; 2010.
4. Schulmeister L. Extravasation management: clinical update. Semin Oncol Nurs 2011 Feb;27(1):82-90.
5. Schulmeister L. Extravasation management. Semin Oncol Nurs 2007 ; 23(3):184-190.
6. Mouridsen HT, Langer SW, Buter J, Eidmann H, Rosti G, de Wit M et al. El tratamiento de la extravasación de antraciclinas con Savene (desrazoxano). Ann Oncol 2007;18: 546-550.
7. Verheul H, Pinedo H. Posible molecular mechanisms involved in the toxicity of angiogénesis inhibition. Nat Rev Cancer 2007;7: 475-484
8. Soultati A, Mountzios T, Avgerinou C, Papaxoinis T,Pectasides D, Dimopoulos MA et al. Endothelial vascular toxicity from chemotherapeutic agents: Preclinical evidence and clinical implications. Cancer Rev. 38(5): 473-83.
9. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Lyman GH. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. Cancer 2005; 104: 2822.
10. Polderman KH, Girbes AR. Central venous catheter use: Part 1: Mechanical complications. Intensive Care Med. 2002; 28:1-17.
11. June PS, Young JK, Hyun MC, Han YR, Wan JH and Tae YS. A retrospective clinical study: Complications of totally implanted central venous access ports. J Thorac cardiovascular Surg. 2014; 47(1): 26-31.

OSTOMÍAS

Dr. Antonio Colmenarejo Rubio.
Jefe de Servicio. Servicio de Oncología Médica.
Hospital Central de la Defensa "Gómez Ulla". Madrid

La ostomía es la derivación de un órgano, o sistema, a la piel en un proceso denominado abocamiento. Se efectúa mediante la realización de cirugía y/o a través de sondas o catéteres. El abocamiento , en la mayoría de los casos, se produce de manera artificial y tiene como objetivo primordial el mantenimiento de la función del órgano o el alivio de los síntomas relacionados con la obstrucción del mismo, que en el caso de los enfermos oncológicos suele ser secundario a progresión tumoral. Así, se realizan ostomías para alimentación, ventilación, drenaje y eliminación de residuos.

El incremento en la frecuencia de los procesos neoplásicos ha aumentado, asimismo, la frecuencia en la realización de las diferentes clases de ostomias de manera que el entrenamiento en el cuidado de las mismas debería ser una parte habitual de los programas de rehabilitación del enfermo oncológico. La enseñanza de las técnicas adecuadas para el mantenimiento de la limpieza del estoma evita la infección del mismo y la maceración y ulceración de la piel adyacente lo que conlleva una mejora en la calidad de vida de los pacientes.

Hoy en día, y gracias a la investigación de los profesionales dedicados al cuidado de los enfermos y de las compañias dedicadas a la fabricación de los distintos dispositivos a aplicar sobre el estoma, se dispone de una amplia variedad de éstos; lo que hace más fácil su utilización y el mantenimiento en condiciones idóneas.

Sin embargo, y a pesar de estos avances, la realización de una ostomía es siempre un choque emocional para el enfermo. Esto es así principalmente por dos motivos.

En primer lugar muchos enfermos asocian la ostomía a una situación terminal de su enfermedad y es difícil eliminar esta opinión cuando se informa al paciente de la necesidad de realizarla. Adquiere, en estas circunstancias especial importancia la comunicación entre médico y paciente. El médico debe explicar, de manera clara y profunda, los motivos por los que hay que recurrir a la intervención y las caracteristicsa de la misma. En segundo lugar, las ostomias, en la mayoría de los casos, provocan una clara alteración de la imagen corporal y de los hábitos de vida de los enfermos. Cualquiera de las ostomías más frecuentes, digestivas, del área ORL o urinarias, implican alteraciones de los modos de vida. Por ejemplo, y aunque la ostomía obedezca a procesos benignos, la realización de la misma impide algunos tipos de vestimenta, lo que puede repercutir de manera negativa, en su calidad de vida.

NORMAS PARA LA REALIZACIÓN DE UN ESTOMA

Las ostomías reciben el nombre del órgano abocado a la piel y llevan el subnombre de la función que se le atribuye. Así, se denomina gastrostomía de alimentación a aquellas ostomías cuya misión es la alimentación del enfermo a través del estómago y gastrostomía de descarga la ostomía con la que se intenta eliminar el contenido gástrico. En ocasiones se añade la calificación de definitiva o temporal.

Independientemente del lugar y finalidad del estoma se pueden establecer una serie de reglas generales para una correcta realización del mismo.

Así, el primer criterio a tener en cuenta es intentar mantener la mayor cantidad posible del órgano o sistema afecto. Por ejemplo, las ostomias de alimentación se deben realizar lo más cerca posible de la cavidad oral tratando de conservar el camino natural de los alimentos. Por el contrario, las ostomias de descarga, o evacuación, se realizarán lo más distales posibles, preservando la mayor cantidad de intestino posible. Esto es así, fundamentalmente, en las ostomías que afectan al aparato digestivo ya que este criterio ayuda al mantenimiento de la función del órgano afecto.

El segundo aspecto es la correcta elección de la zona cutánea donde se colocará el estoma. Se deben evitar, según la constitución del enfermo y el estado de la piel, las áreas con resaltes óseos, pliegues cutáneos o cicatrices previas que podrían dificultar la posterior colocación de las bolsas colectoras. Para adecuar algunos lugares puede ser necesario eliminar una cierta cantidad de piel en el punto de abocamiento para lograr que el diámetro del estoma sea similar al del órgano exteriorizado. En este sentido es importante tener en cuenta que un exceso en la cantidad de piel eliminada puede favorecer la posterior salida por el estoma de otros órganos creándose así hernias, paracolostómicas en el caso de las colostomías, que son de difícil solución cuando se presentan y que en ocasiones obligarán a una actuación quirúrgica posterior.

Otro criterio que se debe tener en cuenta es la vascularización, tanto de la zona del estoma como del órgano que se exterioriza. Debe evitarse, por un lado, la isquemia o congestión del estoma ya que esta circunstancia pueden dar lugar, a medio plazo, a complicaciones como retracción y estenosis de la piel del estoma. Por otro lado, y para evitar la posible necrosis del órgano afecto, se debe intentar que el trayecto, desde éste hasta la piel, sea lo más corto posible asegurando así una buena irrigación y la eliminación de la posibilidad de torsiones, que también podrían provocar la isquemia.

DISPOSITIVOS GENERALES PARA LAS OSTOMÍAS

Una vez realizado el estoma, y si este es de descarga, es necesaria la colocación de un dispositivo que coleccione el material efluente.

Los dispositivos que se utilizan para recoger las emisiones de las ostomías pueden clasificarse en bolsas cerradas o abiertas según dispongan de un orificio para su vaciado periódico, lo que a su vez permite su utilización en varias ocasiones (abiertas), o aquellas que se deben cambiar cuando han recogido estas emisiones (cerradas) (Fig. 1 ,2 y 3).

Asimismo, las bolsas se pueden clasificar según el número de piezas de las que están compuestas. En este sentido existen bolsas con una parte para adherir a la piel, a la que posteriormente se adhiere la bolsa, bolsas de dos o tres piezas, o un solo bloque formado por el dispositivo de adhesión y la bolsa propiamente dicha, bolsas de un sola pieza. (Figura 1 y 2).

Figura 1. Tipos de bolsas

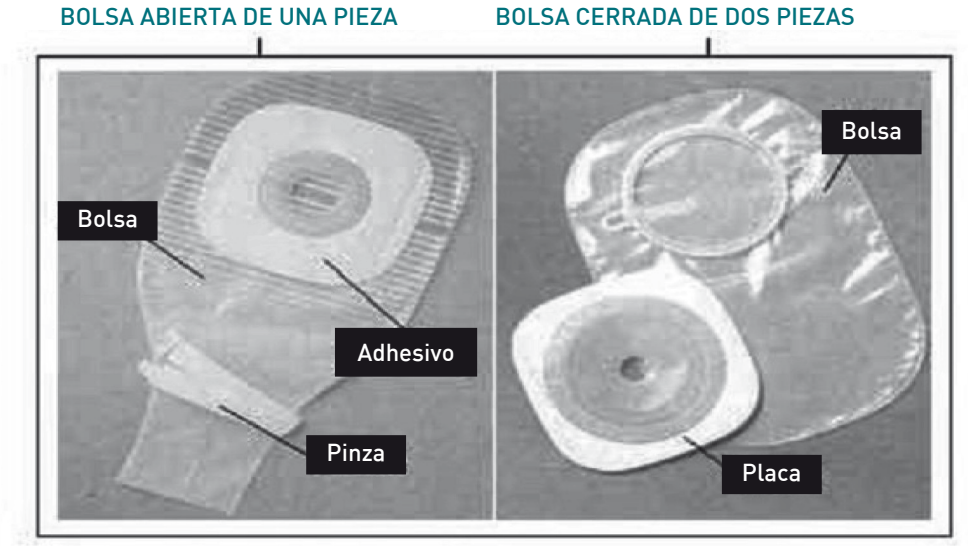
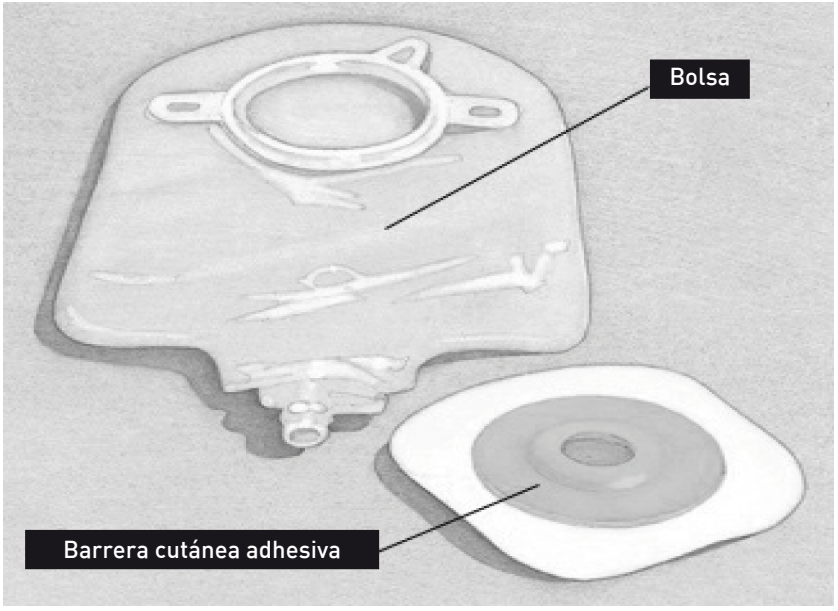


Figura 2. Bolsas cerradas
Figura 3. Bolsas abiertas

Dentro de estos dispositivos abiertos se encuentran las bolsas de urostomía que siempre disponen de una apertura inferior provista de un grifo que permite la evacuación periódica de la orina sin el cambio de la bolsa. (Fig. 4).

Figura 4 . Bolsas de urostomía

Todas las bolsas están constituidas por: un adhesivo ,un filtro, un plástico y cubierta suave, el clipper (cierre) de seguridad, las válvulas de vaciado y anti-reflujo y pinzas para el canal de vaciado.



- El **adhesivo**, o disco, es la parte de la bolsa que la une con la piel. Es una parte importante del dispositivo porque de su constitución depende, en gran medida, la tolerancia a su uso. Los materiales utilizados han evolucionado desde los primeros compuestos de óxido de zinc hasta las actuales resinas sintéticas y resinas mixtas. Estas, forman una estructura que se adhiere a la piel pudiendo encontrarse en la actualidad adhesivos con resinas libres de aros que las conforman y, a la vez, proporcionan la rigidez necesaria. Estos adhesivos tienen la ventaja de una flexibilidad total y una capacidad de sujeción a la piel y de la bolsa al adhesivo, similar a la bolsa con adhesivos con aros.
- Los **filtros** se utilizan, tanto en bolsas abiertas como en bolsas cerradas, y tienen como misión dejar pasar el gas, evitando el aumento de la bolsa, pero evitando el mal olor del mismo. Están constituidos por varias capas de distintos materiales, entre ellos foam de poliuretano y carbono activado, que permiten el paso del gas y ayudan a realizar la retención de los olores.
- El **cuerpo de la bolsa**, propiamente dicho, está compuesto por una membrana de plástico, films de 4 o 5 capas, y una cubierta suave de telas sin tejer que aportan un tacto más suave e impiden la visualización del contenido hasta su evacuación.

- La unión de esta bolsa al adhesivo se realiza a través de un clip de seguridad que asegura la sujeción entre ambas partes de la bolsa. Es importante que esta unión sea lo más estanca posible, para evitar la fuga de olores y gas por la misma, y no por la válvula antes mencionada, y que sea fácil de usar dado que en ocasiones el cambio de bolsa es muy frecuente.

- A estas partes se unen las válvulas de vaciado y anti reflujo y pinzas para el canal de vaciado, en el caso de las bolsas abiertas. Si la bolsa es de urostomía estas pinzas del canal de vaciado se sustituyen por una válvula de vaciado con tapón que permite la evacuación rápida de la orina.

Uno de los aspectos más importantes, después de la realización de la ostomía, es la correcta elección del dispositivo para cubrir la misma. En este sentido los dos criterios fundamentales importantes a tener en cuenta son el tipo de efluente y el estado de la piel periestomal. Así, para heces sólidas, como las producidas en las colostomías, se utilizarán bolsas cerradas mientras en las ileostomías, que producen heces líquidas, es preferible la utilización de bolsas abiertas. Para la orina, de las nefrostomías y urostomías, se utilizarán las bolsas especialmente diseñadas para éstas. En cuanto al estado de la piel periestomal si ésta está en buena situación, sin irritación ni maceración o lesiones postrealización del estoma, es aconsejable la elección de sistemas de una pieza que proporcionan una mayor flexibilidad, por ejemplo los anteriormente mencionados sin anillos, y discreción a la hora de su uso. Sin embargo, si la piel es sensible o muestra lesiones se deben elegir sistemas de dos o tres piezas ya que su menor frecuencia de cambio proporciona mayor protección a la piel lesionada.

Además de estos criterios puede ser necesario tener en cuenta la morfología del estoma. Esta circunstancia no afecta al tipo de bolsa sino a la forma del disco adhesivo que se coloca en la piel. Si el estoma es plano, se ha retraído y hundido en la piel circundante o existen pliegues cutáneos alrededor del estoma es aconsejable la colocación de un disco convexo que proporciona una mayor presión periestomal, con lo que conseguiremos una mejor estanqueidad de la bolsa sobre el estoma. Si a pesar de esto no se consigue la perfecta adhesión del disco a la piel pueden ser necesarias la utilización de resinas moldeables que pueden adaptarse a cualquier tipo de superficie formando una capa uniforme a la que adherir el disco (Fig. 5).

Figura 5. Resina moldeable. Colocación

Por último, no se debe olvidar, una vez realizada la correcta elección del dispositivo siguiendo los criterios antes mencionados, el cuidado del estoma y de la piel periestomal. Por un lado el estoma se debe limpiar cuidadosamente eliminando los restos de heces y secándolo posteriormente. Por otro lado, la piel periestomal no debe ser alterada por medios físicos o químicos. Entre los primeros se debe tener en consideración el limpiado de la piel con una esponja suave y jabón neutro para secar a continuación con una toalla. Asímismo, se debe ser cuidadoso al retirar el adhesivo evitando en lo posible los tirones y, como se mencionó previamente, utilizando dispositivos de varias piezas para pieles sensibles. Desde el punto de vista de la agresión química el mayor daño se produce si el orificio de la placa adhesiva es ancho y no ajusta con el estoma; esta situación conduce a un constante contacto de las heces y orina con la piel y la consecuente maceración, irritación e infección de la misma.

OSTOMÍAS DIGESTIVAS

Las ostomías digestivas constituyen la mayoría de estos procedimientos ya que las enfermedades neoplásicas que afectan al tracto digestivo son de las de mayor frecuencia dentro de la patología tumoral. Asimismo, y junto con las ostomías del tracto urinario, son las que han recibido más atención por parte de la industria e investigadores hasta conseguir los actuales accesorios que contribuyen de manera decisiva a la buena tolerancia de las mismas. En este apartado revisaremos las indicaciones y cuidados de las ostomias digestivas.

Las ostomias digestivas afectan al esófago (esofagostomía), estómago (gastrostomías), yeyuno (yeyunostomía), ileon (ileostomía) e intestino grueso (colostomía). En estas últimas se pueden distinguir, a su vez y dependiendo del lugar de realización, las cecostomías, realizadas en el ciego, y las colostomias, propiamente dichas, realizadas en el resto del intestino grueso.

Las e**sofagostomías** consisten en la sección del esófago y el abocamiento del extremo proximal a la piel. Se realizan para evitar el paso de saliva desde la boca hacia tramos inferiores del tracto digestivo debido a la imposibilidad de progresión de la misma por obstrucción. La etiología suele ser, cáncer de faringe, esófago o del área ORL, aunque podría ser necesaria su realización por patologia benigna, como ingesta de caústicos. Hoy en día es una técnica casi en desuso gracias a la existencia de prótesis, endoprótesis autoexpansibles, que permiten, en casi todos los casos, la solución de la obstrucción y el paso de la saliva hacia el estómago. El cuidado de estos estomas es complicado dado que la saliva sale continuamente y es un potente irritante de la piel cercana. Es preciso colocar una bolsa colectora ajustada a la ostomía para evitar el contacto de la saliva y la piel. Es preferible que estas bolsas sean de vaciado para no tener que retirar la misma frecuentemente.

Las **grastostomías**, a diferencia de la esofagostomía, no implica la interrupción del órgano. Consiste en la realización de un orificio transcutáneo que comunica el interior del estómago con la piel, y que admite la colocación de una sonda, lo que a su vez permite la evacuación del contenido gástrico, denominadas entonces gastrostomías de descarga, o la introducción de alimentación, gastrostomías de alimentación. La primera de ellas se realiza cuando es imposible la eliminación del contenido gástrico de manera menos agresiva, como la colocación de una sonda nasogastrica, si bien, hoy en día, y dada la excelente tolerancia de las gastrostomías, esta situación se debería valorar con el paciente ya que una gastrostomía de descarga puede ser menos molesta que una sonda nasogástrica permanente.

Sin embargo, las gastrostomías mas frecuentes son las de alimentación ya que se utilizan para múltiples enfermedades, normalmente no relacionadas con patología gástrica, y como alternativa a alimentación parenteral. Estas gastrostomías suelen ser definitivas aunque en los últimos años, y gracias a la aparición de las endoprótesis, las que se realizaban por causa de obstrucción del esófago han disminuido en frecuencia. Si es preciso efectuar una gastrostomía de alimentación hoy se prefiere la técnica de la gastrostomía endoscópica percutánea. En ésta, sólo se precisa sedación profunda, en cuanto método anestésico, y se puede utilizar la sala de endoscopia. Tras la realización de una endoscopia rutinaria se practica una punción transcutanea, que comunica el exterior con la cavidad gástrica, pasando a continuación una guía que se extrae con la pinza de endoscopia al retirar el endoscopio. Esta guía servirá posteriormente para introducir una sonda de French que progresará hasta el estómago con los movimientos deglutorios. Una vez fijada la sonda se puede iniciar su utilización a partir de las 24 horas con alimentación liquida al principio y posteriormente con alimentación mas densa, incluidos los preparados nutricionales comercializados. Es aconsejable, asimismo, comenzar con poca cantidad de alimentación evitando en lo posible la administración en bolo y siendo preferible la utilización de bombas de alimentación continua.

Las gastrostomías no presentan tantos problemas para su cuidado como la esofagostomía, dado que no se produce la salida de contenido gástrico; por la manera de realización y por estar taponada tras la utilización. Los enfermos, con un mínimo entrenamiento, pueden realizar vida prácticamente normal, incluida la práctica deportiva. Con el paso del tiempo la piel alrededor de la sonda puede adquirir un aspecto granulomatoso, con sangrado al roce, que puede ser tratado con nitrato de plata. La sonda debe ser limpiada con agua después de cada uso para que no queden restos alimenticios en su interior que al solidificarse formarían un tapón en el interior. Si el paciente logra un largo tiempo de supervivencia puede ser necesario el recambio por deterioro.

La **yeyunostomía** es el abocamiento del yeyuno proximal. Sus indicaciones son infrecuentes ya que se utiliza en enfermos que no pueden alimentarse de manera oral y tampoco son tributarios para la realización de una gastrostomía. Como las ostomías anteriores pueden ser temporales o definitivas y están indicadas en enfermos con neoplasias gástricas, o del esófago distal, en los que no se puede efectuar una gastrostomía dada la invasión del estómago por la neoplasia. En el cuidado de las yeyunostomías es muy importante evitar el contacto de la piel con el contenido intestinal y el alimento, si refluyen, ya que esto puede originar lesiones cutáneas intensas y difíciles de tratar. Hay que tener en cuenta que tanto la bilis como la secreción pancreática son mucho más agresivas que el contenido gástrico. La nutrición para la yeyunostomía debe ser completamente líquida y se precisan mas de cinco horas por cada litro de alimentación. Exige la utilización de bombas de alimentación continua.

La ileostomía es el abocamiento del ileon terminal a la piel. Se practica cuando ha sido preciso realizar una colectomía total y la ileostomía se convierte en el orificio de descarga definitivo. No es frecuente en los enfermos neoplásicos y si en la enfermedad inflamatoria intestinal. Se suele situar en la fosa ilíaca derecha evitando las rugosidades del ombligo y las depresiones naturales del abdomen ya que el producto de la ostomía es muy irritante y si la bolsa colectora no es suficientemente estanca se lesionaría gravemente la piel. Cuando comienza a funcionar se elimina más de un litro diario. Su manejo y cuidado son similares a los de la colostomía siendo la complicación mas frecuente la diarrea, que en ocasiones supera los cuatro litros día. En ocasiones se realiza de forma temporal para proteger las suturas en casos de intervenciones quirúrgicas complejas con colectomía, reconstruyéndose posteriormente.

Las **colostomías** son el abocamiento del colon por alguna de las partes que lo componen. Así, se puede hablar de cecostomías, si se aboca el ciego, transversostomías, colon transverso, y sigmoidostomias, si se aboca el sigma. Salvo la cecostomía, en la que en ocasiones se puede colocar una sonda, el resto de colostomías se realizan dejando en la piel el extremo del colon. Esta técnica se denomina colostomía terminal y se suele utilizar en las amputaciones abdominoperineales por carcinoma de recto. Para las transversostomías se puede utilizar la colostomía sobre varilla.

Que una colostomía sea permanente o temporal depende fundamentalmente del proceso patológico por el que se realizó. Es importante definir esto al realizarla ya que un gran número de colostomías que pretendieron ser temporales se transforman en permanentes en la medida que el cuadro clínico de base no logra resolverse. Si la colostomía va a ser permanente debe ser de tipo terminal (derivar totalmente el tránsito), realizada en un lugar de fácil manejo para el paciente y lo más distal posible ya que las deposiciones serán más formadas. El lugar mas adecuado para este tipo de colostomía es en el cuadrante inferior izquierdo, por debajo del ombligo, a 3-4 cm. lateral a la línea media y transrectal, fijando el peritoneo a la serosa del colon y también el mesocolon a la pared lateral del abdomen, evitando así una serie de complicaciones que analizaremos más adelante. En aquellos pacientes en los que se puede realizar la reconstrucción posterior del tránsito intestinal, ésta debe realizarse a través de una laparotomía y a 8 semanas de efectuada la colostomía, para dar tiempo que se resuelva la inflamación generada por el acto quirúrgico previo.

En otras ocasiones es preferible realizar la denominada colostomía en asa en vez de una colostomía terminal. Este es un procedimiento que permite desviar el tránsito intestinal en forma temporal y sin desviarlo en forma completa. Se usa para proteger anastómosis difíciles de realizar. Su confección es muy sencilla ya que se extrae un asa de colon a la superficie de la piel a través de una apertura en la pared abdominal, a través del músculo recto abdominal. Esta exteriorización se asegura con un vástago de vidrio o plástico en el mesocolon, el que se mantiene por 7-10 días, lo cual permite que la serosa del colon se adhiera a la pared abdominal y que no se retraiga hacia la cavidad peritoneal una vez retirado el vástago. En general estas colostomías se hacen funcionantes al finalizar el cierre de la pared abdominal. Tienen la ventaja sobre otras colostomías que son de fácil cierre, ya que solo se requiere una cirugía local y no una laparotomía formal como lo necesita una colostomía terminal.

Como hemos mencionado previamente, las colostomías también se denominan según la zona del colon donde se efectúan. La cecostomía, abocamiento del ciego, es un procedimiento descompresivo que está destinado a drenar gas y líquido, pero no sirve para material particulado. En general se realiza a través de una sonda tipo Petzer, Malecot o Foley calibre 32 French. La cecostomía es de difícil manejo ya que el contenido ileal es líquido y difícil de controlar en una ostomía plana como generalmente es la cecostomía.

En la actualidad son pocas las indicaciones para realizar una cecostomía y casi todas las causas son de etiología benigna. Así, las perforaciones y traumatismos de la zona cecal son tratados major con resecciones y anastómosis primarias. Si las condiciones locales o generales del paciente no lo permiten, es recomendable efectuar una ileostomía y fístula mucosa con el colon distal a la resección.

Tras la realización de la colostomía, en general, es normal la presencia de un ligero edema en el estoma durante las primeras horas y, excepto si se ha realizado por obstrucción, no produce material efluente hasta las cuarenta y ocho o setenta y dos horas posteriores. Las complicaciones que pueden surgir tras la realización de la misma pueden ser agudas o crónicas. Entre las primeras cabe destacar la necrosis del estoma, producida por un orificio cutáneo estrecho que provoca la isquemia del estoma, y que obliga en la mayoría de los casos a una nueva cirugía, las hemorragias del estoma y la irritación de la piel por contacto con las heces, o con los pegamentos utilizados para unir la bolsa a la piel.

Las complicaciones crónicas suelen originarse en el domicilio del enfermo. Las mas frecuentes son la estenosis y retracción, producidas por abscesos o isquemia crónica del muñón, y las hernias y prolapso intestinal. Sin embargo, las complicaciones que mas preocupan al enfermo son las que tienen que ver con la frecuencia y consistencia de las evacuaciones y el cuidado de la piel ya que estas circunstancias son las que más pueden afectar su calidad de vida. En este sentido, es útil aconsejar al paciente medidas dietéticas que le ayuden a mantener una frecuencia y consistencia de las heces lo mas normal posible aunque pueda ser necesaria la utilización de laxantes o, en caso contrario, de astringentes. En el caso de estreñimiento pertinaz pueden llegar a ser necesarias irrigaciones del colon a través del estoma siendo conveniente que la enseñanza de la técnica la realice un profesional, diplomado en enfermería, especializado en ostomías.

La isquemia y/o necrosis de una ostomía digestiva, tanto si es de una colostomía o de una ileostomía, es una situación grave que ocurre, normalmente, en un espacio temporal muy cercano a la cirugía (primeras 24 horas). Lo común es que se produzca en pacientes con pared abdominal gruesa y/o en ostomías de tipo terminal. En caso de resecciones tumorales del colon sigmoide debe efectuarse, dentro del procedimiento quirúrgico oncológico, la ligadura de la arteria mesentérica inferior en su salida de la aorta, lo que puede ayudar, o provocar, que la colostomía fabricada con colon descendente sea límite en cuanto a irrigación. Por otro lado, y en el caso de las ileostomías, la confección de la misma requiere de un segmento de ileon de aproximadamente 8 cms., conservando su irrigación para extraerlo a través de la pared abdominal y poder evertirlo al exterior. Cuando este segmento se torna isquémico, se reconoce porque cambia de coloración y sus bordes no sangran. Si la necrosis del colon o ileon exteriorizado va mas allá de la aponeurosis, la indicación es efectuar en forma urgente una nueva ostomía, por el riesgo de perforación hacia la cavidad peritoneal.

El prolapso de una colostomía ocurre con mayor frecuencia en las que se realizan en asa y su causa es una confección defectuosa al dejar un orificio aponeurótico demasiado grande y un colon proximal redundante no sin fijado a la pared. En ocasiones el prolapso puede tener compromiso vascular, lo que requiere de reparación inmediata. Los prolapsos que ocurren en ostomías temporales se resuelven al reanudar el tránsito intestinal, en cambio los que se presentan en ostomías permanentes, requieren de corrección quirúrgica local o la fabricación de una nueva ostomía.

Otra de las complicaciones tardías de las ostomías digestivas son las hernias paraostómicas. Ocurren por una apertura de la fascia o aponeurosis demasiado grande o por localizar la ostomía por fuera del músculo recto abdominal y tienen, en general, poca tendencia a complicarse pero son muy molestas para el paciente en la medida que no se logra adecuar bien la bolsa de colostomía. La reparación puede ser local, reparando el orificio herniario colocando una malla alrededor de la colostomía, o simplemente reubicando la colostomía en otro sitio. La hernias alrededor de la ileostomía son raras.

La retracción de la ostomía es una complicación contraria a la herniación. Ocurre por una inadecuada movilización del colon, pared abdominal gruesa, o mesenterios cortos, lo que provoca que la colostomía sea umbilicada. Requiere de cuidados de la piel prolijos o simplemente fabricar una nueva ostomía. Por otro lado, las retracciones de las ileostomía ocurren en forma frecuente y son una de las causas más comunes por las que hay que rehacerla. Se originan por la utilización de un segmento de ileon demasiado corto, por compromiso vascular isquémico del segmento exteriorizado o por aumento excesivo de peso del paciente en el post-operatorio.

La estenosis del orificio de la ostomía es una complicación tardía que puede ocurrir a nivel de la piel o de la aponeurosis del musculo de la pared abdominal. Aparece después de isquemia del segmento exteriorizado, infección local o una apertura en la piel demasiado pequeña. Si la estenosis está a nivel de la piel se puede reparar en forma local, en cambio si está a nivel de la aponeurosis puede repararse localmente o a través de una laparotomía.

De todas las complicaciones de la ostomias quizás la que mas preocupa a los pacientes son las alteraciones de la piel periostomia. Ésta se genera cuando una ostomía ha sido mal confeccionada, en especial una ileostomía, ya que el flujo ileal es corrosivo y puede causar inflamación, infección y dolor en la zona. Muchas de estas complicaciones deben ser anticipadas por el cirujano, realizando la ostomía en un lugar de fácil acceso y visibilidad para el paciente, practicando una ostomía a través del músculo recto abdominal y en un lugar de la piel que permita el uso de aparatos protésicos que pueden ajustarse con facilidad.

Siempre hay que considerar, y tener en cuenta, de manera primordial, que una ostomía, sea temporal o permanente, y como hemos comentado previamente, puede producir trastornos psicológicos en los pacientes, tales como ansiedad, depresión, problemas sexuales y , quizás, aislamiento social que , por otro lado, agravan las alteraciones de la propia enfermedad. Por ello, frecuentemente se requiere de apoyo psicológico o bien de la integración del enfermo en grupos de pacientes ostomizados que les sirven de ayuda. La presencia de una enfermera con experiencia en ostomías es, asimismo, de gran ayuda para estos pacientes.

Para tratar de evitar estas complicaciones psicológicas, y/o físicas, se han establecido una serie de "consejos" o "recomendaciones", que se pueden indicar al paciente ostomizado para minimizar sus problemas. Asi, se puede comentar con el enfermo que:

- Limpie a diario , y suavemente, la piel que rodea el estoma solo con agua tibia (podría ser que note una cantidad pequeña de sangre durante el lavado, lo cual entra dentro de la normalidad).
- Seque el área con golpecitos ligeros o deje que el aire la seque.
- Es posible tomar baños o duchas con la bolsa o sin ésta.
- Aplique barreras, bordes o pastas en la piel para rodear el estoma antes de colocarse la bolsa.
- Vacíe la bolsa , aproximadamente, cuando esté llena en un tercio de su capacidad.
- Cambie la bolsa de la colostomía antes de que haya una fuga, a ser posible no más de una vez por día y no menos de una vez cada tres o cuatro días.
- Irrigue la colostomía según las indicaciones de su médico o enfermera.
- Consulte a una enfermera y/o médico si tiene cualquier pregunta.
- Considere incorporarse a algún grupo de apoyo o asociación de ostomizados.

OSTOMÍAS UROLÓGICAS

Las derivaciones urológicas consisten en el abocamiento de alguno de los órganos del sistema urológico a la piel. Estas derivaciones alteran el recorrido natural de la orina y se pueden clasificar en continentes, no se produce emisión constante de la orina al exterior, e incontinentes, se produce una eliminación al exterior de la orina de manera continua y según se origina en los riñones.

Comenzando por el riñón se pueden establecer las siguientes ostomias urinarias:

- **Nefrostomía**, comunicación directa del riñón con la piel a través de un cateter que atraviesa el parénquima renal.
- **Pielostomía**, derivación de la orina al exterior a través de un cateter insertado directamente en la pelvis renal, sin atravesar el parénquima.
- **Ureterostomía cutáne**a, que consiste en abocar uno o los dos uréteres a la piel, pudiendo haberse abocado, a su vez, un uréter previamente al otro. Dento de estas la ureteroileostomía tipo Bricker es una ureterostomia especial, casi siempre secundaria a cistectomía por carcinoma de vejiga, en la que se derivan los dos uréteres a una neovejiga no continente, realizada con ileon, que posteriormente se ostomiza definitivamente a la piel.
- **Cistostomía**, consiste en la derivación, a través de una sonda, desde la vejiga a la piel con una punción suprapúbica.
- **Uretrostomía**, es una técnica poco utilizada que consiste en derivar el curso de la orina desde la uretra hasta la piel a través de un estoma en periné.
- **Urostomía continente**, que es una técnica similar al Bricker pero en la que el ileon utilizado se ostomiza mediante un mecanismo valvular que impide la salida continua de la orina. Precisa de sondajes intermitentes que vacían el contenido del asa que realiza las funciones de neovejiga.

Otras derivaciones de la orina no se considerarán en este capítulo pues no producen estomas cutáneos. Así, la ureterosigmoidostomía elimina la orina junto a las heces, una vez unidos los uréteres al sigma, y la ureteroileouretrostomia elimina la orina de manera fisiológica por uretra despues de realizada la neovejiga con ileon que, a su vez, se conecta a la uretra y no a la piel.

Las complicaciones del estoma urinario son similares a las que se producen en los estomas digestivos. Así, las complicaciones precoces son la dermatitis periestomal, el edema del estoma, la necrosis, la hemorragia y la dehiscencia. En las complicaciones tardias pueden aparecer también dermatitis, estenosis, retracción y hernias del estoma. La dermatitis, precoz y tardia, aparece como consecuencia de una mala adaptación del dispositivo colector, cambios frecuentes del adhesivo o alergia a la resina. El tratamiento depende de la causa etiológica y así se necesitará recortar el disco adhesivo y hacerlo como "anillo al dedo", cambiar de resina, utilizar resinas moldeables, para evitar rugosidades cutáneas, o elegir un dispositivo colector que no sea preciso cambiar en varios dias. Si la dermatitis es intensa puede ser necesaria la aplicación de pomadas con esteroides y/o antibióticos siendo aconsejable, en este caso, el seguimiento por un dermatólogo.

El edema es una complicación aguda que aparece en el postoperatorio inmediato y que suele ceder con la aplicación de frio local, por ejemplo compresas de suero fisiológico. La necrosis, que como en las ostomías digestivas aparece por un deficiente, estrecho, anillo cutáneo por el que sobresale el estoma, precisa de tratamiento quirúrgico en función de su intensidad variando desde la resección simple de la zona necrótica, en casos leves, a la reintervención, en los mas graves. La hemorragia del estoma ocurre en el postoperatorio inmediato y puede requerir intervención quirúrgica, también dependiendo de la causa y gravedad de la misma. Si la hemorragia es tardía suele aparecer por lesión irritativa del estoma y suele ceder con frio local.

La retracción se produce a medio-largo plazo y suele ser consecuencia de un exceso de tensión del asa ileal por pobre movilización de la misma y escasa longuitud. En ocasiones se debe a aumento de peso del paciente. Si la retracción es ligera puede intentar solucionarse con discos adhesivos especiales, discos convexos, pero si es intensa es preciso recurrir a la cirugía. La otra complicación tardía mas frecuente es la aparición de hernias por el estoma. Se producen por un fallo en la pared abdominal y varían en intensidad. Es una complicación inevitable en algunos enfermos con orificios amplios y debilidad dela faja abdominal. Es recomendable, cuando se aprecia la posibilidad de hernia, tomar medidas preventivas como el uso de una faja, evitar los esfuerzos y la ganancia de peso y vigilar la progresión del tamaño de la hernia.

En este sentido cobran especial relevancia los cuidados de las urostomías practicados tras la realización de la misma. Si la urostomía se ha practicado mediante cateter, caso de las nefrostomías y pielostomías, es preciso atender a la fijación del cateter a la piel, a la permeabilidad del mismo y al estado de la zona de punción. Es importante, asimismo, educar al paciente en el cuidado de su ostomía y comprobar que el adiestramiento ha sido correcto. Es preciso mostrar la importancia de la higiene, con lavado de manos y desinfección del estoma, despues del manejo del mismo, así como los cuidados a realizar despues de la cura o utilización. En el caso de las urostomías cutáneas, Bricker y ureterostomía cutánea, es preciso comprobar no solo el grado de funcionamiento sino también la morfología del estoma, comprobando su tamaño, adherencia a la piel periestomal, posibles lesiones cutáneas, etc. .Es importante elegir un colector que no requiera retiradas frecuentes ya que la orina fluye continuamente, es preciso realizar varias evacuaciones diarias de la bolsa lo que la hace mas proclive a posibilidades de cambio. Es aconsejable utilizar bolsas de varias piezas que permiten su recambio sin retirar el disco, lo que disminuye el daño a la piel periestomal. Por último, las urostomías continentes, como se ha mencionado al principio, exigen un autosondaje periódico de la neovejiga a través del pequeño estoma y con una frecuencia de 5-6 veces al día. Es importante educar al enfermo en la técnica del sondaje para que no lesione el estoma siendo útil el uso de sondas de baja fricción.

Como en el caso de las colostomías se pueden establecer algunos consejos generales para los enfermos urostomizados

- Limpie cada dia suavemente la piel que rodea el estoma con agua tibia solamente (podría ser que note una cantidad pequeña de sangre durante el lavado, lo cual entra dentro de la normalidad).
- Seque el área con golpecitos ligeros o deje que el aire la seque.
- Es posible tomar baños o duchas con la bolsa o sin ésta.
- Aplíquese barreras, bordes o pastas en la piel para rodear el estoma antes de colocarse la bolsa.
- Vacíe la bolsa cuando la tercera parte esté llena.

- Cambie la bolsa de urostomía cada tres a siete días.
- Consulte a su enfermera especialista en ostomías si tiene cualquier pregunta.
- Puede ser conveniente el considerar incorporarse a algún grupo de apoyo o asociación de urostomizados.

OSTOMÍAS DEL AREA O.R.L.

El tercer grupo mas frecuente de ostomias son las que se realizan en el área ORL. La ostomía, denominada traqueotomía, que significa, literalmente, abrir la tráquea, se realiza cuando la laringe se obstruye y no permite el paso del aire o es incapaz de impedir que los alimentos no entren en los pulmones. Así, es preciso comunicar la tráquea con el exterior para respirar o alimentarse. En ocasiones es preciso realizar la traqueotomía por obstrucciones en faringe o, mucho menos frecuentemente, en la cavidad oral. Las etiologías que pueden conducir a la necesidad de realizar esta ostomía varian desde las malformaciones a infecciones del área buco-faringea. Hoy en día, sin embargo, la mayoría de ellas se realizan tras una laringuectomía total, o radical, por cáncer de laringe. En este último caso, el abocamiento de la tráquea a la piel se realiza directamente. Esta ostomía no cumple funciones de evacuación o de alimentación, como algunas de las que hemos descrito previamente, siendo su misión principal la de mantener abierta la via aérea y permitir la respiración. Este hecho conlleva a la necesidad de una apertura permanente del estoma, que de por si tiende a la deformidad o cierre espontáneo, lo que obliga, a su vez, a la utilización de instrumentos que mantengan la apertura del estoma , cánulas. Éstas, se diseñan para adaptarse al estoma y a las paredes de la tráquea y se construyen con materiales de tolerancia óptima, fácilmente limpiables y que no irriten. Así, se pueden encontrar cánulas de plata o con plásticos biocompatibles como teflón o silicona. Habitualmente se distinguen tres tipos de cánulas: de traqueotomía estandar, para traquotomías transitorias, de traqueotomía fenestrada, con un orificio en la parte convexa para permitir el paso del aire a la laringe y la cánula de laringuectomía, mas corta y ancha que las anteriores. Algunas cánulas, denominadas fonatorias, llevan una membrana en el extremo exterior a modo de laringe, lo que permite la fonación sin tapar el estoma.

Los cuidados de la traqueotomía se realizan, como en otros casos, de manera inmediata a la cirugía, habitualmente por personal especializado, y posteriormente por el propio enfermo, que ha debido ser convenientemente entrenado. En los primeros días el cuidado se basa en el correcto tratamiento de la herida quirúrgica tratando de evitar complicaciones frecuentes como infecciones o sequedad del moco, que se adhiere a las paredes del estoma, dificultando de esta manera eliminación. Como se ha comentado previamente, el estoma tiende, de manera natural, al estrechamiento; esto complica y hace doloroso el momento del cambio de cánula siendo imprescindible adiestrar al enfermo para que reconozca esta situación y acuda a su médico o D.U.E. en busca de la solución, que consiste en la mayoría de los casos en la dilatación del orificio de manera progresiva con la introducción de cánulas de mayor calibre. Asimismo, es aconsejable mantener un ambiente de humedad ya que al carecer del filtro nasal el aire llega seco a la tráquea produciendo una mayor dificultad para la eliminación del moco. Cuando el enfermo se ha habituado a la cánula no precisa para su cuidado de personal especializado realizando por si mismo el cambio de cánula y el propio cuidado del estoma, que como otros sólo precisa de higiene y limpieza evitando, a diferencia de otras ostomías la acumulación de moco en los alrededores de la cánula y en el interior de la misma.

Como en los casos anteriores se han establecido una serie de consejos generales, como los de la Sociedad Americana del Cancer, para los pacientes traqueostomizados como son:

- Utilice lápiz y papel para comunicarse o "hablar" con los demás.
- Limpie diariamente el tubo de la traqueotomía al menos una vez y como haya sido indicado por su enfermera o doctor.
- Lleve a cabo el procedimiento de succión según se requiera o de acuerdo con las indicaciones del médico o la enfermera.
- Lave sus manos antes y después de manejar la traqueotomía para intentar evitar infecciones.
- Tenga cuidado de que no entre agua en la traqueotomía mientras se baña. Puede utilizase un babero con el lado plástico hacia afuera para evitar que entre agua y le permita respirar durante la ducha . También se pueden adquirir cubiertas especiales protectoras.
- Evite ir a nadar y manténgase con mucho cuidado alrededor de lugares acuáticos (playa, lagos, etc.). Estar alrededor de agua que pueda llegar al cuello será un riesgo para usted porque el agua se introduciría a sus pulmones.
- Use una bufanda o camisa de tela delgada (como una de algodón) que cubra la abertura pero que permita el paso del aire. Esto ayuda a proteger el estoma del polvo y de fibras sueltas.
- Solicite ver a un terapeuta respiratorio, enfermera de ostomía o terapeuta del habla si necesita más información.

CONCLUSIONES

La realización de una ostomía siempre constituye un momento de incertidumbre y desasosiego para el enfermo que, en la mayoría de los casos, interpreta la situación como un posible final de su vida o un cambio importante en la calidad de la misma, sobre todo en los enfermos oncológicos que ya tienen sobre si la carga del diagnóstico y de lo que esto significa en nuestra sociedad. Es importante que el médico advierta esta situación para apoyar intensamente al enfermo y su familia. En este sentido es fundamental la comunicación, transferencia, mediante la cual podremos resolver al enfermo todas aquellas dudas que surjan sobre el pronóstico, futuros tratamientos, complicaciones o evolución de su enfermedad a partir de la realización de la ostomía. Los avances actuales, fruto del trabajo del personal sanitario dedicado a estos enfermos, fundamentalmente diplomados en enfermería, y de las industrias dedicadas a la elaboración de productos para estos enfermos, hacen que el enfermo pueda enfrentarse, con mayor facilidad, a la realización de estas intervenciones.

BIBLIOGRAFÍA

Dada la conveniencia de aportar una visión global sobre el tema recomendamos, para la búsqueda de información mas precisa sobre los productos existentes y el cuidado de los estomas, la consulta de páginas web que tratan ampliamente tanto los aspectos técnicos como la problemática desde el punto de vista del paciente. Entre ellas se pueden mencionar:

- http://www.cancer.org/espanol/servicios/cuidadoresdelasalud/fragmentado/la-atencion-del-paciente-con-cancer-en-el-hogar-una-guia-para-los-pacientes-y-sus-familias-care-at-home-stomas-or-ostomies.
- http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1142427572219&language=es&pagename=HospitalRamonCajal%2FPage%2FHRYC_contenido Final.
- http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/patientinstructions/000204.htm
- http://www.estomaterapia.com/
- http://www.convatec.com
- http://www.coloplast.es.
- http://www.hollister.com/

1. MARCOS LOZANO Rosa, MEDINA ANTORANZ Mª Luisa. (S. de Cirugía Genera. H. C. De la Defensa. Gomez Ulla). Cuidados pre y postoperatorios del paciente ostomizado. Aspectos psicológicos. Jornadas de Enfermería: ATENCIÓN INTEGRAL INTEGRAL AL OSTOMIZADO. (Ponencias). Madrid. 20 de Febrero de 1.997.
2. RODRIGUEZ ALVAREZ DE LA MARINA J., MATEO MARTINEZ A. Cuidados en el enfermo neoplásico con ostomías.. En Gonzalez Baron M, Ordoñez A., Feliu J., Zamora P., Espinosa E. Eds. Tratado de Medicina Paliativa y Tratamiento de Soporte en el Enfermo con Cáncer. Madrid, Editorial Médica Panamericana, 1.996; 987-1001.
3. BRECKMAN B. "Enfermería del estoma". Ed. Interamericana. Madrid 1.983.
4. GARCIA MORATO J.M. Derivaciones urinarias - Cuidados de Enfermería. Editores Médicos S.A.. 1994: 9-29; 35-63.

NUTRICIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER

Dr. Juan Antonio Virizuela Echaburu
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Dra. Paula Jiménez Fonseca
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

Dr. Alberto Carmona Bayonas
Director Medico. Servicio de Oncología Médica
Hospital J.M. Morales Meseguer. Murcia

El estado nutricional y la dieta juegan un papel fundamental en todo el proceso del cáncer desde la prevención hasta la fase final de la enfermedad. Así, una adecuada alimentación ayudaría a prevenir el 35% de todos los cánceres, proporción equiparable al porcentaje de tumores que se evitarían abandonando el tabaco. Por su parte, la pérdida de peso involuntaria y la desnutrición son muy frecuentes durante el cáncer especialmente en fases avanzadas y en tumores localizados en páncreas, estómago, esófago o cabeza y cuello asociándose con el 20% de las muertes en estos pacientes.[1,2] Esta pérdida de peso conlleva una peor tolerancia a los tratamientos del cáncer, una reducción de la calidad de vida y de las expectativas de supervivencia. Su causa es el síndrome de anorexia-caquexia asociado al cáncer (SACC), estado en el que existe un metabolismo basal aumentado de forma persistente que no se compensa con una ingesta calórica-proteica adecuada y que provoca deterioro funcional y sufrimiento psicológico.[1]

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA DEL SACC

El SACC se define como un complejo síndrome metabólico, asociado a una enfermedad subyacente, en este caso el cáncer, caracterizado por la pérdida de peso y de masa muscular, con o sin pérdida de masa grasa, frecuentemente asociado a anorexia, procesos inflamatorios, resistencia a la insulina y a un aumento del recambio proteico tisular.[1]

La prevalencia global oscila entre el 40% en el diagnóstico de cáncer y el 70-80% en fases avanzadas de la enfermedad. La prevalencia de SACC según el origen tumoral primario es: 83-85% en neoplasias pancreáticas y gástricas; 54-60% en neoplasias de pulmón, próstata y colon; 48-32% en neoplasias de mama, sarcomas, linfomas y leucemias.[1] La supervivencia de los enfermos que presentan SACC en neoplasias de estómago, páncreas, próstata, colon y mama es significativamente inferior a la observada en aquellos pacientes que no la presentan.[1] La asociación de radioterapia y quimioterapia en tumores de esófago, ápex pulmonar o cabeza y cuello se relaciona con un alto riesgo de SACC, debido a la frecuente asociación de trastornos deglutorios y de la mucositis causada por dichos tratamientos.

FISIOPATOLOGÍA DEL SACC[1]

El SACC es un estado de metabolismo basal aumentado de forma persistente que no se compensa con el aumento de la ingesta calórico-proteica. Su fisiopatología comprende una serie de complejos mecanismos metabólicos vinculados directamente con la relación tumor-huésped,

asociados o no a factores estructurales o funcionales digestivos que favorecen su establecimiento o consolidación (**figura 1**). Es importante conocer su fisiopatología para entender la repercusión clínica y el abordaje terapéutico del síndrome.

Entre los factores digestivos que pueden contribuir significativamente a la aparición del SACC destacan: disgeusia, náuseas, disfagia, odinofagia, mucositis, estreñimiento, malabsorción y obstrucción intestinal.

Los mecanismos dependientes de la relación huésped-tumor, responsables de los cambios metabólicos y endocrinológicos del SACC, comprenden factores tumorales y humorales. Entre los factores tumorales, generados o modificados por el propio tumor, destaca el factor inductor de la proteólisis (PIF) y el factor de movilización lipídica (LMF).

Los mediadores humorales del SACC generan una respuesta biológica del huésped a la presencia del tumor, entre ellos destacan:

• las citoquinas que actúan reduciendo la lipogénesis y activando la lipolisis y movilización de triglicéridos: factor de necrosis tumoral α (TNF-α), interleuquina 1 (IL-1), interleuquina 6 (IL-6), interferón gamma (IFN-γ);
• los neuropéptidos implicados en la anorexia: neuropéptido Y (disminuido, ↓), serotonina (aumentada, ↑), melanocortinas (↑)
• las hormonas que favorecen el balance catabólico: insulina(↓), glucagon (↑), leptina (↑).

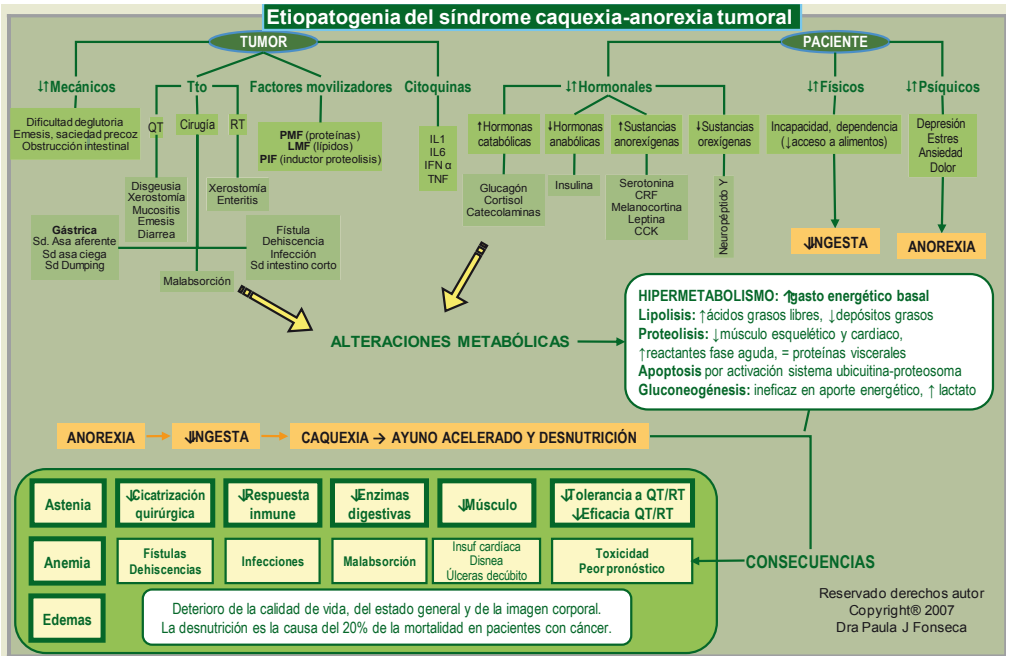
Las diferentes citoquinas (TNF-α, IL-1, Il-6, IFN-γ) intervienen como mediadores humorales de la anorexia a nivel hipotalámico, no solo a través de su interacción con neuropéptidos y hormonas, si no también mediante la inducción de cambios en la actividad de los canales iónicos neuronales hipotalámicos.
Las consecuencias metabólicas y endocrinológicas del SACC se pueden resumir en: intolerancia a la glucosa, aumento de la gluconeogénesis hepática, aumento del recambio de glucosa, disminución de captación muscular de glucosa, hiperlipemia, aumento de la lipólisis, aumento del recambio proteico, aumento de la proteolisis, degradación proteica muscular, resistencia a la insulina, aumento de hormonas contra-reguladoras (catecolaminas, cortisol, glucagon) y liberación de factores inflamatorios de respuesta rápida.

El SACC tiene consecuencia también psicosociales con un impacto directo en la autoimagen, la autoestima, la relación social, la vida de pareja y la sexualidad. Además, la anorexia, junto con la astenia, el dolor, el deterioro funcional y de la imagen corporal son los síntomas más amenazantes y que más preocupan a los enfermos de cáncer en el final de vida.

DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN DEL SACC

Para el diagnóstico de SACC, hay que constatar una pérdida del 5% del peso en 12 meses o un índice de masa corporal (IMC, peso en kg dividido por la talla al cuadrado en metros) < 20 kg/m2, en presencia de una enfermedad crónica conocida, y al menos tres de los siguientes factores conocidos como criterios de Evans[3]: pérdida de masa muscular, astenia, anorexia, pérdida de grasa corporal, alteración de parámetros analíticos (albúmina < 3.2 g/dl o incremento de parámetros inflamatorios como la IL-6 > 4.0 pg/ml o la proteína C reactiva > 5.0 mg/l).

Figura 1: Etiopatogenia del SACC



La valoración y seguimiento del riesgo nutricional se puede establecer mediante: valores antropométricos, determinaciones biológicas (proteínas plasmáticas, excreción de creatinina o 3-metil-histidina), composición corporal (impedancia bioeléctrica corporal), índices nutricionales (combinan valores antropométricos y biológicos) e instrumentos validados de valoración. Además de todos los anteriores, un examen físico completo y una historia clínica y entrevista con el paciente son necesarios para conocer qué le está dificultando la ingesta y sus preferencias alimenticias para poder establecer un tratamiento eficiente.

Los valores antropométricos más utilizados son la reducción de peso y el IMC. Una reducción de peso superior al 10% en los últimos 6 meses o del 5% en menos de un mes y un IMC < 20 kg/m2 se consideran criterio de desnutrición.

La albúmina, la prealbúmina, la transferrina y la proteína C reactiva son proteínas plasmáticas circulantes que pueden aportar una valiosa información sobre el estado nutricional. Un valor de albúmina < 3.2 gr/dl es indicador de depleción proteica y de riesgo de desnutrición. La pre-albúmina es mucho más sensible que la albúmina en la monitorización de los cambios nutricionales, debido a su vida media corta, 2 días en comparación con 18 de la albúmina. La pre-albúmina < 10 mg/dl es indicador de desnutrición. La reducción del valor de transferrina, proteína plasmática transportadora de hierro por debajo de 100 mg/dl, es indicador de desnutrición severa. El aumento de la excreción de creatinina, del índice creatinina/altura y de la excreción de 3- metil-histidina son indicadores de pérdida de masa muscular.

En la práctica clínica diaria la reducción de la albúmina o prealbúmina y el aumento de la proteína C reactiva, marcadores de depleción proteica y de respuesta inflamatoria, conjuntamente con la sintomatología y los valores antropométricos conforman el diagnóstico básico de SACC.

Recientes estudios[4-6] avalan el valor de la determinación de la composición corporal (agua, masa grasa [MG] y masa libre de grasa [MLG]) en el diagnóstico del SACC y de la sarcopenia. La impedancia bioeléctrica corporal (IBC) es el método más utilizado para medir la composición corporal debido a su bajo coste y fácil utilización. El índice de MLG (MLG/altura2) medio en adultos es 18.9 kg/m2 en hombres y 15.4 kg/m2 en mujeres. En el SACC existe una clara reducción del índice MLG asociado o no a pérdida de MG. Una franca reducción de la MLG se asocia a una reducción de la supervivencia en cáncer avanzado. El diagnóstico diferencial entre la sarcopenia y el SACC se basa en que en la sarcopenia se pierde MLG pero frecuentemente aumenta la MG (obesidad sarcopénica, frecuente en el anciano). Diversas investigaciones destacan la importancia de composición corporal como factor predictivo de toxicidad por quimioterapia y de supervivencia. Así, Prado y col[5] demostraron que un 25% de las enfermas de cáncer de mama presentaban sarcopenia y en ellas la toxicidad provocada por capecitabina fue significativamente superior, 50% frente a 20%.

Los índices nutricionales y los instrumentos validados de valoración frecuentemente combinan datos sintomáticos, antropométricos y biológicos.

El Malnutrition Screening Tool (MST)[1] y la valoración global subjetiva generada por el paciente (VGS-GP)[1] son instrumentos validados de gran utilidad en el diagnóstico de riesgo nutricional y del SACC. El MST es un cuestionario de cribado sencillo y rápido (**figura 2**). Comparado con la VSG-GP, el MST tiene una sensibilidad similar y una especificidad ligeramente inferior (86%). Una puntuación en el MST ≥ 2 detecta riesgo de malnutrición, si se considera ne cesario se puede completar con una valoración nutricional más amplia como la escala VGS-GP de la cual solo es necesario recoger los parámetro que se tienen en cuenta en el computo global para el cálculo del estado nutricional (**figura 3**).

Figura 2: Cuestionario MST (Malnutrition Screening Tool)

		Puntos
¿Ha perdido peso recientemente de forma involuntaria?	No	0
	No estoy seguro	2
	Si he perdido peso	
	De 1 a 5 kg	1
	De 6 a 10 kg	2
	De 11 a 15 kg	3
	Más de 15 kg	4
	No sé cuanto	2
¿Come mal por la disminución del apetito?	No	0
	Si	1
Total de puntos: Si la puntuación es superior a 2 existe riesgo de desnutrición		

Figura 3: Cuestionario VSG-GP (Valoración subjetiva global generada por el paciente)

	Grupo de riesgo		
	A: Bajo	**B: Medio**	**C: Alto**
Peso*	<5%	5-10%	>10%
Alimentación	Normal	Deterioro moderado	Deterioro grave
Impedimento en la ingesta	No	Moderado	Severo
Deterioro de la actividad	No	Moderado	Severo
Edad	< 65 años	> 65 años	> 65 años
Úlceras de presión	No	No	Si
Fiebre / Corticosteroides	No	Moderada	Elevada
Tratamiento antineoplásico	Bajo riesgo	Moderado riesgo	Alto riesgo
Pérdida adiposa	No	Moderada	Severa
Pérdida muscular	No	Moderada	Severa
Edemas / Ascitis	No	Moderada	Severa
Albúmina* Prealbúmina*	> 3,5 > 18	3-3,5 15-18	< 3 < 15

El paciente se incluirá en la categoría de riesgo nutricional (A. bajo, B: medio o C. alto) en la que se incluyan más valores sobre un total de 12. La pérdida de peso, albúmina o prealbúmina tienen un valor especial (*), por lo que si alguno se sitúa en la categoría C se clasificará como alto riesgo nutricional independientemente del resto de parámetros.

Se han desarrollado también diferentes escalas clínicas de identificación y clasificación de intensidad del SACC. El "Functional Assessment of Anorexia and Cachexia Therapy" (A/CS-12) es una modificación del "Functional Assessment of Anorexia-Caquexia Therapy-General" (FAACT) ampliamente validado y utilizado en ensayos clínicos por su alta sensibilidad en los cambios del apetito.

El SCRINIO Working Group y el European Palliative Care Research Collaborative, basándose en el consenso de expertos y en métodos cualitativos, (estudio Delphi), han propuesto una clasificación evolutiva del SACC[7]: pre-caquexia, caquexia y caquexia refractaria que referiremos más adelante para referir el mejor abordaje según el momento (figura 4).

RECOMENDACIONES NUTRICIONALES Y ABORDAJE DEL SACC SEGÚN LA FASE

La intervención nutricional debe comenzar tan pronto como sea posible y tiene que formar parte del manejo integral del paciente con cáncer. La dieta deberá ser balanceada, con cantidades adecuadas, y personalizada, adaptándola al contexto de la enfermedad, tipo de tumor, estadio, tratamiento y al paciente, estado general, situación de su tracto digestivo, toxicidad de los tratamientos y entorno sociofamiliar.

Las personas sanas y supervivientes del cáncer deben consumir alimentos saludables para prevenir el cáncer o evitar su recaída, es decir, alimentos con propiedades antitumorales como los que se recogen a continuación. Así mismo, según la fase del SACC[7], pre-caquexia, caquexia y caquexia refractaria, los objetivos y prioridades varían como se describe debajo.

Recomendaciones nutricionales para prevenir el cáncer y para el superviviente de un cáncer[8-10]
Para cuidar la salud y prevenir el cáncer, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda incluir "cinco raciones de frutas, verduras u hortalizas variadas al día" que se deben cocinar de forma sencilla, a la plancha, al vapor, cocidos, al horno, al microondas o comerlos crudos. Las frutas, hortalizas y verduras que han mostrado mayor efecto antitumoral y que, por tanto, es aconsejable consumir con una frecuencia diaria/semanal son: coles, ajo, cebolla, apio y berro, verdura de hoja verde, verduras de color rojizo como tomate, calabaza, zanahoria, remolacha y pimiento rojo, cítricos, frutos rojizos y frutas silvestres como cereza, melocotón, albaricoque, sandia, uva y ciruela roja y setas como kawaratake, maitake, shiitake y reishi.

Otros alimentos básicos para prevenir el cáncer o su recurrencia son: pan y cereales integrales, legumbres, pescado azul y aceite de oliva. Como plantas medicinales o especias con propiedades antitumorales contrastadas destacan la cúrcuma, las semillas de sésamo y lino, el rooibos y la uña de gato.

Por el contrario, los alimentos que por su composición rica en grasas y azúcares y pobre en nutrientes, deben consumirse esporádicamente y en pequeñas cantidades son:

- los alimentos en conserva, envasados, ahumados o en salazón que favorecen sobre todo el cáncer de estómago, esófago y cabeza y cuello
- los alimentos hipercalóricos con alto contenido en grasas saturadas de origen animal que no deben superar el 10% del total de grasas consumidas cada día. Estas abundan en el beicon, panceta, mollejas, codillos, manos, embutidos, manteca, en patés y también, aunque menos, en la carne roja y queso curado. Conviene sustituirlos por pescados azules, carnes magras o de caza o jamón ibérico ya que aquellos junto con la obesidad y la reducción del ejercicio físico influyen en la aparición de cánceres hormonodependientes como el de mama, próstata y útero y también de cáncer colorrectal, de riñón, vía biliar
- las bebidas gaseosas, azúcares refinados, bollería, pasteles, pastas, confituras y demás productos de repostería, dado que contienen altas concentraciones de azúcares y de grasas, y escaso aporte de nutrientes.

Fase de precaquexia (figura 4)
Lo prioritario en esta fase es el control de los factores de riesgo y el diagnóstico precoz de SACC y desnutrición. Para ello, se deben tratar precozmente los síntomas del tumor o tratamiento asociados con dificultad para la ingesta oral como vómitos, diarrea, mucositis, disgeusia, xerosis y anorexia y adaptar la dieta a las necesidades concretas de cada paciente.

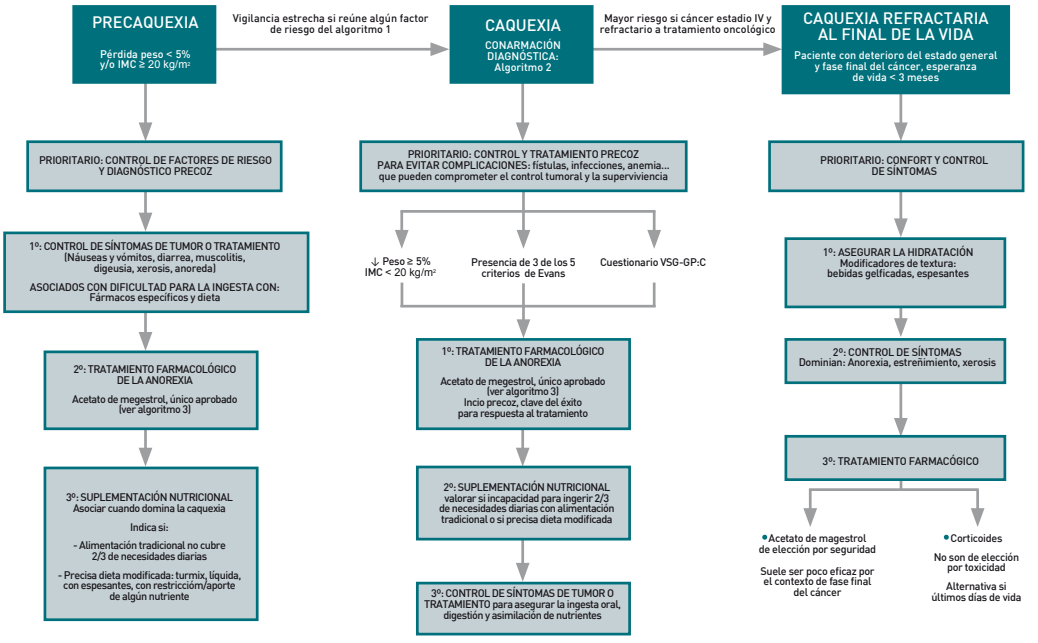
- **Dieta**[8]
  Si domina la falta de apetito, además de las medidas farmacológicas expuestas en el apartado 5.3., se puede ofrecer al paciente una modificación de su estilo de vida y hábitos alimenticios. Así, el ejercicio físico, un simple paseo de 20 minutos, ayuda a potenciar la masa muscular, es el mejor estimulante del apetito y logra un efecto relajante que favorece la ingesta. También se estimula el apetito bebiendo pequeñas cantidades de caldo, zumo ligeramente ácido o una infusión de artemisa o cardo santo, plantas medicinales con propiedades orexígenas.

Se debe intentar realizar unas cinco comidas al día y potenciar los alimentos energéticos en el desayuno como cereales integrales, avena, germen de trigo, pan o galletas combinados con lácteos; tomar un bocadillo, un zumo o una pieza de fruta a media mañana y media tarde y una pequeña ingesta, por ejemplo de un vaso de leche con galletas al acostarte. Para mejorar la ingesta, es adecuado comer sentado en la mesa, en un ambiente agradable y tranquilo, si es posible acompañado e intentar dedicar al menos 20 minutos a cada comida cuidando la presentación, textura y variedad de cada plato, dando preferencia a las apetencias del paciente y sirviéndole pequeñas cantidades para que pueda terminarlo sin inconvenientes.

Son ricos en nutrientes y un buen apoyo para recuperar peso, energía y vitalidad los siguientes alimentos: semillas de sésamo, avena, germen de trigo y otros germinales como semillas de alfalfa, cebada y brócoli; levadura de cerveza, polen, aceitunas, papaya, piña, ruibardo y los condimentos como las hierbas aromáticas, ajo y cebolla. La mejor fuente de aporte proteico en pacientes oncológicos desnutridos son el huevo, carne magra, pescado blanco (el azul a pesar de ser más saludable es de digestión más pesada), quesos blandos y el jamón ibérico.

Si el paciente tiene saciedad precoz que le dificulta la ingesta, la toma de zumos de varias frutas o purés de varias verduras cocinados con nata o leche puede asegurar que en poca cantidad ingiera suficiente aporte. Así mismo, los frutos secos y el chocolate negro son alimentos calóricos ricos en sales y minerales.

Figura 4: Abordaje del SACC según la fase evolutiva: pre-caquexia, caquexia y caquexia refractaria



Suplementación nutricional (figura 5)[8]

La suplementación nutricional están indicada cuando la alimentación tradicional no cubre al menos 2/3 de las necesidades diarias y cuando el paciente precisa una dieta modificada o con restricción/aporte de algún nutriente. Un aporte nutricional diario adecuado debe incluir unas 30 kcalorías/kg/día y 1 g proteínas/kg peso/día. Los pacientes cuya alimentación esté limitada, alterada o sea deficiente pueden complementarla con suplementos nutricionales comerciales. En pacientes con cáncer se prefieren los hipercalóricos (≥ 1.5 kcal/ml) e hiperproteicos (≥ 18% de valor energético en forma de proteínas o ≥ 4 g de proteínas/100 ml), enriquecidos en ácido eicosaminopentoico (EPA), los de sabor intenso y ácido por ser los más apetecibles o los de vainilla, chocolate o café por ser los que mejor se combinan con otros alimentos. Estos suplementos comerciales no deben sustituir a las comidas principales, sino que deben ser un complemento pautado como si fuese un batido, a media mañana, a media tarde y si se tolera, antes de acostarse, preferiblemente tomado en varias dosis.

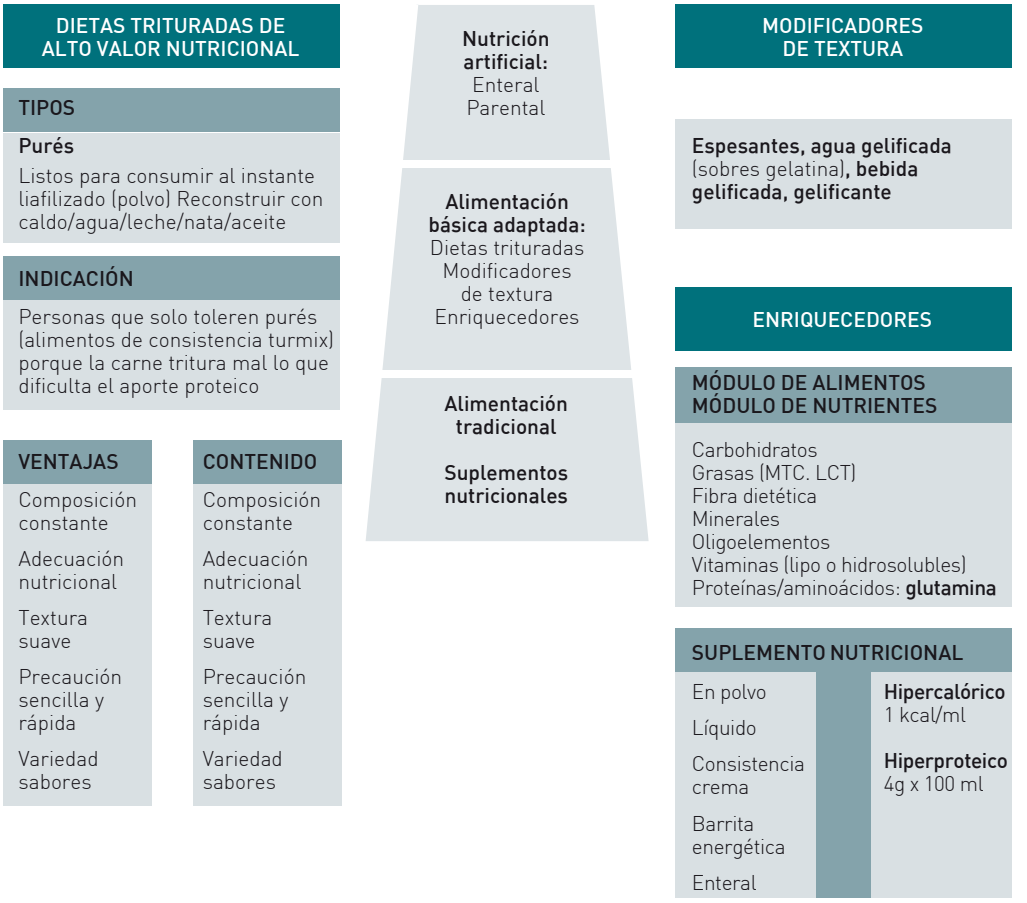
La alimentación básica adaptada es aquella modificada para lograr placer al comer y facilitar la preparación en personas con dificultades para ingerir una dieta equilibrada. El aspecto de los platos es similar a los elaborados en casa con texturas sencillas y agradables, rápidos de preparar y seguros microbiológicamente. Puede basarse en: dietas trituradas, modificadores de textura o enriquecedores (figura 5).

Las dietas trituradas de alto valor energético se presentan como purés listos para consumir o instant liofilizados (polvo) que se reconstituyen con caldo/agua/leche/ nata/aceite y tienen sabor a distintos platos como pollo, ternera, pescado, verdura, huevo, papilla de cereales y frutas, o como postres de frutas en forma de compota instantánea que se reconstruyen con agua o zumo. Están indicados en pacientes que tienen dificultad para la masticación o deglución.

Los modificadores de textura incluyen: espesantes, agua gelificada y gelificantes. Los espesantes aportan también nutrientes y espesan purés o líquidos hasta obtener una consistencia adecuada y una textura tipo pudin sin afectar al sabor. Están indicados en pacientes con disfagia para líquidos, que suele ser debido a cánceres de cabeza y cuello y esófago. El agua gelificada es una bebida saborizada, con textura gel que hidrata, ayuda a ingerir otros alimentos, a la toma de fármacos y alivia la sensación de sequedad de boca.

Los enriquecedores son los módulos de nutrientes o alimentos que añadidos a la alimentación tradicional permiten mejorar sus características nutricionales aumentando el aporte de distintos macro o micronutrientes según las necesidades. Los módulos de nutrientes comercializados incluyen los carbohidratos, indicados en pacientes con insuficiencia renal; las grasas (triglicéridos de cadena media, MCT), en pacientes con insuficiencia pancreática y las proteínas, en pacientes con SACC o situaciones de estrés metabólico. El módulo más usado en pacientes con cáncer es la glutamina para la prevención o tratamiento de la mucositis, los módulos de fibra como tratamiento del estreñimiento o la fibra soluble en la enteritis. Los módulos de alimentos como leche en polvo, nata, queso, huevo duro picado, picatostes de pan duro, tacos de jamón serrano, frutos secos, mantequilla, harina de avena y/o aceite enriquecen las comidas aumentando el aporte calórico.

Figura 5: Tipos de alimentaciones en pacientes desnutridos: tradicional suplementada, básica adaptada y artificial



La alimentación artificial, parenteral y enteral, está indicada en pacientes con una esperanza de vida no limitada, cuando con una nutrición tradicional y/o suplementada no se puede cubrir al menos la mitad de las necesidades básicas diarias o cuando existe una desnutrición severa. Para pautar nutriciones artificiales el médico que atiende al paciente debería valorar la conveniencia de derivarlo a una Unidad o Servicio de Nutrición especializado. La nutrición parenteral es una medida invasiva, cara y excepcional por lo que solo debe emplearse en casos en los que la nutrición enteral esté contraindicada por: diarrea o malabsorción severa, tubo digestivo no disponible, vómitos incoercibles, obstrucción intestinal, íleo, intestino corto, pancreatitis severa o fístula digestiva de alto débito, siempre que el paciente tenga un acceso vascular adecuado y una expectativa de vida superior a 3 meses.

FASE DE CAQUEXIA (FIGURA 4)

En esta fase es prioritario el diagnóstico y tratamiento precoz para evitar complicaciones de la desnutrición como las fístulas, infecciones, anemia, astenia que pueden comprometer el control tumoral y la supervivencia. El síntoma dominante en esta fase es la anorexia que suele responder a tratamiento farmacológico.

Tratamiento farmacológico del SACC[1]

En los últimos años se han estudiado diversos fármacos en el tratamiento del SACC (**figura 6**). El fármaco ideal debería incrementar el apetito y el peso, a expensas de MLG y sin retención hídrica, mejorar la calidad de vida, no interferir en el tratamiento antitumoral y mostrar un perfil de tolerancia adecuado.

El acetato de megestrol (AM) fue aprobado en 1993 por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento del SACC y es el único fármaco autorizado por dicho organismo para este síntoma al ser efectivo en la mejoría de la anorexia y en el aumento de peso con un nivel de evidencia IA y de recomendación A[11, 12]. Hasta la actualidad ningún fármaco ha demostrado superioridad frente al AM en eficacia y tolerabilidad (corticosteroides, dronabinol, procinéticos, ácidos ω-3,...). Además, el AM es un fármaco bien tolerado, con una baja incidencia de efectos adversos (edemas periféricos, ocasionalmente erupción cutánea, prurito, impotencia, raramente alteraciones menstruales, diarrea, intolerancia gástrica, cefalea, insuficiencia suprarrenal, hiperglucemia y trombosis). Algunos autores sugieren que el aumento de peso puede ser debido principalmente a la retención de líquidos y a la aparición de edemas. Sin embargo, los estudios que registraron la composición corporal con IBC en enfermos con caquexia asociada a SIDA confirman un aumento relevante de agua pero también de MLG. Los fenómenos tromboembólicos son los efectos adversos más temidos del AM, con una incidencia es inferior al 5%. Cabe destacar la publicación de 3 meta-análisis sobre la eficacia del AM en el SACC que incluyeron más de 25 ensayos clínicos controlados y más de 3.500 enfermos.[12,13,14] El grupo de control en los diferentes ensayos fue placebo u otros fármacos potencialmente activos en el SACC (cisaprida, dronabinol, ácido eicosapentaenoico, corticosteroides, nandrolona). La dosis media de AM utilizada fue 480 mg/día durante una mediana de 12 semanas de tratamiento. Los meta-análisis confirmaron que el AM aumenta el apetito (riesgo relativo [RR]=2,33, IC95%:1,52-3,59)[12,13,14], el peso (RR=2,16, IC95%:1,45-3,21)[12,13,14] y la calidad de vida (RR=1,81, IC95%:1,13-2,89).[14] No se observaron diferencias significativas en los efectos secundarios en relación a placebo u otros fármacos, excepto en la aparición de edemas (RR=1,67-1,74).[12,13,14] Se confirmó que la eficacia del AM es dosis dependiente en el rango entre 160 y 480 mg/día, dosis superiores no demostraron mejoría en los resultados.[14] Globalmente el AM mejoró el apetito en más del 30% de los enfermos y favoreció una ganancia ponderal en el 35%. El número de pacientes que necesitaban ser tratados (NNT) fue 8 para el aumento de peso y 3 para la mejoría de la anorexia.

En relación con los glucocorticoides, las diferentes revisiones sistemáticas de la literatura concluyen que dexametasona [3-6 mg/día], prednisona [15 mg/día] y metilprednisolona [12 mg/día]) inducen aumento del apetito y ganancia de peso. Sin embargo, su actividad es de corta duración (menor a 4 semanas) y provoca más efectos secundarios a largo plazo (resistencia a insulina, retención hídrica, miopatía esteroidea, fragilidad cutánea, insuficiencia suprarrenal alteraciones del sueño y cognitivas) comparados con placebo y MA.[1,15] Globalmente existe un alto nivel de evidencia (IB) con un favorable grado de recomendación (B), siempre que se use en casos seleccionados (necesidad de acción muy rápida), durante un periodo de tiempo corto y teniendo en cuenta los efectos secundarios a largo plazo. El papel de los anteriores y de otros fármacos en el SACC se recoge en la **figura 6**.

Figura 6: Fármacos con potencial actividad comprobada en el SACC

Fármacos con eficacia confirmada	
Acetato Megestrol (AM)	Eficacia confirmada por múltiples ensayos clínicos controlados y meta-análisis . Grado de recomendación A.
Corticosteriodes	Eficacia confirmada en múltiples ensayos clínicos. Recomendable en casos seleccionados, durante un tiempo corto y teniendo en cuenta los efectos secundarios a largo plazo.
Fármacos eficaces pero que requieren confirmación en más ensayos clínicos controlados	
Cannabinoides*	Los resultado de investigación son contradictorios. * En monoterapia no ofrecen una eficacia superior al AM.
Ácidos grasos ω-3*	
Bortezomib, AINEs*	
Fármacos cuya eficacia no ha sido confirmada en ensayos clínicos controlados	
Procinéticos	Los ensayos clínicos no confirman su eficacia. Su utilización no puede recomendarse, excepto en el caso de los procinéticos (metoclopramida, cisaprida) para el tratamiento de las náuseas o estasis gástrica si existe como factor facilitador del SACC.
Pentoxifilina	
Ciproheptadina	
Sulfato de hidracina	
Fármacos en curso de investigación y con expectativas de confirmación de eficacia.	
Ghrelina	Algunos fármacos en investigación preclínica. Ensayos clínicos aislados con talidomida, ghrelina y esteroides anabolizantes con resultados esperanzadores pero insuficientes. No se pueden recomendar actualmente en la práctica diaria. Es necesario ampliar la investigación clínica.
Antag melanocortina	
β2 agonistas (formoterol) AcMo anti-IL-6, SARMs, Talidomina, Oxandrolona	

AINEs: Anti-inflamatorios no esteroideos* Antag: antagonista AcMo: Anticuerpo Monoclonal SARMs: Análogos moduladores de los receptores de andrógenos

Actualmente, diferentes estudios sugieren que el tratamiento multimodal que asocia diferentes fármacos activos puede ofrece una mayor eficacia que el uso aislado de estos. Por ejemplo, la asociación del AM con un procinético para evitar las malas digestiones y la saciedad precoz, con un AINE, para reducir la respuesta inflamatoria tumoral y las citoquinas y si el paciente tiene depresión, con un antidepresivo orexígeno como la mirtazapina o si se asocia caquexia, con un suplemento nutricional con EPA.

Fase de caquexia refractaria (figura 4)

Muchos pacientes en la fase final de la vida presentan SACC. En esta situación lo prioritario es el confort y el control de los síntomas, siendo los más habituales la xerosis, deshidratación y el estreñimiento que pueden mejorar con modificadores de la textura (apartado 5.2.2.). Un aporte mínimo de alimentos es suficiente para lograr el confort. Un ejemplo de alimento equilibrado, de textura agradable, fácil ingesta y digestión es el buding que se prepara mezclando yogur, zumo de limón, plátano, una cucharada de azúcar, una cucharadita de sal y otra de miel.
En esta fase, el tratamiento farmacológico con AM y/o corticoides no suele ser efectivo y la suplementación nutricional no está indicada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tuca A, Jimenez-Fonseca P, Gascón P. Clinical evaluation and optimal management of cancer cachexia. Crit Rev Oncol Hematol 2013;88(3):625-36.
2. Segura A, Pardo J, Jara C, Zugazabeitia L, Carulla J, De Las Peñas R, et al. An epidemiological evaluation of the prevalence of malnutrition in Spanish patients with locally advanced or metastatic cancer. Clin Nutr 2005; 24(5): 801-814.
3. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C, Baracos V, Guttridge Dc, et al. Cachexia: a new definition. Clin Nutr 2008; 27(6):793-9.
4. Paiva SI, Borges LR, Halpern-Silveira D, Assunçao MC, Barros AJ, Gonzalez MC. Standardized phase angle from bioelectrical impedance analysis as prognostic factor for survival in patients with cancer. Support Care Cancer 2010;19(2):187-92.
5. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population based study. Lancet Oncology 2002;26(7):953-60.
6. Prado CM, Baracos VE, McCargar et al. Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time tumor progression in mestastatic breast cancer patients recieving capecitabine treatment. Clin Cancer Res 2009;15(8):2920-6.
7. Blum D, Omlin A, Fearon K, Baracos V, Radbruch L, Kaasa S, et al. Evolving classification systems in cancer cachexia: ready for clinical practice?. Support Care Cancer 2010; 18:273-9.
8. J Fonseca, P., Álvarez, B. Comer para vencer el cáncer. Ed Nobel. 2012.
Jiménez-Fonseca, P., Martínez Cano, S. Remedios naturales para síntomas habituales. Ed Nobel. 2013. pp 135-42.
9. Jiménez-Fonseca, P. Alimentación: Dieta recomendada después del cáncer. En: Todo lo que empieza cuando "termina" el cáncer. Manual para supervivientes de cáncer y sus familiares. Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC), 2013. pp.205-19.
11. Maddedu C, Maccio A, Panzone F, Tanca FM, Mantovani G. Medroxyprogesterone acetate in the management of cancer cachexia. Expert Opin Pharmacother 2009; 10(8):1359-66.
12. Lesniak W, Bała M, Jaeschke R, Krzakowski M. Effects of megestrol acetate in patients with cancer anorexia-cachexia syndrome –a systematic review and meta-analysis. Pol Arch Med Wewn. 2008; 118(11): 636-644.
13. Pascual López A, Roqué i Figuls M, Urrútia Cuchi G, Berenstein EG, Almenar Pasies B, Balcells Alegre M, et al. Systematic review of megestrol acetate in the treatment of anorexia-cachexia syndrome. J Pain Symptom Manage 2004; 27(4): 360-369.
14. Berenstein EG, Ortiz Z. Acetato de megestrol para el tratamiento del síndrome anorexia-caquexia (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008, n.º4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com (Traducida de: The Cochrane Library, 2008, issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
15. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Mailliard JA, Krook JE, Wilwerding MB, et al. Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymesterone for the treatment of cancer anorexia/cachexia. J Clinl Oncol. 1999; 17(10): 3.299-3.306.

DETERIORO COGNITIVO Y ALTERACIONES DEL SUEÑO EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

Dr. Alejandro Tres Sánchez.
Jefe de Servicio. Servicio de Oncología Médica.
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

Dr. Joaquín Gimeno Pelegrín
M.I.R. V. Servicio de Oncología Médica.
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

Dra. Mª Nieves Galán Cerrato.
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica.
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

Los tratamientos del cáncer son particularmente agresivos e incluyen estrategias multimodales como cirugía, radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia e inmunoterapia. Estos tratamientos no son altamente específicos sobre el tejido tumoral y tienen como consecuencia efectos secundarios sobre otros órganos.

El deterioro cognitivo puede ser provocado por el cáncer y/o sus tratamientos. Sus síntomas son en su mayoría transitorios pero en algunos casos pueden persistir años después del tratamiento del cáncer[1,2].

Se estima que el deterioro cognitivo relacionado con la quimioterapia será más frecuente en el futuro. En la actualidad, según las series analizadas, este declive cognitivo se puede observar en el 14-75% de las pacientes con cáncer de mama que han recibido tratamiento quimioterápico adyuvante, tras el tratamiento de quimioterapia, influyendo consecuentemente en la calidad de sus vidas[2,3].

Es nuestro objetivo revisar el daño cognitivo secundario al tratamiento con quimioterapia, excluyendo los casos de afectación del sistema nervioso central (SNC) o que hayan recibido radioterapia holocraneal profiláctica como causas objetivas del deterioro referido.

SINTOMATOLOGÍA

Las manifestaciones típicas del deterioro cognitivo se describen en la Tabla 1, pudiéndose manifestar algunos o todos los síntomas que se enumeran[1], siendo la pérdida de memoria y la falta de concentración los síntomas reportados más frecuentes [2].

Tabla 1. Preocupaciones típicas reportadas por los pacientes con deterioro cognitivo[1].

Lapsos de memoria
Dificultad para la concentración o mantener la concentración focalizada en una tarea
Problemas para recordar detalles como nombres, fechas o números de teléfono
Dificultad para realizar varias tareas a la vez como llevar una conversación y cocinar
Disminución de la velocidad del lenguaje
Dificultad para recuperar palabras

Los dominios cognitivos afectados son muy variables entre los pacientes y la exposición a la quimioterapia no parece ser específica de ningún dominio cognitivo. Perder la memora remota sin embargo, no suele estar involucrada en esta constelación de síntomas.

El meta-análisis sobre los efectos de la quimioterapia en la cognición de pacientes con cáncer, pone de manifiesto que la quimioterapia puede afectar a la memoria y a la habilidad motora fina. No hallaron relación entre el momento de finalización del tratamiento quimioterápico y la aparición del deterioro cognitivo pero sí una relación negativa en cuanto a la duración del tratamiento sistémico, siendo su riesgo dosis-dependiente. La edad no tuvo impacto en el deterioro cognitivo relacionado con el tratamiento quimioterápico[4]. La limitación del meta-análisis radica en que los estudios analizados incluyen principalmente pacientes con cáncer de mama[4].

Sin embargo, los resultados del meta-análisis realizado sobre los déficits cognitivos en las pacientes con cáncer de mama sugiere que 6 meses después de finalizar el tratamiento quimioterápico se pueden esperar déficits cognitivos leves en la capacidad verbal y visoespacial[5].

Otros estudios muestran que el deterioro cognitivo ya estaba presente con anterioridad a la administración de cualquier tratamiento para el cáncer, lo cual añade aún más complejidad a su evaluación[1], motivo por el que debemos ser cautos a la hora de extrapolar conclusiones de cada uno de los trabajos realizados.

ETIOLOGÍA

Se han sugerido muchos mecanismos para explicar estos cambios cognitivos en pacientes con cáncer, en ausencia de evidencia que explique una única etiología[1].

1. La neurotoxicidad debida al daño directo por la quimioterapia ha sido observado en numerosos estudios. Cuantificar el daño producido por los citostáticos es más complejo debido a sus combinaciones y a los tratamientos concomitantes a los que se expone el paciente con cáncer. La Tabla 2 hace referencia a los agentes citostáticos a los que se ha asociado neurotoxicidad como efecto secundario.

Tabla 2. Agentes citostáticos y neurotoxicidad asociada.

Agente citostático	Neurotoxicidad
Metotrexate intratecal	Leucoencefalopatía necrotizante
Metotrexate, citarabina e ifosfamida	Meningitis aséptica, déficits cognitivos, hemiparesia, afasia, demencia progresiva
Adriamicina	Pérdida de memoria selectiva, olvidos, disminución de concentración, mareos
5-Fluouracilo	Síndrome de ataxia cerebelosa, disminución en memoria espacial, confusión, somnolencia
Cisplatino	Encefalopatía, neuritis retrobulbar, neuropatía sensitiva
Taxanos	Neuropatía sensitiva

2. La disfunción del sistema inmune y un perfil de citoquinas alterado es otra hipótesis compleja. Los tratamientos antineoplásicos pueden elevar varios tipos de citoquinas que conducen al estrés oxidativo y a la inflamación contribuyendo al decline cognitivo. Las citoquinas proinflamatorias circulantes han mostrado deterioro en el aprendizaje, memoria y sueño en modelos animales. El diagnóstico de cáncer por sí mismo es un facto fisiológicamente estresante y el estrés activa las citoquinas proinflamatorias y sus vías de señalización.

3. El factor genético también puede ser otra posible etiología. Aquellos pacientes que presenten el alelo ε4 del gen APOE, puede ser más vulnerables para desarrollar un deterioro cognitivo, aunque el mecanismo de interacción entre la quimioterapia y APOE no está clara en la actualidad, podría ser debido a la función en la reparación neuronal de este genotipo.

4. El estado hormonal también ha de tenerse en cuenta en aquellas pacientes con cáncer de mama o cáncer ginecológico que presentan menopausia inducida por la cirugía o tratamientos sistémicos debido a que los receptores estrogénicos presentes en áreas del cerebro juegan un rol en el funcionamiento cognitivo aunque no disponemos de suficiente evidencia científica que lo demuestre[1]. Aunque no existe suficiente evidencia científica y algunos datos al respecto son contradictorios en algunos estudios, los tratamientos hormonales podrían afectar la función cognitiva de las pacientes [5]

5. Otros aspectos que se presentan en el paciente con cáncer y que afectan el área cognitiva másallá del cáncer y/o sus tratamientos son la depresión, ansiedad, astenia y las alteraciones del sueño como se describirá a continuación.

Todo ello puede explicar la disfunción cognitiva en aquellos pacientes con cáncer sin afectación directa sobre el SNC bien por el cáncer o por terapias directas sobre el mismo [1].

EVALUACIÓN

El deterioro cognitivo asociado al cáncer y/o a sus tratamientos es realmente difícil de medir de forma subjetiva y objetiva. Existen tres formas de evaluación de impacto que el cáncer ejerce sobre el desarrollo cognitivo[1,3].

1. Test neurofisiológicos. Desafortunadamente no existe en la actualidad un test "gold standard" para el screening cognitivo de los pacientes con cáncer (1). Algunos test utilizados como el Mini-Mental State Examination (MMSE) o High Sensitivity Cognitive Screen (HSCS) difieren en los resultados obtenidos entre la función cognitiva objetiva y subjetiva; esto puede ser debido a que algunos test exploran determinados dominios cognitivos[6]. El meta-análisis realizado mediante test objetivos, sugiere que el dominio de memoria y ejecución motora son los más afectados[6].

2. Evaluaciones subjetivas. Las evaluaciones subjetivas son muy útiles en el entendimiento del estrés del paciente y su percepción de la alteración de las funciones cognitivas. La primera escala desarrollada para valorar la función cognitiva en el tratamiento del cáncer, The Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive Funciton Scale tampoco se ha correlacionado con los resultados de los test neurofisiológicos[1]. Otras escalas como European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) muestra en algunos estudios correlación con los resultados objetivos[6].

3. Estudios de neuroimagen y estudios neurofisiológicos. Son utilizados para el entendimientoneurobiológico de los mecanismos que subyacen al deterioro cognitivo.

    a. La RMN funcional ha mostrado en algunos estudios en mujeres con cáncer de mama, menor activación de la corteza prefrontal durante ejercicios de codificación semántica aunque estos resultados también pueden ser provocados por estímulos no apropiados en el test.

    b. La tomografía por emisión de positrones cerebral (PET-cerebral) ha revelado diferencias en la actividad frontal, corteza, cerebelo y ganglios basales durante tareas de memorización realizada en mujeres con cáncer de mama que habían recibido quimioterapia frente a las que no la recibieron.

    c. Los estudios electrofisiológicos realizados en mujeres con cáncer de mama que habían recibido tratamiento de quimioterapia mostraron diferencias en la intensidad y tiempo de procesamiento de la información en comparación con aquellas que no recibieron quimioterapia[1].

La literatura es limitada para poder extrapolar conclusiones debido a los múltiples factores de confusión asociados al estudio del deterioro cognitivo en pacientes con cáncer.

TRATAMIENTOS

Las investigaciones realizadas sobre las opciones de tratamientos para los cambios cognitivos en relación al cáncer están aún en desarrollo[1,2,7]. Estos incluyen:

1. **Tratamientos cognitivos-conductuales / Rehabilitación cognitiva.** Estas técnicas son potencialmente relevantes dado el rol que juega la inflamación inducida por el estrés y la alteración en la regulación de la respuesta inflamatoria. Estas estrategias incluyen las técnicas de relajación, mejoras de las habilidades de afrontamiento y educación o higiene del sueño.

   Los psicooncólogos pueden ayudar a determinar los dominios afectados y crear estrategias compensatorias; así como una evaluación de otros posibles problemas como la depresión y estados de ansiedad.

   Estas intervenciones pueden limitar el impacto negativo del estrés sobre el sistema inmune pudiendo ser beneficiosas para la respuesta neuroendocrina e inmune, aunque no existen estudios que evalúen el impacto de estas intervenciones sobre marcadores biológicos, como mediadores de la inflamación o cambios en el sistema neuroendocrino sobre los pacientes con cáncer [1,3].

2. **Intervenciones farmacológicas.** En general, todos los fármacos que interfieren con las vías de señalización de las citoquinas son potenciales dianas de tratamientos en investigación[3].

    a. Etanercept (inhibidor del factor de necrosis tumoral). Fármaco estudiado en pacientes con enfermedades inflamatorias reumáticas y está siendo evaluado en el tratamiento de los trastornos cognitivos de pacientes con cáncer.

b. Metilfenidato. Fármaco en estudio para el tratamiento de las alteraciones cognitivas en pacientes con cáncer que no ha demostrado beneficio en el tratamiento del deterioro cognitivo en los mismos.

c. Modafanilo. Tampoco está claro el rol que juega en el tratamiento de la disfunción cognitiva asociada al cáncer porque no existen estudios con este objetivo primario.

3. **Ejercicio físico y dieta.** La actividad física es una herramienta para disminuir el número de problemas médicos del paciente, incluyendo el control cardiovascular, control glucémico, control de peso, densidad ósea, depresión y la morbi-mortalidad en general. Existe un número importante de estudios en la última década que sugieren que el ejercicio puede tener un impacto beneficioso en la memoria y cognición[2,8]. La combinación de ejercicio físico y dieta saludable tiene un impacto en la reparación neuronal con un importante rol en los circuitos neuronales y siendo crucial para el desarrollo de habilidades cognitivas en estudios realizados en pacientes con daño cerebral [8].

4. **Tratamiento de las comorbilidades asociadas a la quimioterapia.** Es imperativo el tratamiento los demás efectos secundarios asociados al tratamiento oncológico[2].

5. **Medicina complementaria/ alternativa.**

a. Acupuntura. Esta herramienta puede ser útil en algunas cuestione relacionadas con el declive cognitivo causado por la quimioterapia como así se sugiere en estudios preliminares.

b. Técnicas de meditación y/o relajación. Estos programas han mostrado disminución del estrés y mejoría en la calidad del sueño en pacientes con cáncer.

c. Haptoterapia. Es una forma de terapia manual que ha mostrado tanto mejoría en habilidades cognitivas como sociales en pacientes con cáncer que han recibido tratamiento de quimioterapia.

d. Fitoterapia. El tratamiento del deterioro cognitivo con medicina natural, p.ej. Ginkgo biloba, no ha sido testado en pacientes con cáncer pero sí en otras patologías que cursan con alteraciones cognitivas. Se deberá tener en cuenta siempre las potenciales interacciones entre fármacos y plantas medicinales por los posibles efectos secundarios tóxicos antes de iniciar estos tratamientos[2].

CONCLUSIONES

La disfunción cognitiva en el paciente con cáncer puede ser un problema transitorio durante el curso de los tratamientos o permanecer años después pudiendo tener otras implicaciones, como puede ser la transición a una actividad diaria normal y laboral. Esta dificultad puede ser debida en parte a las comorbilidades asociadas a los tratamientos recibidos. El abordaje multimodal de estas complicaciones será la clave del éxito del tratamiento.

De todas las herramientas de las que disponemos en la actualidad, el ejercicio físico y los tratamientos psicooncológicos nos aportan un amplio margen de beneficios en los supervivientes de cáncer como es la disminución en la fatiga, depresión y ansiedad; consecuentemente aportarán una mejora en la calidad de vida de los pacientes.

ALTERACIONES DEL SUEÑO EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

Las alteraciones del sueño según la International Classification of Sleep Disorders en su segunda versión (ICSD-2) se pueden agrupar, en 8 categorías: Insomnias, alteraciones del sueño relacionadas con la respiración, hipersomnias de origen central, alteraciones del ritmo circadiano del sueño, parasomnias, alteraciones del sueño relacionadas con movimientos, síntomas aislados del sueño y otros que se agrupan aquellos inclasificables [10].

Las definiciones con las que podemos trabajar en la consulta diaria son [11]:

- Los síntomas de insomnio o sueño interrumpido: Dificultad transitoria para conciliar o mantener el sueño, con una duración mayor de 2 semanas y en respuesta a estímulos externos que generan ansiedad o estrés.
- Insomnio agudo: Sueño no reparador o de baja calidad que afecta al funcionamientodiurno y de hasta un mes de duración.
- Síndrome de insomnio o insomnio crónico: Dificultad para conciliar el sueño o despertares nocturnos de más de 30 minutos de duración que ocurre más de 3 noches por semana, con afectación del funcionamiento diurno y que genera estrés, con una duración mayor de1-3 meses.

FISIOPATOLOGÍA DEL SUEÑO.

El ritmo circadiano, que es el ciclo diario de vigilia-sueño, está influenciado por el ciclo día-noche, la luz, las ingestas y la interacción social, entre otros. Pero es la luz el más importante, ya que la información sobre la cantidad de luz llega desde la retina al núcleo supraquiasmático y a la glándula pineal donde suprime la producción de melatonina. A su vez en el núcleo supraquiasmático, la liberación de cortisol de forma cíclica (niveles elevados matutinos y descenso vespertino), regula el ritmo circadiano y sobre él actúan de forma retroactiva los niveles de cortisol, los cambios en los niveles de serotonina y diversas citoquinas. Entre las citoquinas más relacionadas con el sueño, se hallan la interleuquina-1 (IL-1), interleuquina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral-alpha (TNF-a). Durante el sueño se producen picos en los niveles de IL-6 y TNF-a, y los niveles diurnos de IL-6 están inversamente relacionados con la cantidad de sueño nocturno.

Mención especial merece la melatonina, que es la única hormona producida por la glándula pineal, con un ritmo circadiano, de forma que los niveles plasmáticos nocturnos se pueden multiplicar por 10. En ese ritmo circadiano participa el ciclo luz-oscuridad, pero también señales intrínsecas independientes de la cantidad de luz. Los estudios actuales, sugieren que la secreción nocturna de melatonina participa en el proceso de iniciación y mantenimiento del sueño, así como el control del ritmo circadiano. Actúa sobre tres tipos de receptores, que se localizan fundamentalmente en el núcleo supraquiasmático (MT1), retina e hipocampo (MT2) y órganos periféricos (MT3).

Las alteraciones en el ritmo circadiano y en el sueño pueden favorecer y agravar procesos infecciosos y ser un posible agente cancerígeno. Y a la inversa, ya que también las células tumorales y su entorno secretan citoquinas que pueden alterar el ritmo circadiano.

DIAGNÓSTICO

La mayoría de las guías aconsejan una detección en la consulta y recomiendan dos sencillas preguntas:

1) ¿Tiene Ud. problemas de sueño más de tres días a la semana?

2) Estos problemas ¿afectan a su rendimiento diario?

Si la respuesta a ambas preguntas es "sí", se recomienda un estudio más pormenorizado del paciente [9,11], que puede incluir un "diario del sueño" realizado durante dos semanas. Además, se debe realizar una correcta evaluación de los factores predisponentes (miedo anticipatorio a la noche o al dolor relacionado con ella...), precipitantes (tos nocturna...) y que lo perpetúan. En los pacientes oncológicos, son además otros muchos factores los que pueden interferir en la calidad del sueño (Tabla 3):

Tabla 3: Factores que interfieren con el sueño

Astenia	Tratamiento quimioterápico
Dolor no controlado	Tratamiento radioterápico
Depresión	Tratamiento hormonal
Tratamiento analgésico (opioide)	Tratamiento corticoideo

TRATAMIENTO DE LAS ALTERACIONES DEL SUEÑO

El correcto tratamiento del insomnio incluye medidas no farmacológicas, a las que se pueden unir medidas farmacológicas.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO:

a. **Medidas higiénicas:** Aunque se recomiendan de forma habitual, hay poca evidencia sobre su eficacia como intervención única (Tabla 4).

Tabla 4: Recomendaciones a los pacientes con insomnio

• Acostarse y levantarse a la misma hora.
• Realizar ejercicio ligero de forma regular, pero no antes de acostarse de acostarse.
• Realizar actividades relajantes antes de acostarse.
• Conseguir un dormitorio tranquilo con una temperatura confortable.
• Evitar mirar el reloj por la noche.
• Evitar la nicotina y la cafeína especialmente en las 6 horas previas a acostarse.
• Evitar las siestas diurnas.
• Evitar la ingesta excesiva de líquidos antes de acostarse.

b. **Terapia cognitiva-conductual:** Los beneficios que la terapia cognitivo-conductual aporta a los pacientes oncológicos con alteraciones del sueño, han sido demostrados en varias varios estudios y el empleo de esta técnica, sola o en combinación con fármacos está recomendada en diversas guías. En ausencia de profesionales que puedan dirigir dirigirlas, se está investigando el empleo de intervenciones promovidas por el propio paciente con resultados exitosos [12].

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Aunque no hay ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con cáncer, los conocimientos que se tienen sobre el empleo de tratamientos farmacológicos en la población general, pueden aportar datos de interés para su empleo en la población oncológica. Hay que considerar la posibilidad de dependencia en el empleo del tratamiento a largo plazo y emplear la dosis mínima durante el menor tiempo posible, aunque estas consideraciones tienen que ser contextualizadas con el pronóstico y la expectativa del vida del paciente [11,13].

En líneas generales, se recomienda el empleo de fármacos como un recurso limitado en el tiempo hasta que las técnicas conductuales hagan efecto, o si éstas han fracasado después de un periodo de aproximadamente 8 semanas y en aquellos pacientes en los cuales no es posible emplear técnicas conductuales bien por la gravedad, bien por lo avanzado de la enfermedad. En la tabla 5 se resumen los fármacos más empleados y sus dosis.

a. **Benzodiacepinas (BZD):** Son los agentes más utilizados, aunque su empleo está limitado por sus efectos secundarios: (tolerancia, sedación, abstinencia, y deterioro cognitivo). Pueden clasificarse en función de su duración de acción en BZD de acción corta (útiles en el insomnio de conciliación), BZD de acción intermedia (útiles en los despertares nocturnos) y BZD de acción larga (se asocian con un mayor sedación diurna, deterioro funcional y cognitivo diurno, lo que las hace poco apropiadas para el manejo inicial del insomnio).

b. **Hipnoticos no benzodiacepínicos:** Tanto el zolpidem como el zaleplon, son mejor toleradosque las BZD, ya que sus metabolitos activos tienen una menor vida media, aunque pueden producir cierta somnolencia y cefalea. Son útiles en el insomnio de conciliación y hay que recordar que están contraindicados en la miastenia gravis.

c. **Otros hipnóticos:** El clometiazol, empleado fundamentalmente en los pacientes con deprivación alcohólica, puede tener su utilidad en el manejo a corto plazo del insomnio.

d. **Antidepresivos tricíclicos:** Aunque algunos son ampliamente usados para el manejo del insomnio, carecen de evidencia sólida en este aspecto y pueden constituir una importante causa de cansancio diurno.

- **Mirtazapina:** Como efecto secundario produce insomnio, a dosis bajas. También produce aumento de peso.
- **Paroxetina:** Aunque estudios recientes refieren una leve mejoría en el sueño en los pacientes en ratamiento con paroxetina, no parece un fármaco apropiado para el manejo inicial del insomnio.

- **Trazodona:** Aunque es ampliamente empleada para tratar el insomnio, carece de evidencia sólida. La dosis necesaria para conseguir un efecto antidepresivo, es mucho mayor que la necesaria como conseguir un efecto sedante.
- **Amitriptilina:** Debe emplearse con precaución en la población anciana por sus efectosanticolinérgicos.

e. Neurolépticos: Tienen efecto sedante y bajo potencial de tolerancia. Aunque la olanzapina y fundamentalmente la quetiapina son ampliamente empleados, carecen de evidencia en el tratamiento del insomnio [15].

f. Antihistamínicos: Hay que emplearlos con precaución debido a la sedación diurna que inducen y al posible delirium que pueden desencadenar. En los pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, asma o hipertrofia prostática pueden estar contraindicados.

g. Melatonina: En Europa, el empleo de la melatonina está autorizado para reducir el tiempo de latencia de instauración del sueño, a dosis de 1 mg por la noche, ya que hay estudios que han demostrado que disminuye el tiempo necesario para la instauración del sueño, aumenta el tiempo total de sueño y mejora la calidad de éste [14]. Sin embargo, distintas sociedades (fundamentalmente americanas) no recomiendan esta sustancia para el manejo del insomnio.

h. Agonistas de receptores de melatonina: Ramelteon, un agonista de receptores de melatonina MT1, ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento del insomnio, sin embargo en Europa, la EMA no ha autorizado su comercialización. Un segundo agonista, Tasimelteon ha sido aprobado tambien por la FDA para el tratamiento del insomnio. En ambos casos se observa una mejoría en el insomnio de conciliación.

i. Valeriana: Hay un ensayo fase III por Debra et al, que no ha demostrado beneficio en el empleo de la valeriana para mejorar el sueño.

CONCLUSIONES

Se debe hacer un correcto acercamiento diagnóstico a las alteraciones del sueño en el paciente oncológico, evaluando todas las circunstancias que pueden interferir con él o alterarlo. El tratamiento debe basarse en medidas no farmacológicas (terapia conductual)[12] y si éstas fracasan o no se pueden emplear, añadir las medidas farmacológicas necesarias durante el menor tiempo posible y con la menor dosis posible, empleando fármacos de los que se disponga de evidencia suficiente [11].

Tabla 5: Fármacos empleados en el tratamiento del insomnio.

GRUPO FARMACOLÓGICO	FÁRMACO	Vida media	DOSIS
BZD acción intermedia - corta	Lorazepam (Orfidal ® , Idlaprem ®)	10-20 horas	0,5 - 2 mg
	Midazolam (Dormicum ®)	1 - 5 horas	5 - 15 mg
	Lormetazepam (Noctamid ®)	11 -30 horas	1 - 2 mg
	Loprazolam (Somnovit ®)	4 - 15 horas	1 - 2 mg
	Triazolam (Halcion ®)	3 - 5 horas	0, 125 - 0,25 mg
BZD acción larga	Diazepam (Valium ®)	6 - 8 horas	5 - 10mg
	Flunitrazepam (Rohipnol ®)	15 - 30 horas	0,5 - 2 mg
	Flurazepam (Dormodor ®)	24 - 100 horas	15 - 30 mg
	Ketazolam (Sedotime ®)	6 -25 horas	15 - 60 mg
	Quazepam (Quiedorm ®)	40 - 55 horas	7,5 - 15 mg
Hipnóticos no BZD	Zaleplon (Sonata ®)	1-1,5 horas	5 - 20mg
	Zolpidem (Stilnox ®, Dalparan ®)	1,5-2,5 horas	5 - 10 mg
	Zopiclona (Limovan ®)		7,5 mg
Otros hipnóticos	Clometiazol (Distraneurine ®)	0,5 - 4 horas	192 - 384 mg
Antidepresivos	Amitriptilina	14-18 horas	25 - 75 mg
	Mirtazapina (Rexer ®, Vastat ®)	20-40 horas	15 - 45 mg
	Trazodona (Deprax ®)		50 - 100 mg
Neurolépticos	Olanzapina (Zyprexa ®)	21 -54 horas	2,5 - 10mg
	Quetiapina (Seroquel ®)		25 - 100 mg
	Haloperidol		1 - 10mg
Antihistamínicos	Hidroxicina (Atarax ®)	4-6 horas	10 - 100mg
	Difenhidramina (Benadryl ®)	2-9 horas	50 mg
	Doxilamina (Dormidina ®)	10 horas	12,5 - 25 mg

BIBLIOGRAFIA

1. Asher A. Cognitive dysfunction among cancer survivors. Am J Phys Med Rehabil Assoc Acad Physiatr. 2011; 90: S16-26.
2. Avisar A, River Y, Schiff E, Bar-Sela G, Steiner M, Ben-Arye E. Chemotherapy-related cognitive impairment: does integrating complementary medicine have something to add? Review of the literature. Breast Cancer Res Treat. 2012; 136: 1-7.
3. Ahles TA, Root JC, Ryan EL. Cancer- and cancer treatment-associated cognitive change: an update on the state of the science. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2012; 30: 3675-86.
4. Hodgson KD, Hutchinson AD, Wilson CJ, Nettelbeck T. A meta-analysis of the effects of chemotherapy on cognition in patients with cancer. Cancer Treat Rev. 2013; 39: 297-304.
5. Jim HSL, Phillips KM, Chait S, Faul LA, Popa MA, Lee Y-H, et al. Meta-analysis of cognitive functioning in breast cancer survivors previously treated with standard-dose chemotherapy. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2012; 30: 3578-87.
6. Hutchinson AD, Hosking JR, Kichenadasse G, Mattiske JK, Wilson C. Objective and subjective cognitive impairment following chemotherapy for cancer: a systematic review. Cancer Treat Rev. 2012; 38: 926-34.
7. Gehring K, Roukema JA, Sitskoorn MM. Review of recent studies on interventions for cognitive deficits in patients with cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2012; 12: 255-69.
8. Gomez-Pinilla F. The combined effects of exercise and foods in preventing neurological and cognitive disorders. Prev Med. 2011; 52: S75-80.
9. Induru RR, Walsh D. Cancer-Related Insomnia. Am J Hosp Palliat Care, 2013, Oct 17. [Epub ahead of print]
10. Thorpy MJ. Classification of sleep disorders. Neurotherapeutics 2012; 9:687–701.
11. Howell D, Oliver TK, Keller-Olaman S, et al: Sleep disturbance in adults with cancer: a systematic review of evidence for best practices in assessment and management for clinical practice. Ann Oncol 2013 Nov 27 [Epub ahead of print]
12. Berger AM, Kuhn BR, Farr LA, et al. Behavioral therapy intervention trial to improve sleep quality and cancer-related fatigue. Psychooncology 2009;18:634–646.
13. Pachman DR, Barton DL, Swetz KM, et al. Troublesome symptoms in cancer survivors: fatigue, insomnia, neuropathy, and pain. J Clin Oncol 2012; 30:3687–3696.
14. Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-Analysis: Melatonin for the Treatment of Primary Sleep Disorders. PLoS ONE 2013; 8:e63773.
15. Anderson SL, Vande Griend JP. Quetiapine for insomnia: A review of the literature. Am J Health Syst Pharm 2014; 71:394–402.

DOLOR: DEFINICIÓN, TIPOS PATOGÉNICOS, ETIOLOGÍA Y EVALUACIÓN DEL DOLOR

Dr. Javier Cassinello Espinosa
Jefe de Sección. Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara

Dra. Edinson Caviedes Sánchez
M.I.R. III Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitario de Guadalajara.Guadalajara

Dr. Juan Víctor Apala Zuñiga
M.I.R. IV Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara

El dolor es una experiencia multidimensional que abarca la evaluación de numerosos dominios, incluidas dimensiones fisiológicas, sensoriales, afectivas, cognoscitivas, del comportamiento y socioculturales. La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, International Association for the Study of Pain) ha propuesto la siguiente definición operativa: "el dolor es una experiencia sensitiva y emocional desagradable que se asocia a una lesión tisular real o posible, o que se describe como tal"[1]. La experiencia dolorosa es siempre subjetiva, por lo que la intensidad del dolor es la que el paciente expresa.

Componentes y procesos de la experiencia dolorosa[2]: La experiencia dolorosa es el resultado final de dos experiencias subjetivas simultáneas: la capacidad sensible del individuo para percibir de forma desagradable una alteración tisular dañina y su capacidad para soportarla. Así pues, interviene un componente objetivo de daño (cognitivo, conocible) y un componente subjetivo-afectivo (umbral del dolor). Esta resultante de dos situaciones explica por qué ante un mismo estímulo doloroso hay individuos que no reaccionan de la misma manera. Esta diferencia de percepción del dolor sólo puede comprenderse si se conoce, aunque sea sucintamente, la neurofisiología de la experiencia dolorosa.

La experiencia dolorosa puede dividirse también en estos componentes:

- Componente sensorial: recoge las cualidades estrictamente neurosensitivas del dolor,
- Componente cognitivo-evaluador: considera el significado de lo que está ocurriendo y de lo que puede ocurrir, en una especie de valoración consciente,
- Componente afectivo-emocional: en el que confluyen miedos, deseos, temores, angustias, etc., que influyen esencialmente en el umbral del dolor.

TIPOS PATOGÉNICO Y FORMAS DE PRESENTACIÓN

La clasificación del dolor puede hacerse atendiendo a su cronología, su localización y su patogenia[3].

DIVISIÓN DEL DOLOR POR SU DURACIÓN

En función de su duración, el dolor se ha clasificado en dolor agudo y dolor crónico.

- El **dolor agudo**, es limitado en el tiempo y suele ser protector, dado que induce al individuo que lo sufre a eliminar la causa que lo produce. Presenta un escaso componente psicológico/emocional.
- El **dolor crónico**, por el contrario es destructor, pernicioso para el individuo, ilimitado en su duración y se acompaña con mayor frecuencia de depresión y alteraciones en el estado de ánimo. Presenta una enorme influencia psicológica, emocional y del entorno socio-familiar. Este es el dolor típico del paciente con cáncer y al que debemos considerar como el enemigo número uno.
- El **dolor irruptivo** [4 5], aunque no tiene una definición uniformemente aceptada se considera como una exacerbación del dolor de forma súbita y transitoria de gran intensidad y de corta duración, apareciendo sobre un dolor de base persistente, estable y tolerable mediante el uso de opioides. Puede ser causado por el tumor mismo, por el tratamiento y/o por otras entidades que son simultáneos al cáncer, estén o no relacionados directamente con él.

DIVISIÓN DEL DOLOR POR SU LOCALIZACIÓN

Atendiendo a la localización dolorosa hay dos tipos principales de dolor:

- El **dolor somático**: se origina en estructuras somáticas superficiales o profundas: piel, mucosas, ejido subcutáneo, conjuntivo, músculos, huesos, articulaciones, vasos, pleura y peritoneo. Se localiza con precisión, es de curso constante y se irradia siguiendo los trayectos nerviosos. Entre los dolores somáticos el más frecuente es el dolor óseo, que constituye el dolor más frecuente en el enfermo oncológico y que en la mayoría de las ocasiones está producido por metástasis óseas.
- El **dolor visceral**: consiste en la afectación (tumoral en el caso del paciente con cáncer) de las estructuras viscerales del organismo. Este dolor suele ser sordo, continuo y profundo. El dolor visceral se localiza de forma inexacta, puede tener carácter intermitente y puede irradiarse de forma difusa a zonas corporales alejadas del lugar donde se originó. Dentro del dolor visceral se encuentran los dolores de tipo cólico que suelen ser secundarios a la obstrucción de una víscera (intestino, uréter, etc.).

DIVISIÓN DEL DOLOR POR SU PATOGENIA

Desde el punto de vista de la causa que lo origina o desencadena, el dolor puede dividirse en[3]:

- **Dolor nociceptivo**, que supone la excitación anormal de los nociceptores somáticos o viscerales. Este tipo de dolor es el más frecuente y se relaciona bien con la extensión del daño al tejido y su localización. El dolor nociceptivo se divide en somático y visceral, ya explicados.
- **Dolor neuropático** (también llamado dolor por desaferentación), que está producido por el estímulo directo del sistema nervioso central o por lesión de los nervios periféricos; este tipo de dolor se describe como punzante, lacerante, sensación de quemazón, o de cuerpo extraño; también puede producir crisis intermitentes paroxísticas de sensaciones quemantes o descargas eléctricas. Representa el 15-20% de los problemas dolorosos de la población con dolor oncológico. Este dolor está producido por la infiltración tumoral de las raíces nerviosas, los plexos o los nervios periféricos,

incluso por la toxicidad neurológica inducida por el tratamiento con quimioterapia o con radioterapia. Son cuadros frecuentes de dolor neuropático las plexopatías, la neuropatía post-quimioterapia y la compresión medular.

- **Dolor psicógeno o psico-social**, que es un dolor complejo, dado que interaccionan en él factores tales como la ansiedad, la angustia y el miedo; de hecho, en no pocas ocasiones, el dolor no responde al tratamiento analgésico habitual, por lo que se piensa que puede intervenir un componente psíquico que exige otro tipo de manejo. Al ser el dolor una experiencia somato-psíquica, la experiencia dolorosa se ve muy influida por el ambientes psico-social que rodea al individuo; así, se acuña el término dolor psicosocial que hace referencia a la influencia negativa de factores tales como miedo, angustia, desconocimiento de la enfermedad, existencia de conflictos internos, aislamiento personal o social etc., sobre la respuesta al tratamiento analgésico. Este dolor psico-social se caracteriza por la necesidad de un aumento constante de las dosis de analgésicos con nula o escasa eficacia. Los hallazgos más frecuentes en los pacientes con dolor psicosocial son: conflictos familiares no resueltos, aislamiento, soledad, falta de adaptación con miedos y angustias no expresadas, y atribución al dolor de mensajes negativos para el paciente y su familia.

ETIOLOGÍA DEL DOLOR EN LOS PACIENTES CON CÁNCER

El dolor en los pacientes con cáncer es un proceso complejo y a menudo recurrente, que se produce como resultado de muchas causas (Tabla 1)[6].

Tabla 1. Etiología del dolor en pacientes con cáncer

Por participación directa del tumor (70%)	• Invasión ósea • Invasión o compresión de estructuras nerviosas • Obstrucción de víscera hueca o del sistema ductal de víscera sólida • Obstrucción o invasión vascular
Por participación directa del tumor (70%)	• Dolor relacionado con el procedimiento (ej. la aspiración de médula o biopsia, punción lumbar...) • Dolor postoperatorio agudo o síndromes post-mastectomía, post-toracotomía) • Por radiación (lesión en el plexo o la médula espinal, mucositis y enteritis...) • Después de la quimioterapia (mucositis, la neuropatía periférica, necrosis aséptica)
Dolor no relacionado con el tumor maligno o su tratamiento (<10%)	• Por infecciones • Por eventos tromboembólicos
Síndromes Incluidos por cáncer (<10%)	• Por infecciones • Por eventos tromboembólicos

En el 70% de los pacientes, el dolor se desarrolla cuando un tumor invade o comprime los tejidos blandos, el hueso o las estructuras nerviosas. El 20% restante de dolor por cáncer se produce como resultado de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, mientras que menos del 10% es debido a enfermedades no neoplásicas.

DOLOR ONCOLÓGICO ASOCIADO A CAUSA TUMORAL DIRECTA

Más del 70 % de los pacientes sufrirán dolor oncológico por invasión directa del hueso, de las estructuras nerviosas, de las vísceras o de las partes blandas. En relación con el hueso, cabe decir que la metástasis ósea es la causa más frecuente de dolor por cáncer. Por otro lado, el compromiso de las estructuras nerviosas puede incluir al sistema nervioso central, los nervios periféricos, plexos braquiales (tumores de pulmón o de mama) o plexos lumbosacros (tumores ginecológicos, urológicos, digestivos). El daño visceral suele provocar dolor y puede acompañarse de otros síntomas secundarios a derrames (pleural, pericárdico, ascitis), u obstrucción de vísceras huecas, entre otros.

DOLOR ONCOLÓGICO SECUNDARIO A PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS

Con frecuencia, los paciente con cáncer se someten durante el diagnóstico y tratamiento a procedimientos dolorosos que incluyen: punciones (venosas, arteriales, de la médula ósea), realización de toracentesis, parace ntesis, punción lumbar, toma de biopsias, endoscopias, o procedimientos de radiología intervencionista, los cuales generan dolor y ansiedad para los pacientes.

La cirugía es una causa frecuente de dolor en pacientes con cáncer; los procedimientos quirúrgicos incluyen la remoción o reducción del volumen tumoral, la realización de biopsias, o el tratamiento de una complicación tumoral (ej, obstrucción intestinal).

Las lesiones de los nervios secundarias a abordajes quirúrgicos, son más frecuentes después de la cirugía del cáncer de mama, la toracotomía, la disección radical del cuello y la amputación de miembros.

El síndrome postmastectomía se produce entre el 4-10 % de las mujeres tratadas quirúrgicamente por cáncer de mama. Es más frecuente en las pacientes sometidas a estiramiento o presión intraoperatoria sobre los nervios de la axila durante la retracción, por complicación postquirúrgica o la formación de queloides. Este síndrome se caracteriza por una sensación de ardor o de constricción en la parte posterior brazo, la axila y/o la parte anterior del tórax.

EL síndrome postoracotomía se produce después de la lesión del nervio intercostal como resultado de la retracción de costilla y por lo general se manifiesta como dolor, sensación de ardor en el área incisión con sensibilidad local, pérdida sensorial y ocasionalmente cambios autonómicos.

La lesión de los nervios locales después de una disección radical del cuello, en ocasiones produce dolor por tensión y disestesias en el área afectada. Así mismo, la pérdida funcional de la musculatura cervical podría desencadenar un "hombro caído" o atrapamiento del nervio supraescapular.
La quimioterapia puede producir dolor de intensidad severa en los pacientes con cáncer. Sus principales causas incluyen: flebitis, extravasación, mucositis, cistitis hemorrágica y neuropatía periférica.

Los ejemplos de dolor inducido por la radioterapia incluye: mucositis, reacciones locales en la piel, enteritis, proctitis, fibrosis con síndromes de atrapamiento de nervios y mielopatía por radiación, entre otros.

Algunos pacientes pueden experimentar dolor tras la administración de otros tratamientos: Los glucocorticoides pueden causar necrosis aséptica de la cadera y dolor perineal grave cuando se administra rápidamente en dosis altas. Los bifosfonatos en ocasiones causan dolor óseo multifocal y/o mialgias. Los factores estimulantes de progenitores granulocíticos, podrían desencadenar osteomialgias de intensidad leve a moderada y síntomas constitucionales como fiebre y cefalea durante el período de administración. Los pacientes tratados con interferón ocasionalmente pueden experimentan un síndrome pseudogripal (fiebre, escalofríos, mialgias, artralgias y cefalea).

DOLOR NO RELACIONADO CON EL TUMOR MALIGNO O SU TRATAMIENTO

Existen entidades que sin ser de carácter neoplásico causan dolor. Los pacientes con tumores malignos están predispuestos a infecciones dolorosas, los ejemplos más comunes son neumonía, infección del tracto urinario, infecciones cutáneas, esofagitis por cándida, herpes oral o genital, y herpes zoster, entre otras.

Por último, mencionar el dolor que causan las complicaciones vasculares tromboembólicas bien arteriales y/o venosas tan frecuentes en los pacientes con cáncer.

EVALUACIÓN DEL DOLOR

Evaluar correctamente el dolor significa considerar su intensidad, conocer su patogenia, determinar la relación entre el dolor y su enfermedad causal, establecer su influencia en la calidad de vida del paciente y realizar una aproximación uní o multidimensional con una nomenclatura estandarizada. El objetivo final de la valoración global del dolor es aplicar un tratamiento eficaz y ajustado a cada paciente[7].

PASOS PARA LA CORRECTA EVALUACIÓN DEL DOLOR[8]

Una valoración global del dolor debe incluir tres aspectos fundamentales:

- La subjetividad
- La multidimensionalidad
- La variabilidad del dolor

Las recomendaciones de Cleeland[8] para la evaluación del dolor en la práctica clínica cotidiana son:

- Realizar una entrevista clínica para determinar las características del dolor y su impacto en el paciente.
- Aplicar una escala numérica de graduación (de 0 a 10) de la intensidad del dolor y del omponente afectivo. Dicha evaluación debe basarse en una estrategia que posea sencillez, posibilidad de cuantificación, relevancia de los datos recogidos y que éstos sean documentables en la Historia Clínica. Esta evaluación debe basarse en 9 principios:

    1. Creer en el dolor referido por el paciente.
    2. Realizar una historia exhaustiva al paciente valorando con relación al dolor:

Localización anatómica, intensidad, calidad, forma de instauración, patrón temporal, factores modificadores, signos y síntomas asociados, interferencia con las actividades diarias y respuesta al tratamiento previo y actual.

3. Determinar el estado psicológico del paciente con entrevistas a familiares y con registro de la historia psicológica previa.
4. Examen físico general y neurológico básico.
5. Estudios diagnósticos pertinentes.
6. Tratamiento rápido y máximo del dolor.
7. Evaluación continua de la respuesta al tratamiento.
8. Individualizar el tratamiento según el estado funcional, la evolución de la enfermedad, la expectativa de vida y los deseos del paciente.
9. Valorar con el paciente y su familia las decisiones para el futuro.

La mayoría de los autores recomienda realizar una entrevista clínica básica y la aplicación de una sencilla escala de medición de la intensidad de dolor (EVA, escala categórica numérica, etc.).

ESCALAS Y CUESTIONARIOS

Las escalas establecen una valoración unidimensional mientras que los cuestionarios realizan una valoración multidimensional. La ventaja de las escalas es la rapidez: en menos de 30 segundos puede tenerse una aproximación de cuánto le duele al paciente. Existen escalas de valoración de la intensidad, del componente afectivo y de la localización.

Escalas de Intensidad: Las escalas de intensidad pueden ser numéricas, verbales o visuales analógicas.

a. **Escala numérica**[9], donde la intensidad del dolor viene dada por un número del 0 al 10, donde 0 significa ausencia de dolor y 10 dolor de la máxima intensidad.
b. **Escala descriptiva simple o verbal**[10], donde una palabra define la intensidad del dolor (Fig. 1). El paciente elige la categoría que más se ajusta a la intensidad de su dolor.

Figura 1: Escala descriptiva simple o verbal

0. Sin dolor	0. Sin alivio del dolor
1. Dolor leve	1. Alivio leve
2. Dolor moderado	2. Alivio moderado
3. Dolor severo	3. Alivio severo

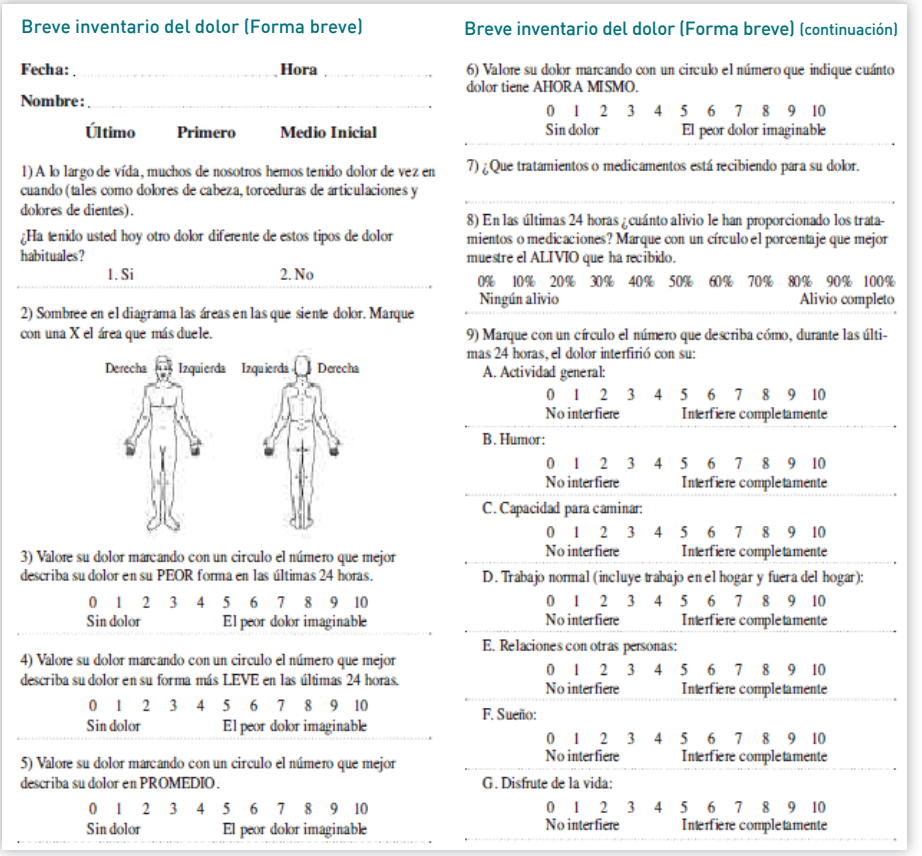
c. **Escala Visual Analógica** (EVA o VAS) ideada por Scott Huskinson en 1976. Es la más utilizada y validada (Fig.2)[11]. El paciente marca el lugar en la recta que más se ajusta a su grado de dolor. Con esta escala, además, podremos comparar la intensidad del dolor con otro momento posterior para ver los posibles progresos realizados con el tratamiento aplicado.

Figura 2: Escala Visual analógica

Escalas de afectividad: La más utilizada es la denominada *subescala afectiva del cuestionario de dolor de Mc Gill*, que mide la intensidad y naturaleza del dolor y su impacto vital y emocional. Los cuestionarios, a su vez, permiten un enfoque multidimensional que añade precisión a la información del dolor y aumenta la fiabilidad de su estudio. Además, incrementan la sensibilidad diagnóstica, aumentan la comunicación sobre el síntoma, la empatía con el paciente y mejoran la correlación entre datos neurofisiológicos y psicológicos. Entre los cuestionarios con valoración multidimensional más utilizados se encuentran el cuestionario de dolor de Mc Gill, el *cuestionario breve del dolor*, la *tarjeta memorial de evaluación del dolor* y el *test de Lattinen*.

a. **Cuestionario breve del dolor** *(Brief Pain Inventory)*[12]: mide la intensidad, localización y calidad del dolor (Fig. 3). Recoge efectos del dolor sobre el estado de ánimo y funciones personales. Registra la historia personal, la intensidad, las características, los factores agravantes, la etiología y la localización del dolor. Las preguntas del cuestionario se refieren al momento de la prueba y a la semana anterior.

Figura 3: Cuestionario breve del dolor



Breve inventario del dolor (Forma breve)

Fecha: **Hora**

Nombre:

Último **Primero** **Medio Inicial**

1) A lo largo de vída, muchos de nosotros hemos tenido dolor de vez en cuando (tales como dolores de cabeza, torceduras de articulaciones y dolores de dientes).

¿Ha tenido usted hoy otro dolor diferente de estos tipos de dolor habituales?

1. Si 2. No

2) Sombree en el diagrama las áreas en las que siente dolor. Marque con una X el área que más duele.

Derecha Izquierda Izquierda Derecha

3) Valore su dolor marcando con un circulo el número que mejor describa su dolor en su PEOR forma en las últimas 24 horas.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Sin dolor El peor dolor imaginable

4) Valore su dolor marcando con un circulo el número que mejor describa su dolor en su forma más LEVE en las últimas 24 horas.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Sin dolor El peor dolor imaginable

5) Valore su dolor marcando con un circulo el número que mejor describa su dolor en PROMEDIO.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Sin dolor El peor dolor imaginable

Breve inventario del dolor (Forma breve) (continuación)

6) Valore su dolor marcando con un circulo el número que indique cuánto dolor tiene AHORA MISMO.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Sin dolor El peor dolor imaginable

7) ¿Que tratamientos o medicamentos está recibiendo para su dolor.

8) En las últimas 24 horas ¿cuánto alivio le han proporcionado los tratamientos o medicaciones? Marque con un círculo el porcentaje que mejor muestre el ALIVIO que ha recibido.

0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%
Ningún alivio Alivio completo

9) Marque con un círculo el número que describa cómo, durante las últimas 24 horas, el dolor interfirió con su:

A. Actividad general:
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No interfiere Interfiere completamente

B. Humor:
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No interfiere Interfiere completamente

C. Capacidad para caminar:
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No interfiere Interfiere completamente

D. Trabajo normal (incluye trabajo en el hogar y fuera del hogar):
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No interfiere Interfiere completamente

E. Relaciones con otras personas:
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No interfiere Interfiere completamente

F. Sueño:
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No interfiere Interfiere completamente

G. Disfrute de la vida:
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No interfiere Interfiere completamente

b. Cuestionario de dolor de Mc Gill *(Mc Gill Pain Questionnaire)*[13]: Es uno de los cuestionarios más conocido y validados, sin embargo, en la práctica clínica se utiliza muy poco por su complejidad y extensión que requiere un largo tiempo de cumplimentación. Consta de 78 adjetivos de dolor distribuidos en 20 categorías que valoran 4 dimensiones: *la sensorial, la emocional, la valorativa y una miscelánea*. Existe una forma más sencilla, el Cuestionario abreviado de Mc Gill *(Pain Questionnaire Abreviado SFMPQ)* que consta de tan sólo 15 descriptores con 2 dimensiones, la sensorial y la emocional.

c. Tarjeta memor ial de evaluación del dolor *(Memorial Pain Assessment Card)*[14]: Mide el dolor, el alivio y el estado de ánimo a través de cuatro apartados: una escala de intensidad de dolor, una lista con 8 descriptores de dolor, una escala de grado de alivio y una escala de estado de ánimo (Fig. 4).

Figura 4. Tarjeta memorial de evaluación del dolor

Escala del estado de ánimo		Escala del estado de ánimo	
EL PEOR estado de ánimo	EL MEJOR estado de ánimo	Moderado Leve Intenso Sin dolor	Fuerte Muy evidente Insoportable Débil
Escala del dolor		**Escala del alivio del dolor**	
EL MENOR dolor posible	EL PEOR dolor posible	No ALIVIO del dolor	Completo ALIVIO del dolor

d. El Test de Lattinen: Ampliamente utilizado por su sencillez. Valora varios parámetros: intensidad subjetiva del dolor, frecuencia de aparición, consumo de analgésicos, discapacidad producida y sueño. La puntuación máxima de 20 puntos indica la peor calidad de vida (Fig. 5)[15].

Figura 5: Test de Lattinen

Intensidad del dolor	Ligero	1
	Molesto	2
	Intenso	3
	Insoportable	4
Frecuencia del dolor	Raramente	1
	Frecuente	2
	Muy frecuente	3
	Contínuo	4
Consumo de analgésicos	Ocasionalmente	1
	Regular y pocos	2
	Regular y muchos	3
	Muchísimos	4
Incapacidad	Ligera	1
	Moderada	2
	Ayuda necesaria	3
	Total	4
Horas de sueño	Normal	0
	Despierta alguna vez	1
	Despierta varias veces	2
	Insomnio	3
	Sedantes	+1

En este momento cabe hacerse una pregunta: *¿cómo evaluamos el dolor en la práctica clínica diaria?* El empleo de escalas y cuestionarios supone una ventaja de mayor sistematización y menores sesgos y es de elección en estudios epidemiológicos, en ensayos clínicos, en estudios experimentales y en estudios de control de calidad. Ahora bien, ¿son útiles en la toma de decisiones en la práctica clínica diaria? Realmente cabe decir que son de utilidad controvertida, que precisa de un tiempo excesivo y que son de limitada aplicabilidad en pacientes con deterioro cognitivo o bajo PS.

Así pues, la evaluación del dolor en la práctica clínica diaria radica en tres niveles:

- **primer nivel:** se debe determinar la intensidad del dolor mediante la E V A (escala visual analógica)
- **segundo nivel:** deben determinarse las características más importantes del dolor: localización (dibujo), patrón temporal, cualidad del dolor (adjetivos descriptores) y respuesta al tratamiento analgésico previo.
- **tercer nivel:** determinación del impacto del dolor sobre la vida del paciente, en relación con la calidad de vida, el estado de ánimo (aspectos afectivos), capacidad funcional, interacción social y síntomas recurrentes.

VALORACIÓN OBJETIVA DEL DOLOR

Existe finalmente una **valoración objetiva** del dolor, realmente poco utilizada y que se basa en a) el registro directo de los nervios periféricos; b) en índices vegetativos o autonómicos (posible correlación entre el grado de dolor con las alteraciones de la TA, la frecuencia cardiaca, la sudoración de la piel, etc.); c) registros electromiográficos, potenciales evocados (la amplitud de las ondas cerebrales aumenta al incrementarse la intensidad del estímulo doloroso); d) registro EEG; e) imágenes cerebrales: PET.

La valoración objetiva del dolor, cuando ofrezca armas diagnósticas simples, válidas y reproducibles, ayudará a confirmar la aproximación subjetiva al mismo.

BIBLIOGRAFIA

1. Joint Commission on Accreditation of Healthcare 15. Organizations. Pain assessment and management: An organizational approach. Oakbrook Terrace, IL: 2000.
2. Cassinello Javier. El dolor. Definición, tipos patogénicos, formas de presentación y evaluación del dolor. En: Manual SEOM de cuidados continuos. 2004; 455-472
3. Regan J M, Peng P. Neurophysiology cancer pain. Cancer Control 2000; 7 (2):111 - 119.
4. Greco MT, Corli O, Montanari M, Deandrea S, Zagonel V, Apolone G; Writing Protocol Committee; Cancer Pain Outcome Research Study Group (CPOR SG) Investigators. Epidemiology and pattern of care of breakthrough cancer pain in a longitudinal sample of cancer patients: results from the Cancer Pain Outcome Research Study Group. Clin. J. Pain. 2011; 27 (1): 9 – 18.
5. Virizuela Echaburu J A, Escobar Álvarez Y, Cassinello Espinosa J, Borrega García P. Treatment of Cancer Pain: Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) recommendations for clinical practice. Clinical & Translational Oncology. 2012; 7 (14):499-504.
6. Grossman S A, Nesbit S. Cancer related pain. En: Niederhuber John E, eds. Abeloff´s clinical oncology. Churchill Livingstone. Elsevier Inc, 2014; 608-619.
7. Sanz-Ortiz Jaime. Evaluación Clínica del dolor en pacientes con cáncer. En: Díaz Rubio E, Ed. Tratamiento del dolor en Oncología. Madrid: You & Us, 2003.
8. Serrano-Atero M S, Caballero J, Cañas A, García-Saura , P L ; Serrano-Álvarez , C ; Prieto , J. Valoración del dolor. Rev. Soc..Esp. Dolor 2002; 9: 94-108.
9. Downie W W , Leatham P A , Rhind V M , Wright V , Branco J A , Anderson. Studies with pain rating scales. Ann. Rheum. Dis. 1979; 37: 378-381.
10. Keele KD. The pain chart. Lancet.252; 6514: 6 – 8.
11. Price D D, McGrath P A, Rafii A, Buckingham B. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures in chronic and experimental pain. Pain 1983; 17 (1):45 – 56.
12. Dault R L, Cleeland C S, Flanery R C. Development of the Wisconsin Brief Pain Questionnaire to asses pain in cancer and other diseases. Pain 1983; 17 (2):197 – 210.
13. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. Pain 1975; 1 3): 277 – 299.
14. Fishman B, Pasternak S, Wallenstein S L, Houde R W, Hollan JC, Foley K M. The Memorial Pain Assessment Card: a valid instrument for the evaluation of cancer pain. Cancer 1987; 60 (5):1151 – 1158.
15. Monsalve V, Soriano J, De Andrés J. Utilidad del Índice de Lattinen (IL) en la evaluación del dolor crónico: relaciones con afrontamiento y calidad de vida. Rev. Soc. Esp. Dolor 2006; 4: 216 – 29.

TRATAMIENTO DEL DOLOR

Dra. Yolanda Escobar Álvarez
Coordinadora Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Dra. Rebeca Mondéjar Solis
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica.
Hospital General Virgen de la Luz. Cuenca

El tratamiento del dolor oncológico es tan complejo como el propio síntoma e implica la intervención de múltiples disciplinas médicas y numerosos fármacos y técnicas.

Es de destacar que, a pesar de que las recomendaciones sobre la analgesia en pacientes oncológicos se mantienen a lo largo del tiempo con pocas variaciones, los niveles de evidencia en que se basan dichas recomendaciones son, en su mayor parte, endebles y eso ocurre por la dificultad de hacer ensayos clínico randomizados en pacientes con dolor oncológico. La mayor parte de las recomendaciones se basan en los consensos de expertos y en las guías clínicas [1].

PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO DEL DOLOR ONCOLÓGICO.

Hay una serie de aspectos a considerar independientemente del fármaco o fármacos que utilicemos para el control del dolor. Son los siguientes [2]:

- El paciente y sus cuidadores deben estar implicados en dicho tratamiento, para lo cual recibirán información sobre la medicación, su dosificación e intervalos y sus efectos adversos a fin de que puedan informar al personal sanitario.
- La prescripción de los fármacos debe hacerse a horas fijas, nunca "según necesidad" o "cuando aparezca el dolor".
- La mejor vía de administración es la que resulte más cómoda para el paciente y más conveniente para mantener su actividad habitual. La más recomendada en la literatura es la vía oral .
- Los efectos adversos más frecuentes deben ser prevenidos, sobre todos las náuseas, los vómitos y el estreñimiento en el caso de los opioides y la toxicidad digestiva en el de los AINE´s, de forma que la receta para los analgésicos se acompañe de la de aquellos fármacos que prevengan su toxicidad.
- Hay que hacer una reevaluación frecuente tanto de lo logrado en analgesia como de los efectos adversos para cambiar las dosis si es preciso o, incluso, cambiar el fármaco.

- Se deben usar, cuando se consideren necesarios, los bifosfonatos y los radiofármacos y también aquellas técnicas o tratamientos no farmacológicos que puedan ayudar en el control del dolor: ortesis, cirugías y radioterapia.

TRATAMIENTO DEL DOLOR CRÓNICO ONCOLÓGICO.

La OMS estableció en 1996 la llamada escalera analgésica para facilitar el ascenso gradual en el tratamiento en virtud de la intensidad del dolor [3].
La escalera consta de 4 escalones:

Primer escalón: Paracetamol y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).
Administrados solos su indicación es el dolor crónico oncológico de intensidad leve (1 a 3 en la EVA), sobre todo en el de tipo nociceptivo somático y en el visceral.
Su mecanismo de acción es la inhibición de la síntesis de prostaglandinas a través de la inhibición de la enzima ciclooxigenasa.

Han mostrado en ensayos clínicos superioridad analgésica respecto al placebo pero no diferencias entre sí, de modo que no hay ninguno claramente superior (6). Tampoco resulta de mayor utilidad asociar dos AINEs pero hacerlo sí incrementa la toxicidad.
Tienen techo terapéutico y, por ello, dosis máximas recomendadas.
Deben usarse con precaución en pacientes ancianos.
Sus efectos adversos más comunes son gastrointestinales, renales y cardiovasculares.
Asociados a los fármacos del tercer escalón -opioides mayores- han mostrado un aumento de la analgesia y una disminución del consumo de opioides. Hay una débil evidencia respecto a que debe preferirse el paracetamol para combinar con opioides por su perfil de efectos adversos más favorable [4].

En la tabla 1 se recogen los AINEs de uso habitual, sus dosis y sus toxicidades principales.

Tabla 1: Paracetamol y AINEs.

Fármaco	Dosis usuales	Tiempo hasta inicio acción	Precauciones	Dosis máxima diaria
Paracetamol	500-1000mg	15-30 minutos	Hepatotoxicidad	4 x 1000 mg
Ac. Ac.salicílico	200, 400, 600 mg	15-30 minutos	Toxic GI, alergia Antiagreg. plaquet.	3 x 1000 mg
Ibuprofeno	200, 400, 600 mg	15-30 minutos	Toxic. GI y renal	4 x 600 mg
Ketoprofeno	25 ,75 mg	30 minutos	Toxic. GI y renal	4 x 75 mg
Diclofenac	25, 50, 75 mg	30-120 minutos	Toxic. GI y renal	4 x 50 mg
Dexketoprofeno	12.5, 25 mg	30 minutos	Toxic. GI y renal	4 x 25 mg
Naproxeno	250, 375, 500 mg	30 minutos	Toxic GI y renal	2 x 500 mg

Adaptado de JA. Virizuela et al. Clin Transl Oncol 2012; 14: 499-504.

Segundo escalón: Opioides débiles.
Su indicación, según la escalera analgésica, es el dolor crónico oncológico moderado (4 a 6 en la EVA) En la actualidad este grupo de fármacos ha quedado restringido a tres: la codeína, la dihidrocodeína y el tramadol y los tres han mostrado ser superiores a placebo.

La utilidad de los fármacos del segundo escalón se ha valorado en estudios con limitaciones metodológicas y potencia estadística insuficiente, por lo que la recomendación para su uso es débil y podrían ser sustituídos en la práctica clínica por dosis bajas de un opioide del tercer escalón [5].

La codeína es un excelente antitusígeno y un analgésico eficaz que se transforma en morfina en el organismo pero el intenso estreñimiento que produce lo sitúa lejos de la primera línea de elección que habitualmente lo constituye el tramadol, un fármaco complejo con un doble mecanismo de acción: agonista parcial de los receptores mu e inhibidor de la recaptación de la noradrenalina y la serotonina. Por ser un agonista parcial mu tiene techo terapéutico y unas dosis máximas recomendadas de 400 mg/día que no se deben superar porque al hacerlo no se aumenta la eficacia pero sí la toxicidad. Tiene metabolismo hepático y un metabolito activo, el O-demetil-tramadol (2 a 4 veces más potente). Su eliminación es renal y hepática. Vías de administración: oral (con biodisponibilidad del 90-100%), rectal, SC, IV e IM. Sus efectos adversos son los de los opioides.

Respecto a la utilidad de mantener o asociar un AINE a un opioide débil, no parece haber diferencias en la analgesia alcanzada entre la combinación y cada fármaco por separado, por lo que no es una opción especialmente recomendable

Tercer escalón: Opioides mayores o fuertes.
Su indicación según la escalera analgésica es el dolor oncológico intenso (7 a 10 en la EVA).
Este grupo está compuesto por un conjunto de fármacos que en su mayor parte son agonistas totales de los receptores opioides mu y, por ello, con excepción de la buprenorfina, carecen de techo terapéutico y pueden usarse en las dosis que sean precisas.
Constituyen la piedra angular del tratamiento del dolor crónico oncológico.
El patrón-oro ha sido durante 25 años la morfina, que reúne varias características que la han convertido en la primera elección: su seguridad, su versatilidad (múltiples vías de administración y duración de acción) y su precio, pero no una eficacia superior a otros opiodes mayores [6]. Tiene metabolismo hepático y también en intestino delgado y riñón y presenta circulación enterohepática.

El 90% es metabolizada a M3G, un metabolito sin actividad opioide, responsable de los efectos neuroexcitatorios y, el resto, a M6G, que tiene un efecto analgésico 200 veces más potente que la morfina. Su eliminación es renal, por lo que se recomienda disminuir la dosis y aumentar los intervalos en pacientes mayores de 65 años o con disfunción renal previa. Su vida media es de 2 a 3,5 horas y la duración de acción de 3 a 6 horas, aunque existe una forma de absorción lenta que se administra cada 12 horas.

Vías de administración: oral (biodisponibilidad del 20-30%), rectal, SC, IV, IM e intratecal.
Para la vía oral se recomienda una dosis de inicio de 5-10 mg c/ 4 horas. La relación de dosis de morfina equianalgésicas entre vía oral y parenteral es 2:1 o 3:1

Los otros fármacos de este grupo de los que disponemos en España son: fentanilo, oxicodona, buprenorfina, hidromorfona, tapentadol y metadona. [7] Todos ellos actúan sobre el receptor opioide mu y producen la analgesia y los efectos adversos "de clase" de forma bastante similar. El fentanilo transdérmico presenta la ventaja de poderse administrar en pacientes con problemas de deglu-ción o intolerancia a la morfina y la comodidad de aplicarse cada 72 horas.

La oxicodona oral tiene dos presentaciones como tal (una de acción rápida y otra lenta) y una presentación en asociación con naloxona que reduce la incidencia de estreñimiento en los pacientes que la usan, sin que se comprometa el efecto analgésico. Es un fármaco que ha mostrado utilidad en el dolor neuropático. La hidromorfona oral tiene la ventaja de administrarse cada 24 horas.

La buprenorfina trandérmica, al igual que el fentanilo, tiene la ventaja de evitar la vía oral y de una dosificación espaciada en 72 horas, además de poder ser utilizada en pacientes con insuficiencia renal o en tratamiento con hemodiálisis sin necesidad de reducir la dosis.

El tapentadol tiene un doble mecanismo de acción: agonista mu e inhibidor de la recaptación de noradrenalina (MOR-NRI). No tiene todavía completado el ensayo pivotal en pacientes oncológicos pero en dolor no asociado al cáncer ha mostrado eficacia comparable a los demás opioides y un excelente perfil de toxicidad digestiva incluso en ancianos. Actúa también en el dolor neuropático, posiblemente a través del mecanismo NRI.

La metadona es útil en el dolor nociceptivo y en el neuropático y tiene un rápido comienzo de acción pero su variabilidad farmacocinética traducida en una variable vida media plasmática y también impredecible duración del efecto analgésico hacen su uso complicado, salvo para expertos.

Respecto a la capacidad analgésica podemos concluir de los metaanálisis realizados que es similar para morfina, oxicodona, fentanilo e hidromorfona, por lo que cualquiera de ellos puede utilizarse como opioide de primera elección en el tercer escalón y también pueden sustituirse entre sí, usando dosis equianalgésicas, mediante el proceso conocido como rotación de opioides, en caso de mala respuesta analgésica o toxicidad intolerable (Tabla 2)

Su variedad es una ventaja a la hora de ofrecer al paciente la vía, el intervalo y el perfil de toxicidad más adecuado para su situación y necesidades. En la tabla 2 se ilustra la tabla equianalgésica de las Recomendaciones de la SEOM [8]

Tabla 2: Opioides mayores y dosis equianalgésicas por vía oral y trasdérmica

Tratamiento previo	Dosis equianalgésicas (en mg/dia y µg/h)			
Morfina oral	40 mg/d	80 mg/d	120 mg/d	160 mg/d
Oxicodona oral	20 mg/d	40 mg/d	60 mg/d	80 mg/d
Oxicodona/naloxona oral	20/10 mg/d	40/20 mg/d	60/30 mg/d	80/40 mg/d
Hidromorfona oral	4 mg/d	8 mg/d	----	-----
Tapentadol oral	100 mg/d	200 mg/d	300 mg/d	400 mg/d
Fentanilo trasndérmico	12 µg/h	25 µg/h	50 µg/h	75 µg/h
Buprenorfina transdérmica	.....	35 µg/h	52.5 µg/h	70 µg/h

Efectos Adversos comunes de los opioides:

- Digestivos: Constipación, nauseas y vómitos.
- Neurológicos: Sedación, confusión, mioclonias, alucinaciones, alodinia e hiperalgesia
- Depresión respiratoria
- Otros: sudoración, prurito, boca seca, anafilaxia, retención urinaria, edema agudo de pulmón, hipogonadismo e inmunodepresión.

Ya se ha referido que, ante un paciente con dolor intenso que no haya usado opioides previamente, es correcto iniciar el tratamiento con dosis bajas de opioides mayores, utilizando lo que se conoce como "ascensor analgésico", técnica que permite obtener un mejor control analgésico en un periodo de tiempo más breve.

Acerca de la utilidad de la asociación de AINEs con opioides en el tercer escalón, una revisión sistemática de la Cochrane que incluye cinco artículos y otra búsqueda que encuentra siete muestran una evidencia débil de que la combinación puede tener un efecto analgésico aditivo y permitir la reducción de la dosis del opioide.

Respecto al paracetamol, la evidencia es insuficiente para recomendarlo en asociación con opioides en el tercer escalón .

Cuarto escalón de la OMS
Se refiere a las técnicas intervencionistas que ofrecen las Unidades del Dolor y que son especialmente útiles en aquel 10 a 15 % de los procesos dolorosos del cáncer que no obtienen una analgesia suficiente con tratamiento farmacológico y técnicas descritas previamente y consisten en la administración de opioides por vía subdural o intratecal o bien la intervención sobre nervios o plexos para su anulación temporal o definitiva. [9].

CONCEPTOS IMPORTANTES EN EL TRATAMIENTO CON OPIOIDES.

Hay una serie de acciones que se realizan con los opioides (mayores y menores) sobre las que suele haber cierta confusión y pocas evidencias. Son las siguientes:

TITULACIÓN DE DOSIS: Consiste en la administración individual de dosis crecientes de un opioide mayor por vía oral o parenteral, empezando por las más bajas recomendadas y ascendiendo hasta encontrar la dosis que controla el dolor con unos efectos adversos tolerables para el paciente .

El patrón de titulación ha sido la morfina de liberación normal, que tiene 4 horas de duración del efecto, pues las formulaciones de liberación rápida son más flexibles en el periodo de búsqueda de dosis idónea y también cuando el dolor está mal controlado.

Sin embargo, esta técnica no se basa en ensayos clínicos controlados sino en las favorables características famacocinéticas del fármaco.

La aparición de varios opioides con presentaciones de liberación retardada por vía oral y transdérmica ha hecho que se explorase en la práctica clínica la posibilidad de titular con ellos y los resultados han sido buenos, pero siempre complementando dicho tratamiento con la administración de opioides de liberación rápida según necesidad del paciente y en dosis proporcionales a las diarias totales del opioide de base que se recomienda que sean entre el 10 y el 15% de las mismas.

Se recomienda empezar con dosis bajas en aquellos pacientes que no hayan recibido opioides previamente, como de 60 mg de morfina oral al día o 25 µg/h de fentanilo trandérmico [10].

Para pacientes que pasen de un segundo a un tercer escalón analgésico por ineficacia, se recomiendan 60 mg de morfina, con dosis de rescate de un 16% de la dosis diaria total y no se recomienda el fentanilo transdérmico hasta haber alcanzado la estabilidad analgésica.

En pacientes que ya están recibiendo un opioide , el incremento de dosis debe ser del 33 al 50% de la dosis previa, mientras se titula, hasta alcanzar la óptima.

El objetivo final es poder conocer la dosis diaria total necesaria del opioide de liberación rápida para poder convertirla en dosis equianalgésica de un opioide de vida media retardada, para mayor comodidad del paciente.

ROTACIÓN DE OPIOIDES: Se define la rotación de opioides como el cambio de un opioide fuerte a otro o bien un cambio en la vía de administración del mismo opioide. Su objetivo es mejorar el resultado analgésico o bien disminuir la toxicidad.

En la práctica clínica se hace con mucha frecuencia ante las siguientes situaciones [11]:

- Efectos secundarios excesivos o intolerables, sobre todo la neurotoxicidad
- Dolor intenso que no cede con dosis progresivamente más altas del mismo opioide
- Utilidad de un cambio de vía por modificarse la situación del paciente (cambio de parenteral a transdérmica u oral al pasar de ingresado a ambulante, por ejemplo)
- Cambio en la situación clínica del paciente, como la aparición de insuficiencia renal que requiera un fármaco adecuado a esa situación)
- Razones económicas.

No se conoce el mecanismo específico por el cual la rotación aumenta la eficacia analgésica, pero se han establecido una serie de hipótesis que incluyen la variabilidad individual en la respuesta a los distintos agonistas mu y también la presencia de tolerancia cruzada incompleta entre ellos.

La clave para hacer correctamente una rotación es conocer las dosis equianalgésicas de los distintos opioides, así como sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas.

Hay numerosas tablas equianalgésicas que son la base de las recomendaciones clínicas acerca de la correcta rotación de opioides pero, en general, los estudios en los que se basan suelen tener limitaciones importantes, por lo que la información que aportan es variable.

En general, se recomienda que la dosis obtenida en las tablas se reduzca al hacer el cambio pera evitar sobredosificaciones y también se recomienda titular el nuevo fármaco hasta obtener la dosis idónea. En la tabla 4 se establecen recomendaciones clínicas para hacer la conversión de vía y la rotación de opioides [12].

Tabla 4: Recomendaciones clínicas para la conversión de vía y la rotación de opioides.

1.- La rotación debida a toxicidad requiere una dosis de segundo opioide un 30-50% menor que la dosis equivalente, debido a la tolerancia cruzada incompleta.

2.- La rotación debida a un dolor no controlado requiere la dosis equianalgésica, sin disminución.

3.- Un 30% de los pacientes tratados con opioides necesitan una vía de administración alternativa, como ocurre en el caso de aparición de náuseas,vómitos o mucositis.

4.- Antes de iniciar una rotación por presencia de toxicidad, considerar el tratamiento de los efectos adversos establecidos, el descenso de la dosis del opioide si el dolor está controlado y el uso de fármacos adyuvantes asociados.

5.- Cuando se empiece a titular un nuevo opioide, considerar los cambios farmacocinéticas debidos a la edad, las comorbilidades, el género, las interacciones medicamentosas y los posibles fallos de órganos.

6.- Los opioides agonistas parciales obtienen menor analgesia por incremento de dosis en dosis altas que los agonistas totales o los opioides con alta actividad intrínseca, como la metadona; además, las equivalencias analgésicas cambian con las dosis.

7.- La rotación entre opioides de corta y larga duración de acción se debe hacer con mucho cuidado para evitar la sobredosificación.

8.- Ante la presencia de disfunción orgánica, la rotación puede ser potencialmente desastrosa a pesar de respetar las dosis de las tablas equianalgésicas.

9.- Los opioides pueden empeorar un dolor cólico intestinal; para este tipo de dolor, usar mejor corticoesteroides, glicopirrolato u octreótido.

10.- Resolver la toxicidad producida por un opioide lleva tiempo; su persistencia después de haber hecho una rotación puede deberse a un bajo aclaramiento del primer opioide y no a la toxicidad del nuevo.

11.- Rotar a un nuevo opioide antes de alcanzar unos niveles estables del primero carece de sentido desde el punto de vista farmacológico.

TRATAMIENTO DEL DOLOR IRRUPTIVO ONCOLÓGICO.

El concepto de dolor irruptivo es diferente del de dolor crónico, pero ambos están íntimamente relacionados.
Las características del DIO requieren que el fármaco adecuado para su control actúe rápidamente y durante un periodo breve de tiempo.
Hasta la aparición de los fentanilos trasmucosos era la morfina de liberación normal el fármaco más usado para su control pero ni los 30 minutos que tarda en empezar el efecto analgésico ni las 3-4 horas de duración de su acción se corresponden con las necesidades de control de un episodio típico de DIO (13) .

Los fentanilos trasmucosos se han diseñado específicamente para esta indicación y a lo largo de los años han aparecido en diferentes presentaciones en nuestro país: comprimido bucal con soporte, comprimido sublingual, comprimido efervescente oral, fentanilo nasal en pectina, fentanilo nasal en solución acuosa y película soluble oral (Tabla 4); todas ellas se componen de citrato de fentanilo, cuya alta liposolubilidad hace que la absorción sea prácticamente inmediata y sus niveles plasmáticos en sangre, muy altos.
Aunque el efecto es similar para todos ellos, hay alguna característica que los diferencia y que hace que sea preferido uno u otro en determinadas situaciones de los pacientes [14] [15] [16] [17] [18] [19].

Tabla 3: Fentanilos transmucosos disponibles para tratar el DIO.

Fentanilo	ACTIQ®	EFFENTORA®	PECFENT®	ABSTRAL®	INSTANYL®	BREAKYL®
Aplicación	Aplicador TMO	Comprimido oral/SL	Espray IN pectina	Tableta SL	Espray IN acuoso	Película bucal
Dosis inicial	200 mcg	100 mcg	100 mch	100 mcg	50 mcg	200 mcg
Tpo. aplicación	15 min	14–25 min	Immediato	Immediato	Inmediato	15-30 min.
Tpo. Inicio efecto	15 min	10 min	5 min	7-11 min	10 min	No referido
Tmax:	20-40 min.	48 min	20 min	22,5-240 min	12-15 min	60 min
Duración efecto	No referido	No referido	No referido	No referido	No referido	No referido
Tpo hasta 2ª dosis	30 min	30 min	4 horas	15–30 min	10 minutos	4 horas
Biodispo-nibilidad	50% (absoluta)	65% (absoluta)	120% (relativa)	70% (estimada)	89% (absoluta)	71% (absoluta)
Autorre-gulable	Si	No	No	No	No	No
Precisa titulación	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Precisa saliva	Si	Si	No	Si	No	Si

Fuente: Ficha técnica de los productos.

DOLOR NEUROPÁTICO (DN) Y FÁRMACOS COANALGÉSICOS/COADYUVANTES.

Los fármacos adyuvantes se consideran las barandillas de los escalones de la escalera analgésica; son aquellos fármacos que ayudan a controlar el dolor junto con los analgésicos pautados. Algunos tienen efecto analgésico aunque no se formularon para tal indicación, otros no calman directamente el dolor pero cambian su percepción y otros, finalmente, tienen un mecanismo de acción desconocido pero están consagrados por el uso.

Se utilizan, sobre todo, en el dolor neuropático (DN), el cual responde sólo parcialmente a los opioides y precisa, para ser controlado, que se añada alguno de ellos; los opioides que mejor respuesta han mostrado frente al dolor neuropático cuando se combinan con los adyuvantes son la oxicodona, la morfina y la metadona; el tapentadol ha mostrado eficacia en DN benigno pero todavía no tiene evidencia en DN oncológico.

El manejo del dolor neuropático es difícil y complejo y suele precisar la introducción sucesiva de distintos fármacos con diferentes mecanismos de acción; dichos fármacos pueden añadirse en cualquiera de los escalones de la escalera analgésica de la OMS [20].

Fármacos incluidos como adyuvantes:

- Antiepilépticos gabapentinoides: gabapentina y pregabalina.
- Antidepresivos: tricíclicos, venlafaxina y duloxetina.
- Corticoesteroides
- Bifosfonatos y similares
- Antagonistas del receptor NMDA
- Cannabinoides y otros.

Los anticonvulsivantes y antidepresivos aparecen en las recomendaciones clínicas y sus dosis habituales son:

- Gabapentina: 1200 a 3600 mg/día
- Pregabalina: 150 a 600 mg/día
- Amitriptilina: 25 a 150 mg/día
- Duloxetina: 60 a 120 mg/día
- Venlafaxina: 150 a 225 mg/día.

PAPEL DE LOS CORTICOESTEROIDES EN DOLOR ONCOLÓGICO.

Su uso carece de estudios randomizados que evidencien su efecto pero son habituales en la práctica clínica, sobre todo en el dolor neuropático, principalmente el producido por compresión medular o radicular y las metástasis cerebrales con hipertensión intracraneal, aunque también son utilizados en dolor óseo y por obstrucción intestinal [21].
Su mecanismo de acción no se conoce pero se supone que se debe a la acción antiinflamatoria y su capacidad de modular las interacciones neuroinmunes.

El más usado en Oncología es la dexametasona por su elevada potencia, larga duración de acción y mínimos efectos mineralocorticoides. Se recomienda iniciar dosis de 8 mg/día con ajustes posteriores según respuesta analgésica y efectos adversos y hacer un descenso paulatino de la dosis cuando se retiren.

BIFOSFONATOS, F. BIOLÓGICOS Y RADIOISÓTOPOS EN DOLOR ONCOLÓGICO.

Todos ellos se usan en el control del dolor óseo tumoral pero no son fármacos de primera línea [22].

- Los bifosfonatos inhiben la acción de los osteoclastos y están indicados en el dolor por metástasis óseas. El ácido zoledrónico es el más usado y eficaz; se administra con periodicidad mensual a dosis intravenosas de 4 mg durante 15 minutos y requiere control de la función renal además de evaluación dental previa a su uso para evitar la radionecrosis mandibular.

- El anticuerpo monoclonal denosumab antagoniza RANK-L (ligando del receptor transmembrana activador del factor nuclear kappaB) e inhibe la activación de los osteoclastos y la reabsorción ósea. Mejora el dolor además de disminuir los eventos óseos relacionados con las metástasis. Se utiliza por vía subcutánea con periodicidad mensual a dosis de 120 mg. No requiere ajuste por función renal pero también se asocia a osteonecrosis mandibular.

- Loa radiofármacos de uso actual para el dolor óseo tumoral son el Estroncio 89 y el Samario 153. Ambos se administran por vía endovenosa y son útiles para tratar localizaciones metastásicas múltiples de tipo blástico o mixto y con dolor refractario; se requiere una aceptable función de la médula ósea y del riñón. La tasa de respuestas es de 45 a 90% y la duración de la analgesia, de 2 a 6 meses. El Radio 223 es el último en aparecer y tiene la ventaja de emitir partículas alfa con poca capacidad de penetración; su toxicidad principal es la anemia y el dolor óseo en un 20% de pacientes. No está disponible en nuestro país todavía.

MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS EN EL CONTROL DEL DOLOR ONCOLÓGICO.

- **Radioterapia.** Es útil en el tratamiento del dolor por metástasis óseas, compresión nerviosa y metástasis cerebrales, siendo esencial en el manejo del dolor radicular y el de la compresión medular. Puede administrarse en dosis única (8 Gy) o múltiple y en ambos casos es eficaz en un 80% de los casos. Se considera una opción adecuada en pacientes con una expectativa de vida de, al menos, 3 meses.

- **Prótesis, ortesis y rehabilitación.** Son útiles en las metástasis óseas con movilizaciones dolorosas, para permitir la deambulación.

- **Cirugía.** Su principal indicación son las fracturas patológicas relacionadas con las metástasis óseas o las lesiones en riesgo inminente de fractura. En otras situaciones de obstrucción de víscera hueca o compresión, la cirugía de descarga o descompresiva también puede ser útil.

- **Otras medidas:** frío, calor, masajes, ultrasonidos, técnicas psicológicas, relajación y acupuntura. Recomendar su uso en dolor oncológico presenta la dificultad de la falta de evidencia sobre su eficacia y de su baja calidad, cuando existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Caraceni A, Brunelli C, Martini C, Zecca E, De Conno F. Cancer pain assessment in clinical trials. A review of the literatura (1999-2002). J Pain Symptom manage 2005; 29: 507-519.
2. De Wit R, van Dam F, Zandbelt L et al. A Pain education program for chronic cancer pain patients: follow-up results from a randomized controlled trial. Pain 1997; 73:55-69.
3. WHO. Cancer pain relief. 2nd edn. Geneve: World Health Organization, 1996.
4. Mc Nicol E, Strassels SA, Goudas L, lau J, Carr DB. NSAIDS or paracetamol, alone or combined with opioids for cancer pain. Cochrane database Syst Rev 2005; 1: CD005180.
5. Tassinari D, Drudi F, Rosati M, Tombesi P, Sartori S, Maltoni M. The second step of the analgesic ladder and oral tramadol in the treatment of mild to moderate cancer pain: a systematic review. Palliat Med 2011; 25: 410-23.
6. Wiffen PJ, McQuayHJ. Oral morphine for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev 2007; 4:CD003868.
7. Augusto Caraceni , Geoffrey Hanks , Stein Kaasa , Michael I Bennett , Cinzia Brunelli , Nathan Cherry et al. for the European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC) on behalf of the European Association for Palliative Care (EAPC). Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC .Lancet Oncology 2012; 13: 58-68.
8. Juan A. Virizuela, Yolanda Escobar, Javier Casinillo, Pablo Borrega. Treatment of cancer pain: Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) recommendations for clinical practice. Clin Transl Oncol 2012; 14: 499-504.
9. Myers J, Chan V, Jarvis V et al. Intraespinal techniques for pain. Management in cancer patients: a systematic review. Support Care Cancer 2010; 18: 137-149.
10. Mercadante S. Opioid titration in cancer pain: a critical review. Eur J Pain 2007; 11 (8): 823-30.
11. Helena Knotkova, Perry G. Fine and Russell K. Portenoy. Opioid Rotation: The Science and the Limitations of the Equianalgesic Dose Table. Journal of Pain and Symp Manag 2009; vol 1 nº 3: 426-439.
12. Philip E. Shaheen, Declan Walsh, Wael Lasheen, Mellar P. Davis and Ruth L. Lagman. Opioid Equianalgesic Tables: Are They All Equally Dangerous? Journal of Pain and Symp Manag 2009 Vol 38 nº 3: 409-417.
13. Giovanbattista Zepetella, Andrew Davies, Indra Eijgelshoven and Jeroen P. Cansen. A Network Meta-Analysis of the Efficacy of Opioid Analgesics for the management of Breakthrough Cancer Pain Episodes. Journal of Pain and Sympt Manag 2014;47(4):772-785.
14. Ficha técnica de Actiq
15. Ficha técnica de Effentora
16. Ficha técnica de Abstral
17. Ficha técnica Pecfent
18. Ficha técnica Instanyl
19. Ficha técnica Beakyl
20. Athina Vadalouca, Efklidis Raptis, Elena Moka, Panagiotis Zis, Panagiota Sykioti and Ioanna Siafaka. Pharmacological Treatment of Neuropathic Cancer Pain: A Comprehensive Review of the Current Literatura. Pain Practice 2011; vol 12 (3): 219-251
Wojciech Leppert and Tomasz Buss. The Role of Corticoesteriods in the Treatment of Pain in cancer Patients. Curr Pain Headache Rep 2012; 16(4): 307–313.
Howard S Smith. Painful boney metastases. Ann Palliat Med 2012; I (I): 14-31

CUIDADOS DEL FINAL DE LA VIDA

EL FINAL DE LA VIDA. SÍNTOMAS Y COMPLICACIONES MÁS COMUNES

Dr. Nofre Pons Sureda
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica.
Fundacion Hospital Comarcal D'Inca. Illes Balears

Dra. María Ramírez Rotger
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitari Son Espases de Palma de Mallorca. Illes Balears

Dª. Mónica Martí Sastre
Psicooncóloga, Servicio de Oncología Médica.
Fundacion Hospital Comarcal D'Inca. Illes Balears

Los pacientes con cáncer mueren de su enfermedad en la mitad de los casos. Cuando se trata de pacientes avanzados, la mayoría en manos de los oncólogos, esta proporción aumenta considerablemente. Como profesional y responsable de estos enfermos, el oncólogo médico debe tener los conocimientos y la actitud necesaria para resolver los problemas clínicos que conllevan estos pacientes. Son los últimos días de la vida. Posiblemente los más importantes de su vida.

Nuestra obligación es atender de manera profesional, con toda la implicación necesaria, para conseguir- puede parecer paradójico- la atención médica, de enfermería, del entorno, de la mayor excelencia.

Esta atención, a menudo relegada, delegada a los profesionales de menor experiencia, o a los residentes, se produce en una fase de la enfermedad en la que mayor importancia tienen los detalles, no siempre constatados en la historia clínica y evolución de nuestros pacientes.

- Sabemos cuando un enfermo nuestro ha fallecido?
- Sabemos dónde?
- En qué circunstancias?
- Han sido controlados sus síntomas?
- Han sido controladas sus necesidades?
- Conocemos la situación de la familia tras la muerte?. Sus necesidades asistenciales, médicas, psicológicas, sociales?
- Este capítulo pretende reflexionar y sacar conclusiones prácticas para la mejora del fin de la vida de los pacientes que no hemos podido curar.

LOS ÚLTIMOS DÍAS

Sería inútil definir el concepto clínico de "últimos días" en paciente con cáncer. Los parámetros cronológicos (los que determinan un tiempo futuro hasta el final de la vida, han demostrado su inutilidad. La definición del paciente según las guías en curso [1] –previsión de muerte del paciente en menos de seis meses- es demasiado amplias y poco concretas.

La realidad es que la definición "los últimos días" de un paciente oncológico viene determinada por distintos valores:

- Expectativas de vida del paciente
- Complejidad clínica: síntomas y capacidad de control de los mismos.
- Objetivos prioritarios de confort y calidad de vida
- Consenso- basado en datos clínicos objetivos- con el paciente considerando su actitud y sus voluntades.

Desde el punto de vista epidemiológico, la situación de "últimos días" se produce en nuestra sociedad, en el ámbito hospitalario. Las unidades de cuidados paliativos ofrecen una atención experta y específica, el soporte domiciliario en atención primaria se ha convertido en un formidable instrumento de atención de calidad, pero la realidad es que nuestros pacientes siguen muriendo en un alto porcentaje [2] en los hospitales de agudos.

Por ello, los oncólogos, debemos estar formados para una atención digna, implicada, y con la calidez necesaria para facilitar estos "últimos días", tal vez-quién sabe- los más importantes de la vida del paciente

CAMBIO DE OBJETIVOS. A LA BÚSQUEDA DE LA CALIDAD DE VIDA.

Cuando entramos en este mal definido y proceloso período de "los últimos días", es necesario considerar la necesidad de cambio de los objetivos del equipo médico, el de enfermería, el del propio paciente y el de su entorno familiar.

Posiblemente hasta este momento, -aunque el paciente lleve tiempo sin tratamiento activo para su enfermedad.- no se ha contemplado el final de la vida como una situación inmediata.

Los objetivos en esta nueva situación van encaminados a mantener en lo posible la dignidad del paciente. (Tabla 1)

Tabla 1. Objetivos médicos ante el final de la vida

• Control de síntomas • Adaptación psicológica del paciente a sus carencias • Mantenimiento de su movilidad y autoimagen • Cuidado de su intimidad y la de su entorno familiar • Satisfacción de sus necesidades espirituales • Información continuada según las demandas del paciente

EL PRONÓSTICO DEL PACIENTE AVANZADO

Uno de los problemas que el clínico tiene en el paciente avanzado es la dificultad del pronóstico. Los estudios que valoran las variables que pueden orientarnos en la predicción de muerte [3,4,5] coinciden en la imprecisión de los pronósticos a corto plazo, tanto por parte del médico como por enfermería.

La Tabla 2 recoge las variables clínicas y analíticas más importantes como factor pronóstico.

Tabla2. Factores predictivos de muerte en pacientes con cancer avanzado.

	MORITA (3)	MALTONI (4)	PORTA (5)
I. Karnofsky	■	■	
Ingesta oral	■		
Edemas	■		
Disnea	■	■	
Delirium	■		
Anorexia		■	
Leucocitosis		■	
Linfocitosis		■	
Impresión clínica		■	
Albúmina			■
Hiponatremia			■
Proteínas totales			■

SÍNTOMAS FRECUENTES

El paciente sufre una serie de síntomas que evolucionan en su gravedad a lo largo de los días, se controlan unos y aparecen otros. En contra de lo que asumen a menudo la familia, la sociedad e incluso algunos profesionales, no es el período en el que "ya no hay nada que hacer" sino la etapa de la enfermedad en que más intensivamente debemos valorar y tratar los síntomas.

DOLOR

El control del síntoma dolor ya se comenta extensamente en otros apartados de este libro. Sin embargo, debemos advertir que en el ámbito hospitalario, siguen falleciendo los pacientes con dolor en un porcentaje no aceptable.

En el paciente avanzado y en sus últimos días, la disminución de conciencia no debe ser una razón para disminuir las dosis de opioides. Es más: posiblemente exija una enérgica re-titulación de las dosis de fármacos, por aumento de la intensidad del síntoma.

DISNEA

La disnea es un síntoma frecuente al final de la vida. Puede deberse a causas propias de la enfermedad tumoral (primario de pulmón, linfangitis carcinomatosa, derrame pleural, etc. o bien a patologías asociadas: insuficiencia cardíaca con edema agudo de pulmón, tromboembolismo pulmonar, broncopatía crónica, sobreinfección respiratoria, etc.

Curiosamente las metástasis pulmonares raramente ocasionan disnea por ellas mismas. No aconsejamos en esta fase de enfermedad gasometrías arteriales rutinarias, en primer lugar por ser una prueba dolorosa, pero además no siempre se relaciona con la percepción de "falta de aire" del paciente.

El tratamiento se encaminará a la causa tratable de la disnea, sin excluir punciones evacuadoras en caso de derrame.

La oxigenoterapia no siempre es efectiva en estos pacientes, y no por aumentar las concentraciones al 100% produciremos mejoría del síntoma. Es más, el oxígeno favorece la sequedad de mucosas, y las mascarillas pueden ocasionar a menudo sensación de agobio añadido. Curiosamente, la sensación de aire fresco en la cara, con el antiguo abanico o ventilador, alivia a menudo el síntoma.

El tratamiento farmacológico de la disnea se basa en la morfina. Se ha mostrado como el mejor antidisneico, a dosis repetidas cada cuatro horas, por vía endovenosa o subcutánea. El nivel donde actúa es desconocido. Si fuese puramente una acción a nivel de sistema nervioso central, produciría en todos los casos una elevación del CO2 por depresión del centro respiratorio, sin embargo ello no se produce con frecuencia, por lo que se ha sugerido un mecanismo periférico de los opioides a nivel pulmonar.[6] Los ensayos con morfina inhalada como antidisneico son contradictorios.

El soporte psicológico, con las técnicas de control de respiración, es de gran ayuda, ya que el paciente presenta indisolublemente junto con la disnea, un elevado nivel de ansiedad que puede llegar al pánico. El uso de benzodiacepinas de corta duración (alprazolam sublingual, o midazolam endovenoso) puede ser útil en las crisis.

CANSANCIO Y FATIGA

Constituye el síntoma más frecuente en los últimos días del paciente oncológico.
El cansancio invencible, que dificulta la movilidad, se asocia a menudo a la anorexia y a una percepción negativa de la imagen corporal.

El cáncer tiene poderosos mecanismos para la producción de cansancio: factores lipolíticos y proteolíticos, productos de degradación del propio tumor. A ello se añaden los factores inducidos en el paciente: factor de necrosis tumoral, interleukinas 1 y 6 , etc.

Además, existen factores derivados del tratamiento actual o previo del paciente. La mayoría de nuestros pacientes reciben corticoides por diversas razones, entre ellas la anorexia. Estos medicamentos provocan o agravan la sarcopenia.

Si no se le da importancia que se merece a la hora de valorar los síntomas, tal vez sea por la ausencia de medidas terapéuticas efectivas: los anabolizantes esteroideos, progesterona, o los derivados de anfetamina se han utilizado con escasos resultados. La estrategia médica más efectiva es promover la aceptación, en lo posible, de la situación por parte del paciente, y estimular su movilidad, evitando encamamiento las veinticuatro horas.

ANOREXIA

Íntimamente ligada al cansancio y con las parecidas conclusiones respecto a la efectividad terapéutica. En estos pacientes se deben suprimir las restricciones habituales por patologías asociadas: dieta sin sal, diabética, etc. ya que no ayudan en absoluto a hacer apetecibles los platos, y pierden relevancia como factor protector de la salud.

La dieta libre, con los alimentos que más apetezcan al paciente. Raciones pequeñas, en platos pequeños y aprovechar las horas del desayuno para la mayor ingesta, son pequeñas ayudas.

Es importante la labor de educación a la familia para evitar la presión sobre el paciente a que coma. "Si no come se morirá" es la frase más repetida en las habitaciones de nuestros pacientes. Si bien el soporte nutricional es un factor importante en los pacientes en tratamiento activo, este deja de tener significado en la fase final de la enfermedad.

Los suplementos proteicos, indicados en otras situaciones, no aportan mejoría sustancial al problema nutritivo.

Se han utilizado diversos fármacos antianoréxicos: Tanto los corticoides a distintas dosis, como el megestrol a dosis de 400-800 mg/día mejoran subjetivamente la sensación de anorexia, y disminuyen la pérdida de peso, pero no mejoran la sarcopenia. La metoclopramida, la ciproheptadina y los cannabinoides se han ensayado con resultados poco concluyentes.

DELIRIUM

El delirium, con o sin agitación psicomotora, es una complicación frecuente en los pacientes ingresados y a menudo es el primer signo del proceso agónico.

La incidencia del delirium en los pacientes con cáncer avanzado se ha calculado en un 30% [7]
La desorientación temporo-espacial, preferentemente nocturna, se acompaña de sufrimiento psíquico del paciente y ansiedad asociada a la familia.

El tratamiento de elección, además de los elementos ambientales adecuados: silencio, luz natural, etc., es el Haloperidol. Debe titularse la dosis necesaria para controlar el síntoma, repitiendo administración de 1 mg cada media hora, hasta conseguir tranquilizar al paciente.

ESTREÑIMIENTO Y RETENCIÓN DE ORINA

En los útlimos días tendremos especial cuidado en asegurar la correcta evacuación de las heces y la orina del paciente. El estreñimiento es un síntoma universal en nuestros pacientes (sedentarismo, utilización de opioides), La retención aguda de orina, con globo vesical ha sido, en la experiencia de los autores, causa no diagnosticada de agitación no controlada.

LOS ÚLTIMOS MOMENTOS. ¿HAY QUE SEDAR?

Cuando el paciente evoluciona hasta acercarse a los últimos momentos, los objetivos se mantienen: mantener una vida digna hasta la muerte. Aquí aparece la duda sobre si sedar o no al paciente.

Se trata de una decisión vital que repercute directamente sobre la calidad asistencial. El porcentaje de pacientes terminales que mueren bajo sedación es altamente variable según la localización (domicilio, hospice, unidad de cuidados paliativos, hospital de agudos...) y con diferencias importantes culturales y geográficas. En un estudio multicéntrico internacional, los pacientes que morían con sedación farmacológica oscilaban entre el 15 y el 36%, Este estudio otorgaba a nuestro país, concretamente un hospital de Madrid, el 22% de sedación terminal. [8]

La sedación es un acto asistencial. Forma parte de la praxis médica y está sometido a las normas de la bioética. No sedaremos por tranquilidad del médico o de la familia. El paciente seguirá siendo soberano en sus decisiones en la medida en que la realidad lo permita.

1. Por tanto, es una decisión **que toma el médico**. Esta decisión, la sedación farmacológica al paciente terminal debe tomarse, a ser posible, después de una discusión entre el equipo asistencial sobre la oportunidad de la misma. Por otra parte, es imprescindible el consentimiento informado y la participación de la familia y del propio paciente, en los casos seleccionados en que la comunicación con el mismo tenga la consistencia que lo permita.

2. Es conocida y ya comentada la dificultad de los profesionales médicos y de enfermería en dar un pronóstico a corto plazo ante una enfermedad avanzada. A efectos de actuación consideraremos **expectativa limitada de vida aquella situación que probablemente suponga la muerte del paciente en el hospital**.

La condición sine qua non para la sedación farmacológica es que presente síntomas incapaces de ser controlados por las maniobras farmacológicas llevadas al límite.

- Disnea
- Agitación/ delirium
- Dolor
- Hemorragia Masiva
- Estridor laríngeo
- Sufrimiento psicológico no soportable por el paciente.

MOMENTO DE LA SEDACIÓN

Es conveniente que la decisión de sedar al paciente se tome por el equipo asistencial habitual, que conoce la historia clínica y la biografía del mismo (relaciones familiares, actitud ante la enfermedad, etc...) y no por el médico en horas intempestivas. Por ello sigue en discusión la oportunidad de la sedación en salas de urgencias, salvo situaciones clínicas límite (hemorragia masiva, estridor, disnea grave, etc...)
Debe respetarse hasta el final el deseo del paciente en relación al momento en que quiera iniciar la sedación: despedida, confirmación de las últimas voluntades...

IRREVERSIBILIDAD

La sedación farmacológica es una maniobra terapéutica reversible desde el punto de vista técnico, pero las trascendentales connotaciones de la misma la convierten, en la práctica, en irreversible. Es decir, si procedemos a una sedación es para controlar unos síntomas ante una muerte evidente. No hay marcha atrás.

Pautas de sedación

- Utilizaremos los fármacos con la mínima dosis efectiva
- Utilizaremos, siempre que sea posible, bomba de infusión continua eléctrica o elástica. La vía es indistintamente endovenosa o subcutánea. Los pacientes ingresados a menudo llevan vía venosa de mantenimiento o reservorio subcutáneo "port-a-cath", que puede seguir siendo utilizado en la sedación.

Tabla 3. Escala de Ramsay

Puntuación	Características del paciente
1	Ansioso, agitado.
2	Cooperador, orientado y tranquilo.
3	Disminución de la conciencia, pero con respuesta a ordenes.
4	Dormido, respuesta brusca a la presión sobre el globo ocular..
5	Dormido, respuesta lenta a la presión sobre el globo ocular..
6	Dormido, no responde a la presión sobre el globo ocular ni a estímulos dolorosos

Morfina. Se podría discutir si es necesaria la morfina en la sedación. Lo que si está claro es que la mayoría de los pacientes ya llevan pauta de opioides, y es una medida prudente mantenerlos, y tal vez aumentar la dosis. La dosis se mantendrá por vía endovenosa, 45- 60 mg cada 24 horas. La excepción es si el paciente utiliza analgesia con mórficos transdérmicos, con lo que se puede mantener esta vía

Midazolam, dosis inicial de 45 a 60 mg cada 24 horas. Si el contexto del paciente así lo aconseja, se puede iniciar dosis de carga con 5 o 7,5 mg en 50 cc de suero.-(las ampollas son de 5. 15 y 50 mg) NO debemos sobrepasar la dosis de 160 mg por el peligro de delirium paradójico.

VALORACIÓN

La primera valoración se hará a los 60 minutos de iniciar la sedación. Es muy útil la escala de Ramsay (9) , si previamente hemos planificado el nivel de sedación que queremos conseguir.
Si no se consigue el objetivo, subiremos el ritmo de infusión un 10%, y, por consiguiente, la dosis de 24 horas. Seguiremos valorando al paciente cada hora hasta estar seguros de conseguir el grado de sedación planificado.

SEDACIÓN CON PROPOFOL

Alternativa en los casos en que no se consigue la sedación satisfactoria con morfina-midazolam. Los pacientes con larga historia de tratamiento con opioides, alcohólicos o adictos a drogas, pueden ser refractarios al esquema citado.

El propofol se administrará en infusión continua endovenosa. Inicialmente al ritmo de 40 mg /hora. Aumentaremos el ritmo de 20 en 20 mg hora cada 10 minutos, hasta conseguir el nivel de sedación deseado, normalmente 120-240 mg hora.
Diprivan®: 20 mg/mL (ampollas de 50 mL, 1000 mg)

Una sedación bien indicada no debe durar más de 72 horas. A partir de este término, la ansiedad familiar ante la incertidumbre del desenlace se convierte en el problema más importante a controlar.

MEDIDAS COMPLEMENTARIAS

Y no menos importantes en las últimas horas. Corresponden a los cuidados de enfermería, que deben participar del objetivo único, el confort del paciente y la llegada de una muerte digna.

Cuidados de la boca. Obligadas en la sedación. El paciente presenta xerostomía por los fármacos y la oxigenoterapia (prescindible en estos momentos). Es preciso un protocolo específico de humidificación, antisepsia y aspirado de secreciones.

Supresión de medicación prescindible. El paciente deja de precisar profilaxis de fenómenos trombóticos, tratamiento antibiótico, inhibidores de bomba de protones, control de glucemia y pauta móvil de insulina, etc. A menudo olvidamos suprimir estas medidas ya inútiles y molestas para el paciente.

Supresión de constantes vitales prescindibles. Dejan de tener sentido y solo añaden molestias al paciente. Debe de explicarse este detalle a los familiares. Pueden mantenerse, si se considera necesario como factor pronóstico la temperatura y tensión arterial

Prevención y tratamiento del estertor agónico. Se produce por acumulación de secreciones e incapacidad del paciente para expulsarlas. Se puede añadir escopolamina a la infusión (2 mg/24 horas) o administrarla por vía subcutánea (0,5 cada 8 horas) , pero lo más importante es explicar a la familia que el paciente no sufre, "no muere ahogado"

Disminución del aporte hídrico. Un paciente sedado tiene tendencia a la oliguria o anuria, hará fácilmente edemas y anasarca. Como la sensación de sed es independiente del aporte hídrico, reduciremos al mínimo la entrada de sueros.

Atención a la familia: Tendremos el mismo rigor y delicadeza en la información a la familia como en los días antes de la sedación. A ser posible se instalará al paciente en habitación individual o se bloqueará la cama del compañero de habitación para conseguir una muerte en condiciones de intimidad familiar.

CONCLUSIONES

La etapa final del paciente oncológico, sus "últimos días", supone un cambio de objetivos, no de intensidad de la atención médica y de enfermería.
La misión del oncólogo medico en esta situación es favorecer una muerte digna con el menor sufrimiento del paciente y familia. Los síntomas en esta etapa son múltiples y cambiantes. Requieren una atención intensiva La decisión de sedación farmacológica es un acto médico, irreversible y con indicaciones determinadas, con necesidad de consentimiento informado al menos de la familia del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. NCCN. Guidelines, Palliative Care 2.2013
2. Zertuche T, Guell E, Fariñas O, Ranis A, Gomez-Batiste X, Pascual A. Prevalence ef advanced terminally ill patients in an acute tertiary care hospital. 12 Congress EAPC. Lisboa Mayo 2011
3. Morita T, Tsunoda J Inoue S, et al. The Palliative Prognostic Index: a scoring system for survival prediction of terminally ill cáncer patients. Support Care Cancer 1999;7:128-33.
4. Maltoni M, Pirovano M, Scarpi E, et al. Prediction of survival of patients terminally ill with cáncer. Cancer 1995;75:2613-2622.
5. Porta J, Nabal M, Viñas J. Predicción de la supervivencia en los pacientes con neoplasias en fase terminal.Medicina Paliativa 1997;4:5-97(2) 6-9.
6. Bruera A, et al. Subcutaneus morphine for dyspnea in cáncer patients . Annals of Internal Medicine.1993. 119: 906-907.
7. Caraceni A et al. The impact of delirium on the short term prognosis of advanced cáncer patients. 2000. Cancer 89: 1145-8.
8. Fainsinger L et al. A milticentre international study of sedation for uncontrolled symptoms in terminally ill. Palliative Medicine 2000. 14: 257-265
9. Ramsay, MA, Savege, TM, Simpson, BR, Goodwin, R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. Br Med J 1974; 2:656.
10. Fulton B; Sorkin EM. Propofol. An overview of its pharmacology and a review of its clinical efficacy in intensive care sedation. Drugs 1995 Oct;50(4):636-57.

TRATAMIENTO DE SÍNTOMAS REFRACTARIOS EN EL FINAL DE LA VIDA. SEDACIÓN PALIATIVA Y TERMINAL, SUS INDICACIONES Y CONSIDERACIONES ÉTICAS

Dr. Albert Tuca Rodríguez
Médico Coordinador. Servicio de Cuidados Paliativos.
Hospital Clínic i Provincial. Barcelona

Frecuentemente la situación clínica de los enfermos oncológicos avanzados y en situación de final de vida es compleja. El proceso de final de vida es el tiempo que precede a la muerte del enfermo cuando ésta es previsible y la vida se extingue gradualmente. Se trata de una intensa experiencia vital que puede estar marcada, en función de las características clínicas y personales del paciente, tanto por la presencia de sufrimiento, amenazas e incertidumbres, como por la emergencia de valores, significados y decisiones avanzadas.

El sufrimiento en el proceso de fin de vida puede estar condicionado por la presencia de múltiples e intensos síntomas físicos, un marcado deterioro funcional y aumento de la dependencia, la angustia existencial, la incertidumbre, la impotencia y el agotamiento de los recursos personales para enfrentarse a la amenaza vital. La experiencia del paciente se describe en la individual y singular interacción entre el proceso adaptativo a una realidad inevitable y el potencial sufrimiento expresado en todas las dimensiones humanas (físicas, emocional, social y espiritual). Aliviar el dolor y el sufrimiento, no abandonar y atender al incurable, y promover una muerte tranquila cuando esta no es evitable son objetivos de la medicina con el mismo rango ético que prevenir y curar las enfermedades.[1]

Cuando los tratamientos oncológicos ya no son capaces de modificar la historia natural de la enfermedad adquiere una relevancia prioritaria el control sintomático del enfermo. Los objetivos del tratamiento paliativo son el control de los síntomas tratables y favorecer la mejor adaptación posible al deterioro general inexorable condicionado por la progresión de la neoplasia y las complicaciones médicas asociadas.

En los últimos años se ha avanzado mucho en el conocimiento y en el tratamiento de estos enfermos. Sin embargo, y a pesar de estos avances, se observan frecuentemente síntomas de alta severidad, vividos por los pacientes como intolerables y que no responden a las medidas terapéuticas paliativas habituales. Se trata de situaciones devastadoras, asociadas en general a un deterioro rápido del paciente y que muchas veces anuncian una muerte próxima. El carácter intolerable e irrepetible de esta situación, asociado a la resistencia terapéutica, obliga al equipo asistencial a dar una respuesta ajustada y proporcional que en muchas ocasiones comporta la indicación de sedación del enfermo.

CONCEPTO Y DEFINICIONES

La formulación general tanto del concepto de síntoma refractario como el de sedación, especialmente cuando se asocian en una decisión clínica, esconde una ambigüedad semántica que puede inducir a confusión en la práctica clínica. Por dicho motivo, es importante definir dichos conceptos, acotando y especificando su contenido.

Síntoma refractario

El término refractario puede aplicarse cuando un síntoma o complejo sintomático no puede ser adecuadamente controlado a pesar de los intensos esfuerzos para identificar un tratamiento tolerable que no comprometa la consciencia del paciente (Cherny y Portenoy, mod.) [2,6,11]
Para que este concepto sea operativo en los argumentos clínicos de toma de decisiones, forzosamente se ha definir en un marco de severidad sintomática, temporalidad y resistencia terapéutica.

Severidad

Como hemos dicho antes y contemplando todas las dimensiones humanas del sufrimiento, la vivencia del síntoma adquiere un significado único y singular para cada paciente. En el ámbito de toma de decisiones clínicas, especialmente cuando implica una indicación de sedación, la severidad sintomática ha de alcanzar el carácter de intolerable.

Resistencia terapéutica

Es importante confirmar que se han agotado todas las posibilidades terapéuticas que sean posibles para un adecuado control sintomático sin comprometer el nivel de consciencia del enfermo.

Tiempo razonable

La confirmación de la resistencia a las medidas paliativas habituales requiere el tiempo necesario para su utilización y la confirmación de la ausencia de una respuesta adecuada. Se tiene que actuar con diligencia y agilidad porque no sería justificable mantener a un enfermo en una situación devastadora e intolerable más allá de un tiempo razonablemente corto.

Sedación

La Sociedad Española de Cuidados Paliativos ha formulado las siguientes definiciones atendiendo a la diferencia entre sedación paliativa y terminal. [3]

Sedación paliativa

"Se entiende por sedación paliativa la administración deliberada de fármacos en las combinaciones y dosis requeridas, para reducir la consciencia del paciente con enfermedad avanzada o terminal, tanto como sea preciso para aliviar adecuadamente uno o más síntomas refractarios y con su consentimiento explícito, implícito o delegado".

Esta formulación incluye aquellas situaciones de agravamiento sintomático en forma progresiva o en crisis, así como medidas diagnósticas o terapéuticas que sean percibidas como intolerables para el enfermo. La sedación se establece como la única medida posible para aliviar este sufrimiento, asumiendo los potenciales riesgos que ésta comporta, con el consentimiento del paciente y previendo en algunos casos su reversibilidad.

Sedación terminal o en la agonía
"Se entiende por sedación terminal la administración deliberada de fármacos para lograr el alivio, inalcanzable con otras medidas, de un sufrimiento físico y/o psicológico, mediante la disminución suficientemente profunda y previsiblemente irreversible de la conciencia de un paciente cuya muerte se prevé muy próxima y con un consentimiento explícito, implícito o delegado".

INCIDENCIA Y SUS CAUSAS DE SEDACIÓN

La frecuencia comunicada en los estudios que hacen referencia a la sedación terminal es muy amplia, variando desde el 1% al 72%, con una frecuencia promedio del 25% [2,5,6,11-13]. Las diferencias observadas entre los diferentes estudios se deben fundamentalmente al diseño del estudio, a la definición de sedación establecida y el escenario de intervención:

- Diseño prospectivo versus retrospectivo.
- Sedación en el escenario hospitalario versus domiciliario.
- Inclusión de pacientes que fallecen con una disminución de consciencia debida a la propia volución de la enfermedad asociado a los efectos secundarios inevitables del tratamiento establecido sin intención específicamente sedante.

Los síntomas refractarios que condicionan la indicación de sedación en estos estudios varían también ostensiblemente según el diseño del estudio. Se acepta que las causas más frecuentes de sedación son la disnea, el delirium, el dolor y el sufrimiento psicológico (Tabla 1).

Tabla 1: Causas de sedación (%)

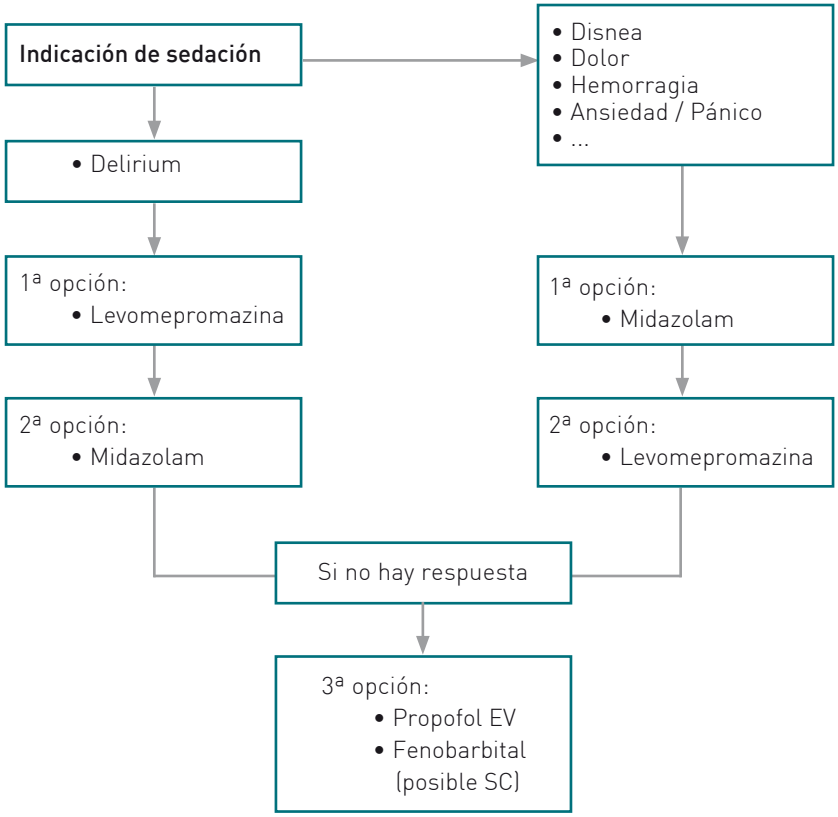
	Disnea	Dolor	Delirium agitado	Vómitos incohercibles	Hemorragia	Deterioro general	Sufrimiento psicológico
Ventafridda (1990)	52	49	17	8	-	-	-
Ojeda (1987)	74	6	37	3	8	-	-
Stone (1997)	20	20	60	-	-	-	26
Morita (1999)	41	13	42	2	-	-	2
Porta (1999)	23	23	21	6	9	2	36
Faisinger (2000)	27	7	62	9	3	-	11
Chiu (2001)	23	10	57	-	-	-	-
Valor medio	35	19	44	6	7	2	19

FÁRMACOS UTILIZADOS EN LA SEDACIÓN

Los fármacos más utilizados de forma asilada o en combinación para la sedación paliativa y terminal son el midazolam, el haloperidol, la levomepromazina y la morfina. [4,10-12] En la bibliografía aparece la morfina como uno de los fármacos más usados, a pesar de que se reconoce como un mal fármaco sedante. Este registro se debe a que se prescribió la morfina, o un aumento drástico de ésta, en situación de dolor refractario o de disnea asociado a otros fármacos sedantes.

En términos generales, los neurolépticos son los fármacos de primera línea en el caso de indicación de sedación por delirium. En el resto de casos las benzodiazepinas de acción rápida e incisiva, como el midazolam, son los fármacos más adecuados (Figura 1). Si no hay una respuesta adecuada se pueden utilizar los neurolépticos y benzidiazepinas en combinación. En el medio domiciliario o si existe imposibilidad de venoclisis, la vía subcutánea ofrece una excelente alternativa para administración de fármacos sedantes. Todos estos fármacos, excepto el propofol, tienen una alta biodisponibilidad y efectividad por vía subcutánea, ya sea de forma intermitente o en infusión continua (bombas portátiles). El propofol es un fármaco muy útil por su rapidez de acción y por la también rápida reversión del estado de alerta una vez detenida la infusión[9]. Por este motivo se utiliza con frecuencia como tercera opción en el caso de ausencia de respuesta a las primeras medidas en la sedación terminal o en la sedación paliativa cuando se prevé su reversibilidad en minutos o pocas horas (exploraciones, curas dolorosas intolerables).

Figura 1. Esquema orientativo de sedación en síntomas refractarios.



CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se ha discutido mucho sobre la similitud entre la sedación y la eutanasia, llegando incluso algunos autores a definir la sedación como una eutanasia lenta. La diferencia fundamental se basa en el objetivo, la proporcionalidad y el carácter temporal (circunstancial o planificado).

Se puede considerar la sedación paliativa o en agonía como una práctica éticamente lícita basándose en el principio de doble efecto:

- Objetivo de la sedación no es provocar la muerte si no aliviar síntomas intolerables refractarios al tratamiento habitual.
- La intensidad del tratamiento sedante es proporcional únicamente al efecto deseado de reducir el nivel de consciencia.
- El efecto secundario potencial de la sedación podría ser acelerar el proceso de muerte. Sin embargo, el objetivo de control de los síntomas refractarios mediante la reducción del nivel de consciencia no se asocia necesariamente al efecto potencial de aceleración del proceso de muerte.
- El alivio de síntomas refractarios e intolerables en una situación de final de vida es inequívocamente beneficioso.

Como es obvio, es muy importante explorar y conocer la voluntad del paciente en estos casos. Si es posible, en casos de enfermedad incurable y rápidamente progresiva, sería muy importante la planificación anticipada de cuidados. Este proceso comprende una invitación a pensar, hablar y compartir los pensamientos y deseos del paciente en referencia a su atención médica y de cuidados en el proceso de final de vida. El plan anticipado de cuidados involucra al propio enfermo, su familia y el equipo asistencial, que establecen un proceso reflexivo que comprende:

- Revisión de los puntos de vista y valores personales sobre el proceso de final de vida.
- Confirmación grado de conocimiento y comprensión de de la situación clínica actual y su pronóstico. Si es necesario mejorar el grado de conocimiento e introspección de la información recibida.
- Reflexión sobre las opciones de tratamiento y atención.
- Facilitación el proceso de tomas de decisiones avanzadas sobre las opciones de cuidado en el final de la vida de forma autónoma y compartida con el equipo asistencial.
- Constancia documental del proceso y en su caso la formalización de un documento de voluntades anticipadas (DVA).

El consentimiento informado por escrito para la sedación terminal muchas veces es difícil de obtener debido a que la indicación se establece en le contexto de una situación crítica de extremo sufrimiento del paciente o de incapacidad cognitiva. Es más, intentar formalizar un consentimiento por escrito podría ser "poco sensible, inoportuno e incluso nocivo", considerándose suficiente el consentimiento verbal expresado y reflejado en la historia clínica. [11,13] En el caso de que no sea posible valorar la voluntad del paciente, ya sea por la situación clínica o de deterioro cognitvo, los

datos obtenidos en la comunicación previa con el enfermo explorando sus valores y significados, así como sus estrategias de afrontamiento, pueden facilitar la toma de decisiones compartida con la familia. En estos casos y en ausencia de un DVA formalizado, adquiere especial relevancia el registro en la historia clínica del plan avanzado de cuidados y/o la delegación de la toma de decisiones en la familia o personas vinculadas al enfermo (consentimiento por substitución o delegado). Cuando no existen familiares o personas vinculadas y el enfermo no es competente para expresar sus decisiones autónomas, se entiende que el equipo sanitario puede asumir razonablemente la responsabilidad en las intervenciones que a su a su juicio clínico beneficien más al paciente. [3,7,8,11,13]

CONCLUSIÓN

- La sedación paliativa o terminal responde a la necesidad clínica de controlar una situación sintomática intolerable y sin posibilidad de respuesta a los tratamientos habituales.
- La necesidad de sedación terminal surge con frecuencia de forma súbita, asociada a un deterioro rápido del estado general del paciente que anuncia la inminencia de su muerte. Esta característica confiriere el carácter irrepetible de la situación, de forma que una actitud dubitativa en la toma de decisiones puede mantener al enfermo en un sufrimiento innecesario más allá de un tiempo razonable. Por dicho motivo y comprendiendo la innegable dificultad clínica de su indicación, es importante haber explorado precozmente todos los tratamientos habituales posibles y su grado de respuesta, así como los valores y voluntades del enfermo.
- La sedación terminal o paliativa se acepta como éticamente lícita considerando la necesidad imperativa de paliación y su proporcionalidad, siempre y cuando se contemplen y registren de forma clara todos los argumentos clínicos que la justifican.

BIBLIOGRAFÍA

1. The Hastings Centre. The goals of Medicine. Setting new priorities. An International Project of the Hastings Centre. Hastings Cen Rep 1996; 26 (Suppl 6): S13.
2. Charter S, Viola R, Paterson J, Jarvis V. Sedation for intractable distress in the dying – a survey of experts. Palliative Medicine 1998; 12: 255-269.
3. Comité de Ética de la SECPAL. Aspectos éticos de la sedación en cuidados paliativos. Medicina Paliativa 2002; 9(1): 41-46
4. Cruceiro A, Nuñez Olarte JM. Orientaciones para la sedación del enfermo terminal. Medicina Paliativa 2001; 8: 138-143.
5. Faisinger RL, Waller A, Bercovici M, Bengston K, Ladman W, Hoskin M, Nuñez Olarte JM, de Moissac D. A multicenter international study of sedation for uncontrolled symptoms in terminally ill patient. Palliative Medicine 2000; 14: 257-265.
6. Gracia D; Nuñez Olarte J. Report from Spain. Support Care Cancer 2000; 8: 169-174.
7. Guia de recomanacions sobre el Consentiment Informat. Comité de Bioètica de Catalunya. Departament de Sanitat. Generalitat de Catalunya. Barcelona: Direcció General de Recursos Sanitaris, 2003.
8. Llei 21/2000, 29 desembre, sobre el drets d´informació concernent a l´autonomia del pacient, i la documentació clínica. DOGC num 3303 - 11/01/2001.
9. Moyle j. The use of propofol in Palliative Medicina. J Pain Symptom Manage 1995; 10: 643-646
10. Porta J, Palomar C, Ramírez M. La situación agónica consideraciones para su manejo. Medicina Paliativa 1994; 1(2): 15-24
11. Porta J, Yllá-Català E, Estíbalez A, Grimau I, Lafuerza A, Nabal M, Vicuña M, Sala C, Tuca A. Estudio multicéntrico catalana-balear sobre la sedación terminal en Cuidados Paliativos. Medicina Paliativa 1999; 6(4): 153-158
12. Porta J. Aspectos clínicos de la sedación en cuidados paliativos. En: Ética y sedación al final de la vida. Cuadernos de la Fundació Victor Grifols i Lucas. Barcelona: Fundació Víctor Grifols i Lucas, 2003.
13. Porta J. Sedación al final de la vida: aspectos clínicos y éticos. Geriatría y Gerontología 2003;38:44-52.

CUIDADOS Y TRATAMIENTO DURANTE LA AGONÍA

Dra. Yolanda Vilches Aguirre
Oncólogo Médico. Unidad Cuidados Paliativos.
Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Dª. Mª Antonia Lacasta Reverte
Psicólogo Clínico. Unidad Cuidados Paliativos.
Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Dra. Leyre Díez Porres
Internista. Unidad Cuidados Paliativos.
Hospital Universitario La Paz. Madrid.

La agonía se ha definido como el estado que precede a la muerte, en aquellas enfermedades en que la vida se extingue gradualmente [1] o como el estado de dolor, lucha y sufrimiento que padecen las personas antes de morir [2].

Aunque la tasa de supervivencia a los 5 años de muchos tipos de tumores ha aumentado en los últimos años, todavía un alto porcentaje de los pacientes con cáncer va a fallecer a consecuencia de su enfermedad.[3] Por tanto, los cuidados de la agonía deben formar parte de la atención global al enfermo oncológico. El reconocimiento de que una persona está entrando en esta fase es fundamental para adecuar el plan de cuidados, enfatizando en el confort, los cuidados esenciales y priorizando, si es posible, en los deseos del paciente y familia. Esto todavía es complejo, sobre todo en el medio hospitalario enfocado en la curación de los procesos que se atienden, lo que lleva a continuar con procedimientos agresivos, tanto diagnósticos como terapéuticos, a expensas del confort del paciente y sus familiares [4].

Esta última fase, junto con el momento del diagnóstico de cáncer, son las dos situaciones más estresantes a las que se enfrenta el paciente oncológico y su familia. El paciente puede experimentar síntomas muy cambiantes que no se controlan adecuadamente, los familiares pueden percibir este empeoramiento e interpretarlo de manera inadecuada y el equipo médico, puede tener la sensación de fracaso y de que no puede hacer nada más por el paciente. Nada más lejos de la realidad [5,6]. Como dice Cassidy, " los pacientes ya saben que no somos dioses, lo único que piden es que no los abandonemos" [7].

El garantizar una buena atención médica, psicológica y social al paciente y su familia en la fase final de la vida, repercute en el bienestar no sólo del enfermo sino también en toda la sociedad [8]

CARACTERISTICAS DE LA SITUACION DE AGONIA

La fase de agonía abarca los últimos 2- 3 días en la vida de un enfermo, aunque a veces este periodo es más largo. La muerte llega en forma de deterioro progresivo de las funciones físicas,

biológicas, de las emocionales y de la relación con el entorno. Esto es un proceso, por lo que no podemos predecir de forma exacta la hora en la que va a ocurrir, aunque sí podemos y debemos anticiparnos a los síntomas. En ocasiones la muerte puede aparecer de forma brusca y súbita, por ejemplo tras una hemorragia masiva. Si no hemos previsto esta posible complicación puede generar bastante angustia en la familia [9]. Esto sucede en un 10% de los pacientes incluidos en Servicios de Cuidados Paliativos.[10]

SIGNOS DE LA FASE DE AGONIA:

Los síntomas más frecuentes en los tres últimos días de vida se ven en la tabla 1 [11]

Tabla 1

FRECUENCIA DE SINTOMAS EN LOS ULTIMOS TRES DIAS DE VIDA [11]	
-Somnolencia y confusión	55%
-Estertores/ Respiración ruidosa	45%
-Inquietud y agitación	43%
- Dolor	26%
- Disnea	25%

Los signos que nos pueden ayudar a reconocer la fase de agonía se ven en la tabla 2 [12]

Menten y Hufkens[10] valoraron 8 signos premonitorios de fallecimiento en más de 685 pacientes ingresados en distintas UCP. Cuando 1 a 3 de estos signos estaban presentes se podía hablar de situación de preagonía. Si estaban presentes más de 4, el 90% de los enfermos fallecía en menos de 4 días. Estos signos son:

- Nariz fría blanca
- Extremidades frías
- Livideces
- Labios cianóticos
- Somnolencia (>15h/d)
- Estertores
- Pausas de Apnea mayores de 15 segundos
- Anuria (<300ml/d)

Tabla 2. signos de los ultimos dias de vida [12]

1. Aparición de nuevos síntomas o empeoramiento de los previos:

- Deterioro progresivo y evidente del estado general
- Cambio en la percepción del dolor que puede exacerbarse o desaparecer
- Disnea
- Cambio del color de la piel (pálidez, color amarillento)

2. Pérdida del tono muscular:

- Aumento de la debilidad con encamamiento
- Dificultad para tomar la medicación y desinterés por la ingesta
- Nariz con aspecto afilado y ojos hundidos
- Alteración esfinteriana, con retención o incontinencia urinaria o fecal

3. Alteración del nivel de conciencia:

- Somnolencia que alterna con periodos de lucidez
- Desorientación
- Disminución de la capacidad para mantener la atención y la comunicación

4. Cambios en los signos vitales:

- Disminución de la tensión arterial
- Pulso irregular y rápido
- Respiración superficial con pausas de apnea

5. Cambios en la circulación sanguínea con enlentecimiento de la circulación:

- Livideces en zonas distales por circulación lenta
- Cambios de la temperatura corporal con frialdad distal y fiebre

6. Afectación sensorial:

- Visión borrosa y desenfocada
- Se mantiene el oído y tacto hasta el final

7. Síntomas psicoemocionales:

- Hiperactivos: crisis de ansiedad, agitación.
- Hipoactivos: tristeza, resignación, miedo

8. Aparición de estertores

Los signos y preocupaciones que expresan los familiares ante la difícil situación a la que se enfrentan, se ven en la tabla 3 [13]

Tabla 3 . Signos que expresan los familiares [(13)]

- Cansancio físico
- Estrés psicoemocional: a veces reacciones emocionales "intempestivas" y peticiones poco realistas
- Gran demanda de atención y soporte. Necesitan información concreta sobre el tiempo disponible, los síntomas que aparecen.
- Gran ansiedad sobre la forma de "tratar" al paciente
- Demanda de ingreso ante el miedo de la muerte en casa
- Acumulación de las "tareas pendientes" que resultan difíciles de afrontar: solución de conflictos familiares, aspectos legales y financieros, despedida, apoyo religioso....
- Preocupaciones relativas a la presencia de los niños y ancianos de la familia
- Sentimientos de inutilidad y desesperanza, y sensaciones de "culpa"

Algunos autores [14] han estudiado, a partir de las opiniones de los familiares, los factores relacionados con una "buena calidad de muerte". Algunos de estos factores son:

- Mejor relación/comunicación y disponibilidad del equipo de atención sanitaria
- Presencia de los familiares
- Menor carga y mejor control sintomatológico
- Poder dejar las cosas en orden
- Muerte en la localización elegida por el paciente

Un reciente estudio en nuestro medio demuestra que el adecuado reconocimiento de la situación de últimos días y la información a los familiares del probable fallecimiento del paciente se relacionó con una mejor calidad percibida. [15]

CUIDADOS DE LA AGONÍA. NORMAS GENERALES

Una vez que el paciente entra en la fase agónica debemos redefinir nuestros objetivos e iniciar los siguientes pasos [16,17]

1.- El objetivo más importante es mantener al paciente tan confortable como sea posible, dando prioridad al control de síntomas.

2.- Revisar fármacos y suspender aquellos que no sirven para mantener el confort del paciente. Si el paciente es portador de Desfibrilador Automático Implantable (DAI), valorar desconectar la función de choque eléctrico, ya que en esta fase las descargas para evitar la parada cardiaca pueden ser dolorosas y molestas para el paciente.

3.-Cambiar la vía de administración de fármacos, por la dificultad para utilizar la vía oral. La vía subcutánea es la alternativa para la administración de la mayoría de fármacos útiles en esta fase (opioides, ansiolíticos, neurolépticos).

4.-Indicar pautas fijas de tratamiento de los síntomas presentes y pautas condicionales para posibles cambios en la evolución o aparición de nuevos síntomas.

5.-Evitar procedimientos diagnósticos o intervenciones innecesarias

6.-Mantener comunicación con el paciente, hablando en tono normal y extremando el contacto físico. No debemos disminuir el número de visitas, ya que estas benefician al paciente y sobre todo dan tranquilidad a la familia.

7.-Asegurar una adecuada información a la familia sobre todo lo que está sucediendo. Avisar a la familia de posibles y frecuentes nuevos síntomas en esta fase. En el domicilio deben proporcionarse los teléfonos de contacto necesarios (Centro de Salud, Urgencias Domiciliarias, Hospital de Referencia).

8.- Mantener comunicación estrecha con el resto del equipo, sobre la situación del paciente y de su familia. Dejar constancia en la historia clínica. Orden de no reanimación cardiopulmonar

9.-Ofrecer la posibilidad de recibir apoyo espiritual y religioso según la confesión o rito que practiquen.

10.- Informar de las actuaciones a realizar cuando se produzca el fallecimiento.

11.-Ofrecer disponibilidad para la atención al duelo complicado, en aquellos familiares que lo requieran en el futuro.

Hay distintos instrumentos que examinan algunos aspectos de los cuidados al final de la vida. Dentro de los que utilizan la "satisfacción de cuidados" como medida de resultados merecen destacarse la Family Satisfaction Scale[18] (FAMCARE), desarrollada en Canadá, y la Satisfaction Scale for Bereaved Family Receiving Inpatient Palliative Care[19] (Sat-Fam-IPC), desarrollada en Japón. Ambas consisten en una serie de preguntas que evalúan diferentes áreas de cuidados con respuestas en escala tipo Lickert que se pasan al cuidador después del fallecimiento del paciente. Otro grupo de instrumentos utilizan diversos aspectos de la calidad de cuidados prestados en la fase final de la vida como indicadores principales. Todos se basan en entrevistas con el cuidador principal del paciente. Los más difundidos son el Views of Informal Carers[20] (VOICES), desarrollado en el Reino Unido, el Toolkit of Instruments to Measure End-of-life care[21] (TIME), desarrollado en EEUU para evaluar la calidad de cuidados en la última semana de vida, y el cuestionario de Quality of Dying and Death[22] (QODD), desarrollado también en EEUU para evaluar el tratamiento de los síntomas de los pacientes en la fase agónica y las percepciones de los cuidadores sobre los cuidados. Ninguno de estos instrumentos se encuentra todavía validado en español.[23]

CUIDADOS Y MEDIDAS NO FARMACOLOGICAS

Los cuidados de enfermería en la fase de agonía son esenciales para el confort y deben adaptarse a la situación del paciente [13,16]

Medidas ambientales: Si el paciente está en el hospital intentar disponer de habitación individual. Evitar que mucha gente permanezca en la habitación y la existencia de ruidos. Es importante mantener el contacto físico con el paciente. En el medio hospitalario no es necesario tomar constantes por turno. Es normal que haya tendencia a la hipotensión, taquicardia e hipoxemia que no incomodan al paciente.

Higiene: El paciente debe estar confortable y limpio en todo momento. Utilizar ropa de cama ligera y cambiarla al menos una vez al día.

Movilización: Colocar al paciente en su posición preferida. En general, la posición más cómoda es semidecubito lateral izquierdo. Evitar cambios posturales si resultan dolorosos o incómodos para el paciente [24]. Recordar, sin embargo, que a veces pueden resultar beneficiosos para facilitar el control de los estertores y proporcionar alivio al cambiar los puntos de apoyo del cuerpo

Cuidados de la piel: Para hidratar la piel se pueden dar masajes suaves con crema hidratante. Las curas están dirigidas principalmente a controlar el olor y a evitar el dolor. Se pueden administrar anestésicos tópicos o metronidazol con éste fín. Si el aseo o las curas incomodan al paciente se puede administrar una dosis de cloruro mórfico 5 mg sc y/o midazolam 2,5-5 mg sc quince minutos antes.

Cuidados de la boca: Retirar dentadura postiza. La debilidad del paciente que hace que respire por la boca, la oxigenoterapia, los fármacos y la deshidratación producen gran sequedad oral. Se debe humedecer boca con una gasa o spray y poner crema en los labios. Existen preparados comerciales de saliva artificial que pueden ser útiles. La hidratación parenteral no mejora la xerostomía. Evitar si es posible la administración de oxígeno con mascarilla o reservorio ya que es incomodo, favorece la xerostomía y dificulta los cuidados de la boca. Puede ser suficiente con la administración de oxígeno en cánulas nasales.

Alimentación e hidratación: La debilidad en la fase final dificulta la ingesta, con el riesgo de provocar una broncoaspiración. Esto debe de explicarse detenidamente a la familia, para adaptar la dieta al nivel de conciencia del paciente.

No debe iniciarse nutrición enteral ni parenteral en la fase agónica, aunque en ocasiones la familia insista en ello. En el paciente en los últimos días de vida no hay datos de que la nutrición asegure un mejor control sintomático que es el objetivo prioritario de ésta fase [24,25]

No hay demasiadas evidencias respecto a la hidratación en la fase agónica y hay argumentos tanto a favor como en contra. En la mayoría de casos el beneficio es limitado y debe ser discontinuada o por lo menos reducida, previa explicación a la familia [25] .En

pacientes sin deterioro cognitivo previo ,la deshidratación puede aumentar el riesgo de delirium y dificultar la relación del paciente con su familia, por lo que puede plantearse la hidratación [25,26]. En el paciente comatoso la hidratación no contribuye al control de síntomas y puede empeorar las secreciones respiratorias, la cuantía de los vómitos y obligar al sondaje urinario en caso de retención de orina. Si por el motivo que sea, planteamos mantener la hidratación durante la fase agónica y el paciente tiene vías periféricas en mala situación puede realizarse hidratación subcutánea o hipodermoclisis administrando alrededor de 500 a 1000 ml de suero salino que es menos irritante por vía sc o glucosalino en infusión continua en palomilla colocada en el abdomen cada 24h [27]

Recientemente Bruera y cols han publicado un estudio multicéntrico, randomizado ,doble ciego, placebo control sobre la hidratación en pacientes con cáncer avanzado al final de la vida en donde no se ven diferencias significativas en incidencia de delirium, astenia, mioclonias, somnolencia, alucinaciones, calidad de vida ni supervivencia [28].

Eliminación: No deben administrarse enemas. La incontinencia en sí misma no es indicación de sondaje vesical, pueden utilizarse absorbentes. Si el paciente está agitado y hay sospecha de retención aguda de orina, (esto se produce en un 21% de pacientes) puede ponerse sonda vesical por si ésta fuera la causa de la agitación.

TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS

El control de síntomas en los últimos días de vida habitualmente es una continuación de lo que se ha ido haciendo hasta ese momento. Sin embargo pueden surgir síntomas nuevos o empeoramiento de los previos. El manejo inadecuado de éstos síntomas puede trastocar el bienestar conseguido en los días previos y producir un final traumático para el paciente y un recuerdo doloroso para su familia. (Tabla 4)

Dolor: La mayoría de los pacientes terminales están en tratamiento con opioides potentes por vía oral o transdérmica. Generalmente el dolor no suele ser un problema si previamente ha estado bien controlado. En estos casos debe mantenerse la analgesia y únicamente pasar de vía oral a subcutánea en dosis equivalentes a medida que el paciente deja de tragar o mantener la vía transdérmica [28]. La supresión brusca de los opioides en ésta fase puede producir un síndrome de abstinencia y aumentar el disconfort, por lo que aunque el paciente esté en coma no deben suspenderse. Se pueden disminuir de forma progresiva o aumentar el intervalo entre dosis si se requiere.

Sin embargo hay pacientes en los que el dolor aumenta o aparece de nuevo, por lo que si no estaban en tratamiento con opioides potentes deben iniciarse y si ya estaban tomando opioides, debe subirse la dosis un 30-50%. Es raro en esta fase que el dolor no se controle aumentando la dosis de opioides.

En la serie de Lichter y cols con 200 pacientes en las últimas 48 horas de vida, se vio que en un 13% disminuyeron las necesidades de opioides potentes, en un 44% se incrementaron y no se modificaron en un 43% [30].

Tabla 4. Farmacos utilizados durante la agonia

Síntoma	Fármaco	Dosis	Vía de admón
DOLOR	Morfina	Empezar con 2,5-5 mg/4h 10-50 mg en 24h Subir dosis según evolución	Subcutánea IV contínua
	Fentanilo	Sólo si el paciente ya lo estaba utilizando	Transdérmica
	Oxicodona	2,5-5 mg /4h o infusión continua	Sc
	Metadona	Sólo si la estaba utilizando	Sc
DISNEA	Morfina	Empezar con 2,5-5 mg/4h 10-50 mg en 24h Subir dosis según evolución	Subcutánea IV contínua
	Loracepam	0,5mg-2 mg /6-8h	sublingual
	Midazolam	5-60 mg en 24h	Subcutáneo/IV
ESTERTORES	Buscapina	10-20 mg/6-8h	subcutánea/IV
	Escopolamina	0,5-1mg /4-6h	Subcutánea
AGITACION TERMINAL	Haloperidol	2,5-5 mg 5-20 mg en 24h	Sc Subcutánea
	Levomepro-macina	10-25 mg/4-8h Hasta 200 mg/24h	Oral Subcutánea
	Midazolam	2,5-10 mg bolo 5-60 mg en 24h	Subcutánea

Hay pacientes (hasta un 18%) que se quejan de dolor con la movilización o simplemente al tocarlos, incluso estando inconscientes. La debilidad, pérdida de peso y la inmovilización que produce rigidez en las articulaciones es causa de dolor. La movilización pasiva de las articulaciones en los días previos a la agonía puede evitar este dolor. Los sonidos o quejidos que en ocasiones emite el paciente no significan que tenga dolor, lo cual debe explicarse a la familia. Sólo valoraremos estos quejidos si se acompañan de gesto de dolor, administrando dosis extra de analgesia.

SINTOMAS RESPIRATORIOS

Disnea: Es un síntoma frecuente en las últimas horas de vida y genera gran angustia en el paciente y su familia.

El objetivo del tratamiento es disminuir la percepción subjetiva de disnea expresada por el paciente que habitualmente se acompaña de taquipnea y ansiedad. El fármaco de elección es la morfina que actúa en el centro respiratorio, disminuyendo la frecuencia respiratoria. Si el paciente no tomaba morfina previamente deben utilizarse dosis bajas (10-30 mg /24h sc). Las dosis de inicio serán más bajas en ancianos y pacientes con insuficiencia renal. Si estaba ya en tratamiento con morfina, se debe subir la dosis en un 30%-50%. La vía de elección es la sc. Inicialmente la dosis puede utilizarse sólo a demanda, dejándola pautada en caso de que la disnea progrese. Si se acompaña de ansiedad puede utilizarse un ansiolítico como el lorazepam (0,5 mg-2 mg cada 6-8h) sublingual o midazolam por vía subcutánea (2,5-5 mg /4h sc) [30] Hay que dejar dosis adicionales de morfina y midazolam para las crisis de disnea. Si no se dispone de vía IV ni sc puede administrarse fentanilo sublingual o intranasal para la crisis, aunque hay muy pocos estudios sobre la utilización de fentanilo en disnea [32]

La utilización de morfina nebulizada no ha demostrado eficacia en el alivio de la disnea. Puede producir broncoespasmo por liberación de histamina, sobre todo en pacientes con asma[33].

El oxigeno se puede indicar en el paciente agónico, ya que en ocasiones disminuye la ansiedad. Mejora la disnea en pacientes con hipoxemia, e incluso en pacientes terminales con disnea en los que no se ha objetivado hipoxemia, aunque hay pocos estudios concluyentes [33].

.

Estertores: Aparece en la mayoría de los enfermos agónicos, con una frecuencia que oscila entre 43% y 92% según los autores [34.] Es un síntoma angustioso para la familia ya que piensan que el enfermo se está ahogando. Cuando aparecen los estertores el enfermo suele estar inconsciente y no le producen dificultad respiratoria. Esto es importante explicárselo a la familia.

Los estertores son más frecuentes en pacientes con tumores cerebrales, cáncer de pulmón, si hay patología pulmonar previa, si la fase de agonía es prolongada y si se mantienen dosis altas de sueroterapia [34].

El tratamiento va dirigido a secar las secreciones. Para ello utilizaremos anticolinérgicos como butilbromuro de hioscina (Buscapina ®) a dosis de 20-40 mg sc o IV / 6-8h o hidrobromuro de hioscina (Escopolamina®) a dosis de 0,5-1 mg sc/ 4-6 horas. Para que sea efectivo el tratamiento debe de instaurarse de forma precoz.[35]

Como medidas no farmacológicas podemos colocar al paciente en decúbito lateral con la cabeza ligeramente inclinada hacia delante para que la boca quede cerrada y disminuir el ruido. La aspiración no está indicada , ya que es traumática y poco efectiva. La emplearemos sólo cuando el enfermo esté inconsciente , las secrecciones estén en la orofaringe y para tranquilizar a la familia.

Si los estertores premortem van acompañados de taquipnea ruidosa, movimientos exagerados del tórax y abdomen, hay que combinar el tratamiento con cloruro mórfico o midazolam subcutáneos. [12 ,16]

DELIRIUM EN LOS ÚLTIMOS DÍAS O AGITACIÓN TERMINAL

Aparece en un 77% -80% de pacientes y puede ser indicador de fallecimiento próximo. La mayoría de los pacientes con cáncer fallecen por insuficiencia orgánica múltiple y el cerebro se ve afectado también por éste fallo multiorgánico. Se puede producir por invasión tumoral cerebral, síndrome paraneoplásico, hipercalcemia, deshidratación, hiponatremia o efectos secundarios de fármacos y puede empeorar por una retención de orina, fecaloma, dolor mal controlado, inmovilidad y ansiedad.

En el delirium hiperactivo, el paciente esta "agitado", inquieto, levanta y mueve continuamente los miembros, se intenta levantar, quitar la ropa, sueros o sondas. Es típico que este cuadro empeore por la noche. En ocasiones el enfermo habla, emite sonidos ininteligibles o un quejido constante lo que hace pensar a la familia que tiene dolor. En esta situación, el subir la dosis de opioides puede empeorar el delirium por neurotoxicidad opioide en pacientes mal hidratados.

En el delirium hipoactivo el paciente está muy somnoliento, dormido y es incapaz de mantener la atención. Son frecuentes las oscilaciones de un estado a otro durante gran parte del día.

Es importante tener en cuenta que no todos los delirium son terminales, que pueden aparecer en otros momentos de la evolución del enfermo con cáncer avanzado y que la causa puede ser reversible en un 50% de los pacientes. La angustia que produce en la familia el delirium hiperactivo, puede llevar al médico a realizar una sedación temprana, sin haber descartado las causas potencialmente tratables.

Para el tratamiento del delirium terminal debemos plantear medidas ambientales y farmacológicas:

Respecto a las ambientales es importante explicar bien a la familia que está sucediendo para evitar que con su actitud inquieten más al paciente. El delirium terminal se produce por mal funcionamiento cerebral y no indica necesariamente malestar o sufrimiento. El entorno debe ser tranquilo, con pocos acompañantes, tono de voz suave, luz tenue y constante. En la fase final la familia no debe contradecir al paciente ni intentar orientarlo, como se recomienda en etapas previas. Deben evitarse las medidas de restricción física. El manejo farmacológico del delirium está indicado en aquellos pacientes que están agitados o tienen alucinaciones desagradables y no es necesario en pacientes agónicos con delirium hipoactivo.

El haloperidol es el tratamiento de elección [36], ya que a dosis bajas disminuye la agitación y las alucinaciones, aunque es un fármaco poco sedante. La dosis puede variar entre 2,5-5 mg cada 6h por vía subcutánea. Si se quiere controlar rápidamente la agitación pueden administrarse 1-2 mg cada 15 o 30 minutos, según se requiera durante la primera hora, y después cada 60 minutos. Posteriormente se cambiará a una administración cada 6-8h. La administración IV permite un inicio rápido de su efecto. No suele ser necesaria la administración de más de 20 mg cada 24h, pero hay casos descritos con dosis de hasta 200 mg/24h .Si el haloperidol no es suficiente para controlar la agitación podemos utilizar un antipsicótico con acción más sedante o una benzodiacepina, teniendo en cuenta que ambos pueden empeorar el delirium.

Entre los antipsicóticos típicos más sedantes están clorpromazina y levomepromazina. La clorpromacina es irritante por vía subcutánea y se recomienda su uso por vía IV con dosis que oscilan entre 12,5-50 mg cada 4-12h. La levomepromazina puede administrarse por vía subcutánea. Tiene una potente acción sedante e hipotensora, con lo cual debe utilizarse sólo en la fase terminal. La dosis es de 12,5-25 mg cada 4-8h sc. Los antipsicóticos atípicos como risperidona, quetiapina y olanzapina tienen menos riesgo de producir cuadros extrapiramidales y disquinesia tardía, y pueden utilizarse en pacientes con delirium, aunque no hay demasiada evidencia. La olanzapina puede administrarse por vía parenteral (IM), y tiene acción sedante .Hay alguna experiencia en Cuidados Paliativos sobre la posibilidad de administración por vía sc [37].

La benzodiacepina más utilizada es el midazolam (15-30 mg cada 24h), por vía subcutánea.

A pesar de estas medidas de tratamiento, entre un 10-20% de pacientes con delirium requieren sedación para controlar los síntomas. En estos casos se utilizará levomepromazina , midazolam o propofol en casos refractarios.

MIOCLONIAS MULTIFOCALES

Son sacudidas rápidas y repetidas de distintos grupos musculares y se ven con frecuencia en la fase de agonía. Puede ser un dato precoz de neurotoxicidad opioide que puede mejorar con la sustitución de la morfina por otro opioide. Pueden aparecer también por la administración de fármacos con acción anticolinérgica como metoclopramida y neurolépticos, por la supresión de fármacos como benzodiacepinas, anticonvulsivantes, por fallo hepático, renal, hiponatremia e hipoglucemia.

Debe de explicarse a la familia las causas, para evitar angustia y revisar el tratamiento. Si no hay causa tratable el fármaco de elección es el midazolam, entre 10-30 mg en infusión continua, vía subcutánea o IV [12].

FIEBRE

Es un síntoma frecuente en los últimos días de vida que produce angustia en la familia .Puede estar producida por la destrucción de las células del organismo en el proceso de la muerte y no por sobreinfección [16]. Si es alta podemos utilizar antitérmicos por vía IV o ketorolaco ,diclofenaco subcutáneo. Pueden ponerse compresas de agua templada y destapar al paciente, pero es fundamental explicar a la familia que la fiebre es un signo más de la fase de agonía y que habitualmente no incomoda al paciente.

HEMORRAGIA MASIVA

Es una situación poco frecuente. Es una hemorragia que puede causar la muerte del paciente en pocos minutos si no cede . Puede ser una situación muy impactante para el paciente si está consciente y para la familia, sobre todo si no les hemos avisado de ésta posibilidad ,ante pacientes de riesgo. La muerte por hemorragia no es dolorosa. Si el paciente está inconsciente no se dará cuenta. Si está consciente habrá que sedarle para disminuir la angustia. Se utiliza el midazolam 5-10 mg vía IV ó 10-20 mg vía subcutánea, subiendo dosis de forma progresiva si es necesario. Es conveniente disponer de paños verdes para disminuir el impacto del color rojo de la sangre tanto en el domicilio como en el hospital.

SEDACIÓN EN EL ENFERMO AGÓNICO

La sedación en la agonía es la administración deliberada de fármacos en las dosis y combinaciones requeridas, para reducir la consciencia de un paciente terminal cuya muerte se prevé próxima, tanto como sea preciso para aliviar adecuadamente uno o más síntomas refractarios, y con el consentimiento previo del paciente explícito, implícito o delegado [38].

En la fase agónica puede haber síntomas refractarios como la agitación terminal, disnea, angustia o hemorragia masiva que no pueden ser controlados a pesar de los intensos esfuerzos por hallar un tratamiento tolerable que no comprometa la consciencia del paciente. En estos casos se indicará la sedación. Esto no quiere decir que haya que sedar a todos los pacientes agónicos ni que todos los pacientes que están en fase de agonía y que tienen disminución del nivel de conciencia es porque están sedados.

En la mayoría de estudios la frecuencia de sedación es del 20-25%,los síntomas más frecuentes que requieren sedación son delirium y disnea ,los fármacos más utilizados son midazolam y levomepromacina.[38,39] Los opioides no deben ser utilizados con la intención de sedar, ya que disponemos de fármacos con mejor perfil sedante. Es habitual que formen parte del tratamiento del paciente sedado con disnea o dolor. La mediana de supervivencia tras la sedación en la agonía es de 48h, similar a la de aquellos pacientes no sedados por lo que la sedación bien indicada, con dosis proporcionadas y fármacos adecuados no parece disminuir la supervivencia [40].

Sin embargo la sedación de un enfermo terminal puede ser una decisión compleja que tiene implicaciones físicas , éticas y morales, por lo que debe ser tomada en conjunto por el paciente , familia y equipo de tratamiento

MORIR CON DIGNIDAD

La dignidad es una cualidad intrínseca del ser humano, que se mantiene hasta el momento mismo de la muerte. El concepto de muerte digna puede variar de unas personas a otras. Algunas desearán para su muerte la posibilidad de mantener la conciencia hasta el final y otras en cambio preferirán morir ¨ dormidos ¨, para evitar el sufrimiento.

Las características que en líneas generales pueden definir una buena muerte son: Morir sin dolor y sin otros síntomas mal controlados, que no se prolongue de manera artificial el proceso de muerte, morir acompañados por la familia y amigos sabiendo que también se va a intentar disminuir su sufrimiento, haber tenido la posibilidad de ser informados adecuadamente sobre la enfermedad participando en la toma de decisiones, elegir donde se desea morir (domicilio o hospital) contando en cada caso con el apoyo sanitario adecuado.

El testamento vital o documento de voluntades anticipadas pretende recoger las preferencias del paciente acerca de las líneas de tratamiento que quiera o no recibir, para que sean respetadas cuando ya no tenga capacidad de decisión. De esta manera se podrán prevenir determinadas situaciones, aunque está claro que no pueden evitarse todas las dudas y conflictos que pueden surgir en las fase final de un enfermo.Está claro que lo que nuestros pacientes nos piden es recibir el mejor tratamiento posible para su enfermedad, proporcionado a la fase de la misma y acompañado de las mayores dosis posibles de comprensión y afecto para ellos y sus familias.

BIBLIOGRAFIA

1. AA.VV: Diccionario terminológico de ciencias médicas,11ª ed. Salvat. Barcelona,1977
2. Diccionario de la Lengua Española. Real Academia Española,21ª ed. Espasa Calpe. Madrid, 2000
3. Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C,Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2013. Annals of Oncology 2013 ; 24: 792–800.
4. Ellershaw J, Ward C. Care of the dying patient: the last hours or days of life. BMJ 2003; 326:30-34.
5. Whippen DA, Canellos GP. Burnout syndrome in the practice of oncology: Result of a random survey of 1000 oncologists.J Clin Oncol 1991;9:1916-1920
6. Schaerer R. Suffering of the doctor linked with the death of patients. Palliat Med 1993;7: 27-37
7. Cassidy,S. Sharing the darkness.In:Darton,Logman & Todd eds. Londres,1988; 61-64
8. Sachs GA, Ahronheim JC, Rhymes JA, Volicer L, Lynn J. Good care of dyng patients: The alternative to physician -assisted suicide and euthanasia.J Am Geriatr Soc 1995;43;553-562
9. Adam J. The last 48 hours. BMJ1997; 315: 1600-1603
10. Menten J, Hufkens K. Objectively observable signs of imminently dying in palliative patients. Abstract of the 3rd Research Forum of the European Association for Palliative Care, Stresa 2004. Palliat Med 2004; 18(4): 351.
11. Nauck F, Klaschik E, Ostgathe C. Symptom control during the last three days of life. Eur J Palliative Care 2000;7(3);81-84
12. TwycrossG, Lichter I. The Terminal phase. En Doyle D,Hanks GWC, MacDonald N, eds. Oxford Textbook of Palliative Medicine ,2nd ed.Oxford:OUP,1998: 977-990
13. Lozano A, Borrell R, Albuquerque E, Novellas A. Cuidados en la situación de agonía. En Gómez Batiste X,Planas J, Roca J, Viladiu P eds. Cuidados paliativos en Oncología . Editorial Jims, Barcelona 1996; 237-248
14. Curtis JR, Patrick DL, Engelberg RA, Norris K, Asp C, Byock I. A measure of the quality of dying and death. Initial validation using after-death interviews with family members. J Pain Symptom Manage. 2002; 24:17-31.
15. Diez Porres LT: Efectividad de un equipo de Cuidados Paliativos en los últimos días de vida. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma, Madrid.2013
16. García Rodriguez ED. Cuidados en la situación de agonía. En Valentín V, Alonso C,Murillo MT,Pérez P, Vilches V eds. Nova Sidonia Oncología y Hematología. Madrid 2002;653-662
17. Ellershaw JE, Smith C, Overill S, Walker SE, Aldridge J. Care of the dying: setting standards for symptom control in the last 48 hours of life.J Pain Symptom Manage 2001;21:12-17
18. Kristjanson LJ. Validity and reliability testing of the FAMCARE Scale: measuring family satisfaction with advanced cancer care. Soc Sci Med 1993; 36:693-701.
19. Morita T, Chihara S, Kashiwagi T; Quality Audit Committee of the Japanese Association of Hospice and Palliative Care Units. A scale to measure satisfaction of bereaved family receiving inpatient palliative care. Palliat Med. 2002; 16:141-50.
20. Addington-Hall J, Walker I, Jones C, Karlsen S, McCarthy M. A randomised controlled trial of postal versus interviewer administration of a questionnaire measuring satisfaction with, and use of, services received in the year before death. J Epidemiol Community Health 1998; 52:802-7.
21. Teno JM, Clarridge B, Casey VA, Edqman-Levitan S, Fowler J. Validation of Toolkit After-Death Bereaved Family Member Interview. J Pain Symptom Manage 2001; 22:752-8.
22. Curtis JR, Patrick DL, Engelberg RA, Norris K, Asp C, Byock I. A measure of the quality of dying and death. Initial validation using after-death interviews with family members. J Pain Symptom Manage. 2002; 24:17-31.

23.Alonso A, Vilches Y, Diez L. Atención en la agonía. Psicooncologia.2008; 5:279-301
24.Cherny NI, Coyle N ,Foley K. Guidelines in the care of the dyng cancer patient. Hematol Oncol Clinics of North America 1996;10:261-286
25.McCann RM, Hall WJ, Groth JA: Comfort care for terminally ill patients.The appropiate use of nutrition and hydration. JAMA 1994; 272:1263-1266
Lawlor PG. Delirium and dehydration: some fluid for thought? Support Care Cancer 2002;10: 445-454
27.Steiner N, Bruera E. Methods of hydration in palliative care patients. J Palliat Care 1998;14:6-13
28.Bruera E, Hu D, Dala S, Torres-Vigil, Trumble J, Roosth J et als. Parenteral Hydration in Patients With Advanced Cancer: A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Trial. J. Clin Oncol,2013; 31 (1):111-118
29.Ellershaw JE, Kinder C ,Aldridge J, Allison M, Smith JC. Care of the dying : is pain control compromised or enhaced by continuation of the fentanyl transdermal patch in the dyng phase ?. J Pain Symptom Manage 2002; 24(4):398-403
30.Lichter I, Hunt E. The last 48 hours of life. Journal of palliative care 1990;6(4): 7-15
31.Navigante AH, Monica A. Castro MA and Cerchietti LC. Morphine Versus Midazolam as Upfront Therapy to Control Dyspnea Perception in Cancer Patients While Its Underlying Cause Is Sought or Treated. J Pain Symptom Manage 2010;39:820-830.
32.Simon ST, Koskeroglu P,Gaertner J and Voltz R. Fentanyl for the Relief of Refractory Breathlessness: A Systematic Review. J Pain Symptom Manage 2013;46:874-886.
33.Ben-Aharon I, Gafter-Gvili A, Paul M, Leibovici L, and. Stemmer SM. Interventions for Alleviating Cancer-Related Dyspnea: A Systematic Review J Clin Oncol 2008;26:2396-2404.
34.Morita T, Tsunoda J,inoue S ,Chihara S. Risk factors for death rattle in terminally ill cancer patients: a prospective exploratory study. Pall Med 2000; 14: 19-23
35.Wildiers H, Dhaenekint C, Demeulenacre P et al. Atropine, hyoscine butylbromide, or scopolamine are equally effective for the treatment of
death rattle in terminal care. J Pain Symptom Manage 2009;38:124e133.
36.Breitbart W and Alici Y.Evidence-Based Treatment of Delirium in Patients With Cancer. J Clin Oncol. 2012; 10;30(11):1206-14.
37.Elsayem A, Bush SH, Munsell MF, Curry E, Calderon BB, Paraskevopoulos T et als. Subcutaneous Olanzapine for Hyperactive
or Mixed Delirium in Patients with Advanced Cancer: A Preliminary Study. J Pain Symptom Manage. 2010 Nov;40(5):774-82
38.Porta J, Núñez Olarte JM, Altisent R , Gisbert A, Loncan P, Muñoz D y cols. Aspectos éticos de la sedación en Cuidados Paliativos. Med Pal 2002; 9(1): 41-46
39.Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chiara S. A effects of high dose opioids and sedatives on survival on terminally ill cancer patients.J Pain Symptom Manage 2001;21:282-289
40.Maltoni M, Scarp E, Rosati M, Derni S, Fabbr L, Martini F et al. Palliative Sedation in End-of-Life Care and Survival:A Systematic Review. J Clin Oncol 2012;30:1378-1383

ÁREA DE HABILIDADES

COMUNICACIÓN E INFORMACIÓN. APOYO PSICOEMOCIONAL

Dr. Ángel Inoriza Rueda
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica
Hospital General Juan Ramón Jiménez. Huelva

Dra. Isabel Aragón Manrique
F.E.A. Servicio de Oncología Médica.
Hospital General Juan Ramón Jiménez. Huelva

Dra. María José Fernández Cordero
FEA de Oncologia Radioterápica. Servicio de Radioterapia.
Hospital General Juan Ramón Jiménez. Huelva

Informar en el ámbito de la oncología del diagnóstico de una enfermedad maligna, potencialmente mortal, sin poder garantizar la respuesta a tratamientos con frecuencia muy tóxicos, no es algo sencillo y hace que el proceso de la comunicación con el paciente sea uno de los aspectos más complejos a los que nos enfrentamos los profesionales debido, sobre todo, a la enorme carga afectiva que implica dicho proceso [1].

La comunicación constituye un instrumento terapéutico esencial en todo el proceso de relación con los pacientes y su familia. Pero una buena capacidad o habilidad de comunicación no es un don, es algo que puede aprenderse y debe entrenarse. El objetivo básico de la comunicación es no solo suministrar información sino permitir la adecuación del binomio paciente-familia a su situación real y darles la oportunidad de afrontarla al menor coste emocional posible. Podíamos denominar esta tarea de un modo global, en su grado óptimo, "**Comunicación efectiva**".

De acuerdo con la bibliografía los **resultados de una comunicación efectiva** son los siguientes:

- Incrementa la satisfacción del paciente y asegura la retención de información proporcionada.
- Facilita el consentimiento informado.
- Favorece el reclutamiento en los ensayos clínicos.
- Aumenta el acuerdo en el tratamiento entre el médico y el paciente.
- Reduce los litigios por mala praxis.
- Reduce el síndrome de *burnout* bajo los efectos de escasos recursos.
- Fomenta el trabajo en equipo.
- Repercute favorablemente en el buen uso de los recursos existentes [2, 3].

COMUNICACIÓN: GENERALIDADES

Para llegar a nuestro objetivo de entablar con nuestros pacientes una verdadera **comunicación efectiva** hemos de abarcar diversos aspectos que desglosamos a continuación:

Información sobre la enfermedad:
Diversos estudios, tanto norteamericanos como europeos (así como recientemente españoles) muestran que más del 90% de los pacientes que acuden al oncólogo desean conocer si su enfermedad corresponde a un cáncer. Un porcentaje menor (85%), desean una información completa sobre su enfermedad y, hasta el 65%, precisan conocer el pronóstico, incluso cuando éste pudiera ser tan adverso como hasta supervivencias menores al año [4].

Algunos pacientes no desean verbalizar de manera abierta o reiterada su diagnóstico o la sospecha del mismo; ello no implica siempre desconocimiento sino que constituye, a veces, un mecanismo adaptativo (transitorio o permanente) que puede explorarse y debe respetarse.

Recomendamos, antes de dar ningún tipo de información, **evaluar los deseos o necesidades** particulares de los pacientes de una manera general, con preguntas abiertas. Por ejemplo, podemos explicar que hay tres tipos de enfermos. Unos quieren tanta información como sea posible, buenas y malas noticias; otros sólo quieren saber información positiva; y por último, otros desean que sea el médico quien decida cuánta información desean conocer. El enfermo, de esta manera, puede posicionarse en la opción que mejor se adapte a sus deseos. Nos dará pistas de cómo quiere que manejemos el asunto de la información en su caso. Siempre dejaremos la posibilidad abierta de que cambie de opinión más adelante si lo desea. Nos mostraremos en cada momento de la evolución de la enfermedad abiertos a sus necesidades de información. Ser informados de que existe la posibilidad de elegir cuánta información desean, por ejemplo: *en mi consulta hay tres tipos de enfermos (y explicar los tres anteriores), usted cuál es…* normaliza la existencia de estas tres clases de pacientes y nuestro respeto a cualquiera que sea la postura que adopte nuestro paciente-problema [5].

AYUDAS PRÁCTICAS EN COMUNICACIÓN

En el proceso de intercambiar información intervienen:

- Los mensajes estrictamente verbales.
- Los paraverbales (como la entonación, fluidez y el acento) que acompañan a los anteriores.
- Las expresiones faciales y corporales que las complementan.

De manera intuitiva pensamos que el primero de estos componentes, los **mensajes verbales**, son esenciales. Sin embargo, diferentes estudios coinciden en el hecho de que sólo un 30% del contenido total del mensaje se vehicula a través de palabras [6].

Bajo el término "**comunicación no verbal**" (70% del mensaje) agrupamos el aspecto general del individuo, los gestos realizados con las manos y la cara, las expresiones faciales incluyendo la mirada, la posición del cuerpo y sus movimientos, y la tonalidad, timbre y oscilaciones de la voz, así como la cadencia del habla, es decir, el **paralenguaje**.

La cadencia y construcción de los mensajes verbales influye decisivamente en la imagen de nuestro interlocutor. Es decir, la velocidad con la que hablamos, las pausas, inflexiones, etc. Es por tanto fundamental cuidar la información que se suministra con los "gestos". Tanto o más, si cabe, que la facilitada con el mensaje verbal.

Además de extremar nuestra atención a lo que se transmite con el lenguaje no verbal, hay otras técnicas útiles que proporcionan apoyo psicoemocional y ayudan a la adaptación que el paciente precisa, como el **Counselling** [7].

El Counselling es una herramienta de comunicación que se fundamenta en 4 pilares: comunicación asertiva, soporte emocional, autocontrol y resolución de problemas. Se propone como objetivo la mejora de la relación terapéutica y la maximización de la competencia del profesional sanitario al menor coste emocional posible. Requiere actitudes concretas por parte del que lo utiliza: empatía, aceptación incondicional del paciente, congruencia, veracidad y confidencialidad.

El Counselling es una herramienta que vuelve más eficaz la comunicación con el paciente, que le ayuda a la toma de decisiones y a la búsqueda de nuevas opciones. Confía en la persona y en sus recursos como el mejor elemento de cambio. Apoya el cambio, no por la imposición, sino por la elección; es un elemento de persuasión racional, no manipulador ni coactivo; por ello, utiliza la pregunta y la confrontación para que el paciente reflexione y tome la decisión que considere más adecuada para él mismo ante una situación determinada. Se expresa con preguntas en lugar de con afirmaciones, provocando que el paciente encuentre las respuestas por sí mismo; desarrolla la capacidad de escucha; facilita las manifestaciones emocionales; trata de convertir las dificultades en oportunidades; utiliza la empatía y, en general, conduce al paciente hacia el conocimiento de sus problemas y necesidades a fin de que pueda decidir la solución a los mismos según su propia escala de valores y sus mecanismos adaptativos adquiridos en otras problemáticas en el pasado. Al utilizar la pregunta y no la aseveración provoca que el paciente se de respuestas a sí mismo dentro de su propio marco de referencia, facilitando la adherencia al tratamiento y el fortalecimiento de su propia capacidad de cuidarse y ayudarse a sí mismo.

Realizar Counselling no es una herramienta sencilla. Requiere entrenamiento y el compromiso de traspasar la esfera emocional. Sin embargo, los resultados, cuando se domina la técnica, son muy eficaces [7].

ASPECTOS RELEVANTES SOBRE COMUNICACIÓN EN ONCOLOGÍA

Derecho a la información:
Ley General de Sanidad, artículo 5, (BOE 102, 29/4/1986):
Todo enfermo tiene derecho a recibir información clara y objetiva de su enfermedad, tratamiento y pronóstico. A que se le dé, en términos comprensibles, a él y a sus familiares o allegados, información completa y continuada, verbal o escrita, sobre su proceso, incluyendo **diagnóstico, pronóstico y alternativas de tratamiento.**

Desde el punto de vista legal existen dos excepciones a la obligatoriedad de informar al enfermo:

a. Los menores de edad o discapacitados psíquicos en cuyo caso se informa a los padres o tutores legales.

b. El llamado **privilegio terapéutico** según el cual el médico puede omitir una información si ésta supone un riesgo vital para el paciente (trastornos psiquiátricos graves, riesgos o intentos previos de suicidio, etc.) En tal caso excepcional, el médico debe reflejar en la historia clínica el motivo por el que ejerce dicho privilegio.

Decir o no decir la verdad:
La verdad es un proceso y no un conjunto de hechos que nunca cambian. Informar de la enfermedad en todos sus apartados no es contrario a mantener la esperanza y va a favor del respeto al principio ético de autonomía del enfermo. Esto nos permitirá mejorar la participación y satisfacción del paciente, disminuir el estrés del enfermo mejorando su calidad de vida, reforzar la confianza mutua, seguridad y el acceso a la información que el enfermo necesita, para ser ayudado y ayudarse a sí mismo.

Conspiración de silencio:
En nuestro entorno cultural todavía es frecuente ocultar el diagnóstico o pronóstico al paciente de una enfermedad oncológica. La familia supone que el paciente ignora que su enfermedad es incurable y de mal pronóstico, y pretende evitar que se entere de ello. A veces los profesionales sanitarios, conniventes con la persuasión familiar, ocultan el diagnóstico o pronóstico al paciente, creándose la situación conocida como conspiración de silencio.

La familia pretende autoprotegerse a ella misma ya que también tienen sus miedos, sus temores y sus dificultades para mantener una comunicación sobre este tema con el paciente.

Igualmente la familia quiere proteger al paciente, pero es un falso proteccionismo ya que se le niega al paciente la posibilidad de hablar y expresar sus sentimientos con respecto a su situación para evitarle sufrimientos o por el temor a su reacción al conocer la verdad: deprimirse, suicidarse, etc.

Cierto grado de abatimiento es normal después de comunicar a un enfermo un diagnóstico y pronóstico relacionado con el cáncer. Tenemos que estar atentos para comprobar si la situación desemboca en una auténtica depresión, que requerirá tratamiento oportuno.

El suicidio es muy raro dentro del grupo de población oncológica [8] y cuando ocurre suele existir patología psiquiátrica preexistente al diagnóstico de cáncer. Sin embargo, las ideas repetidas por el paciente, en este sentido, deben ser tomadas en cuenta y consultar con el psiquiatra de manera urgente.

Comunicación de malas noticias:
Por "**Malas Noticias**" entendemos aquellas que modifican radical y negativamente la idea que el enfermo se hace de su porvenir. Hay que informar tales noticias desde una actitud de acompañamiento y ayuda al paciente y su familia. Una mala noticia puede definirse como ***"cualquier información que afecte de manera adversa y seria a la visión individual de futuro de una persona"*** [9].

Todo el equipo médico debería conocer el grado de información que tiene el enfermo y su familia, además de adquirir habilidades específicas para comunicar "Malas Noticias".

Se recomienda el uso de una sistemática que no deje cabos sueltos en el proceso, en aras de conseguir que el impacto emocional para el paciente sea el menor posible. Se trata de amortiguar su impacto emocional. Nuestro objetivo principal, si queremos dar una mala noticia de una forma adecuada, es **proveer información realista con el menor daño posible**, facilitando el proceso de adaptación a la nueva situación planteada al paciente y su familia.

Ante el impacto inicial y el sufrimiento que lo acompaña podemos encontrarnos con respuestas no adaptativas, respuestas de negación de la enfermedad, de hostilidad hacia el equipo médico o de evitación, en las situaciones más aversivas, lo que no ayudará a la adopción de conductas adaptativas a la situación y que aseguren la adhesión al tratamiento. **La intervención preventiva en el momento del diagnóstico tendría como primer objetivo disminuir el nivel de ansiedad y recuperar el equilibrio emocional.** Para ello es fundamental la relación y comunicación con el paciente en la que el médico articule correctamente dos elementos:

a) proporcionar información veraz con el menor daño posible; y

b) adecuar la información proporcionada a cada paciente en función de sus necesidades, siendo importante valorar los siguientes elementos:

- Gravedad y pronóstico de la situación que se trata.
- Elementos propios del paciente: características de personalidad, limitaciones físicas o psíquicas, otras enfermedades asociadas, estado psicológico y asimilación de situaciones difíciles previas si las hubo.
- Elementos del entorno sociofamiliar, nivel sociocultural, situación laboral, económica, deseo de conspiración de silencio y nivel de apoyo familiar.
- Elementos del propio profesional, seguridad a la hora de enfrentarse al paciente o su familia y seguridad ante el posible diagnóstico.

Recomendamos utilizar un protocolo para comunicar malas noticias. **El PROTOCOLO SPIKES ("six-steps protocol for delivering bad news")** propuesto por Bayle, Buckman et al, 12 ha demostrado aplicabilidad y gran utilidad. Resumimos sus seis pasos que se desarrollarán en otro capitulo del manual:

PASO 1: Preparación de la entrevista.

PASO 2: Averiguar qué sabe el paciente.

PASO 3: Averiguar qué quiere saber el paciente.

PASO 4: Compartir la información.

PASO 5: Identificar, aceptar y responder a las reacciones emocionales.

PASO 6: Resumen y planificación del seguimiento.

COMUNICACIÓN EN SITUACIONES ESPECIALES

Según nuestra experiencia, sería conveniente el uso de protocolos de comunicación homogéneos en las unidades de oncología. De esta forma la información suministrada no encontrará escalones, si todos los miembros del equipo siguen pautas similares. Proponemos, de acuerdo con la bibliografía y de manera práctica, recomendaciones para cada una de las situaciones o problemas de comunicación con los que nos podemos encontrar:

a. Actuación en la Conspiración de Silencio:

Cuando se detecte una conspiración de silencio debemos intentar romper dicha conspiración basado en los estudios que indican que los pacientes no están de acuerdo con su mantenimiento en más del 70% 4. Recomendamos seguir los siguientes pasos:

1.-	Intentar una entrevista con la familia a solas.
2.-	Escuchar empáticamente los motivos de los familiares.
3.-	Normalizar la actitud de la familia haciendo ver que aceptamos que lo que buscan es evitar sufrimiento al enfermo. "Usted conoce a su esposo mejor que nosotros. Quizás podría darnos alguna información acerca de él que nos ayude a plantear el tema de la manera menos dolorosa posible"
4.-	Transmitir nuestro punto de vista (sin imposición, invitar a contemplar otros puntos de vista...) informando de las ventajas de la comunicación y los inconvenientes de la incomunicación (*).
5.-	Informar de nuestra experiencia en comunicación de malas noticias y que tenemos por costumbre hacerlo con tacto y de forma progresiva, al ritmo que pida el paciente y que de esta forma se obtienen buenos resultados y el daño emocional es controlable. Ofrecer nuestro apoyo para manejar su reacción emocional (psicólogo, etc)
6.-	Explicar los derechos del paciente y nuestro respeto y obligación legal ante ellos.
7.-	Ante una negativa rotunda y total de la familia, aparcar el tema para otro momento u otra entrevista. Nunca enfrentarnos a la familia.
8.-	Entrevistar al paciente y aplicar nuestro protocolo de comunicación de malas noticias delante de la familia. Si el paciente quiere saber, hacer una pausa e invitar al paciente a que explique a su familiar cuales son sus deseos (intentar que la familia esté presente cuando el enfermo manifieste su opinión). Si he entendido bien usted quiere saber la gravedad de su enfermedad aunque sean malas noticias...(silencio) ¿Y su familia que opina de eso? (ahora suele romperse la conspiración espontáneamente con una mueca nuestra a la familia u otro silencio)
9.-	Si el paciente no desea información o manifiesta su aceptación de la conspiración, respetar su decisión y ofrecerle la oportunidad de preguntar más adelante libremente cuando quiera.
10.-	Nuestro talante en todo momento será el de buscar aliados para hacer frente común contra la enfermedad. Si no se consigue romper la conspiración en esta primera fase habrá que intentarlo en posteriores entrevistas. En un pequeño número de casos será imposible.

* Los **efectos negativos** de no tener una buena comunicación son el aislamiento del enfermo, el incremento de todos los temores y amenazas y la incapacidad de ofrecer soporte y ayuda, no poder ventilar sus emociones (desahogarse). Por el contrario, los efectos positivos de una buena comunicación pueden resumirse en una importante reducción del aislamiento del enfermo, que puede compartir esta situación difícil, la disminución de la incertidumbre y muchos de los miedos, el aumento de su capacidad de adaptación, el respeto por su autonomía y protagonismo y la mejor realización de los objetivos terapéuticos definidos conjuntamente con el enfermo. Esto se explicará adecuado al nivel cultural de cada familiar.

b. Actuación ante El Enfermo "Hostil"

El enfermo hostil confunde y desborda al personal sanitario, generando en éste una respuesta defensiva igualmente agresiva que en nada ayuda a resolver el problema 1. En esta situación es importante:

1.	Evitar una postura defensiva.
2.	No interpretar la hostilidad como un ataque personal. Generalmente surge de la impotencia y el malestar de estar gravemente enfermo.
3.	Reconocer la hostilidad y empatizar con el enfermo: "Entiendo que saber que tiene un cáncer le pueda hacer sentir tanta ira..."
4.	Permitir y facilitar la expresión de la hostilidad.
5.	Cuando la hostilidad se descontrole y perpetúe, contener y poner límites a su expresión.
6.	Identificar lo más temido por el enfermo hostil. La hostilidad suele encubrir un temor concreto o tristeza.
7.	Identificar las necesidades emocionales del enfermo.
8.	Aclarar al enfermo el impacto que tiene su hostilidad sobre el personal para que pueda controlarla.
9.	NO DEJARSE INTIMIDAR.
10.	Si fuera necesario estar preparado para una posible agresión y pedir ayuda (intentar no estar solo).

c. Actuación ante El Enfermo "Negador"

La negación es un mecanismo de defensa (inconsciente) que aparece cuando un individuo siente la necesidad de protegerse psicológicamente de una situación amenazante, ansiógena o dolorosa [1]. Las pautas para manejar al enfermo en negación incluyen:

1.	Identificar aquellas conductas, verbalizaciones y planes de futuro del enfermo que son manifestación de la negación.
2.	Respetar la negación: no forzar al enfermo a enfrentarse a información para la que aun no está preparado psicológicamente, a no ser que interfiera con la preparación del tratamiento. La negación suele desmontarse gradualmente y por sí sola con la evolución de la enfermedad.
3.	Formular preguntas de manera adecuada. Las preguntas cerradas eluden a la razón, no al sentimiento; bloquean y distancian. Las preguntas abiertas no dañan pero tampoco ayudan. Un ejemplo: *"No puede ser, si yo me encuentro perfectamente, usted debe haberse equivocado (¿no puede ser un error?, los médicos también se equivocan...). Entiendo, Sr. Pérez que le resulte duro creer lo que le estoy diciendo, especialmente dado que está usted asintomático... (hacer ahora un silencio)"*

d. Actuación en la Sedación Terminal

Cuando a pesar de los esfuerzos realizados para controlar los síntomas, no tenemos alternativas médicas para hacerlo o la situación es insostenible para el paciente (dolor intratable, sangrado masivo irrecuperable, delirio, disnea, vómitos incoercibles, distrés psicológico o crisis de pánico) hemos de plantear la sedación.

Idealmente deberíamos anteponernos a la situación y hablar con el paciente y la familia la posibilidad de sedación si llegara el caso y su opinión sobre el momento de hacerla [12].

Proponemos la siguiente secuencia de actuación:

1.	Informar de que al final de la enfermedad, si no encontramos otra manera de hacerlo, podríamos necesitar dormir/sedar al enfermo para controlar síntomas de difícil control.
2.	Plantear la sedación en la fase final de la enfermedad, pero antes de que preveamos que será necesaria o cuando el paciente plantee la posibilidad en algún momento evolutivo de la enfermedad.
3.	Hacerlo especialmente en situaciones en las que se prevea un final de difícil control sintomático sin esperar a que sea algo abrupto e inesperado.
4.	Asegurarnos que el paciente comprende el porqué de la medida y dar apoyo psicológico ante la reacción emocional que producirá plantear esta medida.
5.	La familia debe estar implicada en el proceso de comunicación.
6.	Anotar en la historia clínica que el paciente y la familia da su consentimiento llegado el caso o en el momento final y que se ha hablado del tema.

e. Derivación a la Unidad de Cuidados Paliativos:

El paso a la Unidad de Cuidados Paliativos (UCP) es uno de los procesos de comunicación que más afecta a la psicología del paciente oncológico pues significa en la mayoría de los casos la pérdida de esperanzas de curación, el fallo de los tratamientos oncológicos y el mal control sintomático que requiere una atención específica sobre ellos en dicha unidad.

Por ello, el oncólogo se encuentra en una situación delicada en la que debe extremar sus habilidades de comunicación.
Nuestra recomendación en este caso es:

1.	Anticipar que "lamentablemente/desafortunadamente" tenemos que suministrar malas noticias. "Don José desafortunadamente hoy tengo que informarle que las cosas no van todo lo bien que todos desearíamos (hacer un silencio adaptativo para que el paciente se prepare a lo que le viene...)"
2.	Explicar que los tratamientos oncológicos suministrados hasta la fecha han sido efectivos (o ineficaces) pero ahora el mejor tratamiento posible es uno centrado exclusivamente en los síntomas.
3.	Explicar que disponemos de un grupo de médicos, enfermeros y psicólogos especialmente entrenados en el tratamiento de esta fase de la enfermedad.
4.	Explicar que este equipo (UCP) está en contacto permanente con nosotros, que le va a atender en su domicilio si lo precisa y que en cualquier momento que lo requiera pueden derivarlo nuevamente a nuestra consulta/hospital caso de que lo necesitara.
5.	Hacer un seguimiento inicial conjunto que asegure la sensación de continuidad y evitar así el sentimiento de abandono.
6.	Preguntar por el impacto emocional que produce este hecho en el paciente, normalizar las reacciones emocionales empáticamente y dar soporte emocional. Ofrecer nuestra ayuda siempre que lo precise.
7.	Centrar las expectativas en objetivos realistas, ahora que la curación no es posible y que los tratamientos oncológicos no van a reportar mejora de su calidad de vida.
8.	Dejar aclarado que vamos a realizar un informe clínico completo que remitiremos a su Médico de Atención Primaria y a su Especialista de Cuidados Paliativos indicando todos los acontecimientos ocurridos desde el inicio de su enfermedad y que, una vez finalizado el tratamiento oncológico específico, iniciamos ahora el tratamiento sintomático de la misma.

Para resumir, la comunicación en oncología es una herramienta básica con la que podemos y debemos actuar, como en otros aspectos de la especialidad, con ayuda de protocolos. Cada miembro de la unidad puede imprimir su propio "estilo de comunicación" pero sin dejar cabos sueltos y haciendo que el paciente sienta un modo de actuar/comunicar uniforme, atendiendo a sus demandas de información al menor coste emocional posible. Habrá que dejar tiempo para que los mecanismos de adaptación de los enfermos se pongan en marcha, facilitando dicho proceso y suministrando apoyo emocional.

Consideramos fundamental obtener las habilidades de comunicación con formación específica en este campo para lo cual recomendamos la asistencia a cursos de comunicación teórico-prácticos, así como entrenamiento con las diversas herramientas de comunicación disponibles.
Resulta fundamental incorporar a nuestros protocolos habituales de trabajo estas directrices para que no existan interrupciones o discrepancias en el proceso de la comunicación. A su vez, la comunicación verbal o por escrito en la historia clínica entre los diferentes miembros del equipo médico sobre cuál es la fase del proceso de información en la que se encuentran nuestros pacientes es fundamental cuando, como es habitual, son varios lo médicos que se relacionan con los enfermos y acercarnos así al objetivo común de alcanzar una comunicación efectiva de excelencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Die Trill M El manejo de las situaciones difíciles en la comunicación con el paciente oncológico adulto e infantil. En Die Trill M Psicooncología. Madrid ADES, 2003. p 675-90
2. Catt S, Fallowfield L, Jenkins V, Langridge C, Cox A.The informational roles and psychological health of members of 10 oncology multidisciplinary teams in the UK. Br J Cancer, 2005; 93:1092-7
3. Lilly CM, De Meo DL, Sonna LA, Haley KJ, Massaro AF, Wallace RF, Cody S. An intensive communication intervention for the critically ill. Am J Med, 2000; 109:469-75
4. Inoriza A. 2008, La comunicación en oncología: Estudio sobre las necesidades de información a pacientes y familiares. Tesis Doctoral. Universidad de Extremadura
5. Cassileth BR, Zupkis RV, Sutton-Smith K, March V. Information and participation preferences among cancer patients. Ann Intern Med, 1980; 92:832-6.
6. Meherabian A. Non-Verbal communication. Chicago: Aldine-Altherton, 1972
7. Arranz P, Bayes R. Apoyo psicológico en pacientes oncológicos. En: Oncología Clínica. González Barón M. (dir.). Madrid: Panamérica, 1997
8. Hietnen P. Cancer and suicide. Ann Onc, 1991; 2:19-23
9. Buckman R. Breaking Bad News: A Guide for Health Care Professionals. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1992
10. Baile WF, Buckman R, Lenzi R, Gary Glober and Andrzej SPIKES—A Six-Step Protocol for Delivering Bad News: Application to the Patient with Cancer. Oncologist, 2000; 5:302-311
11. Buckman R, Korsch B, Baile WF. A Practical Guide to Communication Skills in Clinical Practice. Toronto: Medical Audio Visual Communications, 1998; CD-ROM (Pt 2): Dealing with feelings
12. Porta J, Núñez-Olarte JM, et al. Aspectos éticos de la sedación en cuidados paliativos. Comité de ética de la SECPAL. Med Pal (Madrid) 2002; 9:41-6

LA FAMILIA COMO DADORA Y RECEPTORA DE CUIDADOS

Dra. Olga Donnay Candil
Adjunto. Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitario de la Princesa. Madrid

Dra. Yolanda Lage Alfranca
M.I.R. V Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitario de la Princesa. Madrid

Dra. Berta Obispo Portero.
M.I.R. IV Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitario de la Princesa. Madrid

Son muchas las enfermedades , que cronificadas en el tiempo inciden en la población general, de forma que los pacientes que precisan de una continuidad de cuidados son cada vez más numerosos. La incidencia de enfermedades cardiovasculares, con importantes secuelas en la mayoría de las ocasiones , junto con los déficit cognitivos primarios contribuyen a aumentar la población susceptible de recibir un cuidado continuo por parte de la sociedad en general y de las diversas sociedades científicas en particular . El aumento de la expectativa de vida ha condicionado un incremento superior al 50% de la población mayor de 80 años en las tres últimas décadas [1]

El informe GLOBOCAN 2012 , recientemente publicado, muestra un incremento en la incidencia del cáncer en España , fundamentalmente a expensas de pacientes de más de 65 años [2,3]

Incidencia del Cáncer en España por edad para el 2012 y predicción para el 2015.

Año	Número estimado de nuevos casos	Hombre	Mujer	Ambos sexos
2012		128.550	86.984	215.534
	< 65 años	46.202	39.225	85.427
	> = 65 años	82.348	47.759	130.107
2015		135.954	91.122	227.076
	< 65 años	48.555	40.487	89.042
	> = 65 años	87.399	50.635	138.034
	Cambio demográfico	7.404	41.38	11.542
	< 65 años	2.353	1.262	36.15
	> = 65 años	5.051	2.876	7.927

DATOS DEL INFORME GLOBOCAN 2012.

Según los últimos datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística (INE) a 31 de enero de 2014, los tumores fueron la segunda causa de muerte en ambos sexos, responsables de 27,5 de cada 100 defunciones.[2]

Las cifras dan cuenta de la magnitud del problema, de sus repercusiones sanitarias y, no menos importantes , sus repercusiones socio-laborales.

El tratamiento del cáncer, ó de al menos, una mayor parte de los tumores, debe de ser multidisciplinar; el mayor conocimiento de esta enfermedad , ha generado una mayor complejidad de la terapéutica y por tanto una necesidad de "especialización". Este abordaje multidisciplinar del tratamiento, también implica la multidisciplinaridad de los cuidados, lo que deriva en varios conceptos imprescindibles, que deben estar siempre presentes:

- La atención debe de ser integral atendiendo a las necesidades físicas, psicológicas, sociales y espirituales del paciente.

- Los cuidados no pueden ser asumidos de forma individualizada, sino que serán fruto de un trabajo en equipo, que permita aúnar los esfuerzos y la coordinación de los mismos, con un único fin: cuidado del paciente. Se harán de forma coordinada entre los diferentes niveles de atención ,primaria y especializada, y con los recursos sociales disponibles como el voluntariado, ONGs y asociaciones de pacientes y familias.

- La familia, no solo es la principal fuente de estos cuidados, sino que como parte de la realidad del paciente, debe de ser objeto de cuidados por parte del equipo asistencial; no es posible plantear el cuidado del paciente, sin implícitamente asumir el cuidado de la familia

Y así lo recogen los sucesivos planes de Cuidados [4,5].

LA FAMILIA Y EL CUIDADOR PRINCIPAL

El concepto de familia y su evolución a lo largo de los años, hace que sean muchas las diferentes acepciones que podemos considerar: desde aquellos que la definen atendiendo a criterios de consanguinidad, de relación legal, de convivencia y de lazos emocionales,[6] hasta quienes en un sentido más amplio y adecuado a los tiempos y a la sociedad actual, consideran incluídos a las personas que comparten el hecho de "sentirse familia". Por tanto, es necesario flexibilizar el concepto de familia [7].

La familia es el grupo social más influyente en el individuo, base de la sociedad y origen del aprendizaje y afrontamiento de los miembros de la misma. De alguna manera, la salud de las familias determina la salud de la comunidad [1]. Al mismo tiempo es quien más afectada se ve por los problemas de cada uno de sus componentes y muy especialmente por los problemas de salud .

La familia ha sido siempre la principal responsable de los cuidados y los cambios sociolaborales, no han modificado prácticamente la responsabilidad de éstos , de forma que sólo una mínima parte están cubiertos por los recursos sanitarios. M.A. Duran[8] afirmaba en 1991, que mientras el sistema sanitario formal dispensa un 12% del tiempo total dedicado a la salud, el 88% restante forma parte del trabajo realizado en el ámbito doméstico. Un estudio sobre solidaridad familiar y vejez [9], confirmó la hipótesis de que la familia es la principal proveedora de cuidados. Las condiciones de nuestra sociedad han variado y la figura del cuidador principal se ha diversificado.

Aunque la familia ejerce globalmente la función de cuidado, siempre existe una persona que asume la mayor parte de éstos , ó al menos la responsabilidad y coordinación de los mismos.

El cuidador principal: es quien asume la mayor parte de los cuidados, la responsabilidad de los mismos; suele guardar relación familiar de primer grado, implicado emocionalmente y que en una mayoría de los casos carece de formación para ello. Soporta la mayor carga física y emocional [10]. El cuidador secundario , suele ser otro familiar que da apoyo al anterior y constituye uno de los elementos de soporte familiar más importante. El cuidador formal no profesional es el que participa en el cuidado de personas recibiendo una remuneración y sin tener una formación específica[10].

Convertirse en cuidadora es un proceso que puede ser progresivo ó repentino según el ámbito sociocultural y geográfico en el que se sitúe [10], de forma que mientras en algunas culturas es asumido como algo intrínseco a determinados roles familiares, en otras sociedades surge como la cobertura a una necesidad. La labor del cuidador principal comprende varios aspectos [1]:

- Garantizar la atención completa de la persona enferma.
- Atención de forma continuada , abarcando tanto los aspectos físicos y emocionales.
- Representa el deseo familiar de cuidar al paciente en el domicilio.
- A menudo , supone una serie importante de cambios en su vida laboral y familiar, con una limitación en sus relaciones interpersonales . Si el cuidador principal es de edad avanzada las cargas de trabajo son de gran intensidad [11].
- Al cansancio físico y el agotamiento hay que añadir en ocasiones los trastornos del estado de ánimo, generando cuadros de depresión, y percibiendo una sensación de soledad y aislamiento por parte de la sociedad, con recursos sociales escasos e inadecuados.

LA FAMILIA COMO DADORA Y RECEPTORA DE CUIDADOS

Una vez establecida la familia como la principal promotora de los cuidados del paciente, su papel como receptora de cuidados debe de ser tenido en cuenta. La familia, será la encargada de aunar los recursos necesarios para la cobertura de las necesidades del paciente: sanitarias, sociales , psicológicas y espirituales, como corresponde a la universalidad del ser humano. Los diferentes componentes del cuidado variarán dependiendo de las fases de la enfermedad . Podemos distribuirlas según éstas

En el momento del diagnostico:

El diagnóstico y al menos la sospecha de una enfermedad grave, como el cáncer, desencadena una serie de inquietudes y miedo tanto en el paciente como en la familia. En este momento, la familia será la principal fuente de apoyo al enfermo y sus cuidados van dirigidos fundamentalmente a:

- Compartir la información y facilitar la comunicación entre el equipo asistencial y el paciente. Ser portadora, como mejor conocedora del paciente, de los deseos de éste en cuanto al grado de información que desea, y de cómo le gustaría ser cuidado.
- Facilitar la comprensión y el significado del diagnóstico al paciente así como trasmitirlo al resto de la familia.
- Amortiguar el impacto del diagnóstico, con todas sus repercusiones sociales y laborales, al paciente y resto de familiares.
- Elaborar un plan de cuidados/ reestructuración de los papeles de los distintos miembros de la familia, en base al cambio que genera el diagnóstico. Facilitar la adaptación del paciente a los cambios y la aceptación de la nueva situación.
- Empatizar con el paciente y nunca culpabilizarle. Respetar sus deseos, opiniones y opciones, sin juzgar.
- Permitir libremente la expresión de los sentimientos del paciente y amortiguar los sentimientos negativos de ira, frustración, tristeza y sentimientos de pérdida.

Pero de forma simultánea, ya en esta fase la familia debe de ser receptora de cuidados, tanto por parte de los miembros entre sí como por parte del equipo asistencial. La familia necesita:

- Recibir información veraz y realista de la enfermedad, percibiendo disponibilidad por parte del equipo en sí y de cada uno de los profesionales en particular.
- Ayuda a delimitar y apoyar incondicionalmente a la figura del cuidador principal, facilitando la adaptación de la persona cuidadora a los cambios sucesivos.
- Recibir formación y adiestramiento en los cuidados; cuidar es un proceso en continuo cambio y será el equipo , y muy especialmente , la enfermera, quien deba enseñar cómo cuidar, para quienes en ocasiones es su primera experiencia.
- Ayuda para facilitar la comunicación entre los diferentes miembros de la familia, en ocasiones con relaciones interpersonales difíciles. Facilitar canales de comunicación.
- Sentir empatía para todos su miembros por parte de los profesionales; ofrecimiento de ayuda no sólo para la cobertura de las necesidades físicas , sino también emocionales.
- Ayuda en la toma de decisiones, valorando la disponibilidad de recursos y la idoneidad de los mismos, en los momentos de mayor impacto. Ser escuchada de forma activa los problemas o connotaciones que plantea y las dudas acerca de la mejor opción para el paciente.
- Recibir información de los recursos sociosanitarios disponibles , no sólo para el momento actual sino previniendo y adelantándose a futuras necesidades.
- Valoración por el psicólogo, que permita orientar al paciente y familia sobre recursos disponibles.

Durante la evolución de la enfermedad:

En este periódo, al desgaste físico se va superponiendo el desgaste emocional, que afecta de forma más exclusiva al cuidador principal. También en esta fase , los cuidados están más estructurados y las funciones mejor delimitadas; existe una mayor organización del cuidado y esto es en gran medida debido a la interrelación entre el paciente y el equipo asistencial. Igualmente, en esta fase es mayor el consumo de recursos sociales. En definitiva , existe una mayor adaptación por parte de la familia. Como dadora de cuidados , la familia será la encargada de:

- Mantener el estado físico del paciente, con los cuidaos personales que precise; aseo personal, acompañamiento en las consultas médicas y a lo largo de los tratamientos. Participar en las curas, y movilizaciones del paciente.
- Detectar cambios no esperados en su evolución , valorando de forma precoz posibles complicaciones de la terapia.
- Ayudar en las gestiones que el paciente precise llevar a cabo, respetando sus decisiones y ayudándole en la toma de las mismas.
- Acompañar al paciente. En este aspecto, así como en otros muchos , no debe pasar desapercibida la labor del voluntariado.
- Facilitar la comunicación para la verbalización de sus estados de ánimo; ser capaces de asumir éstos , aún cuando en ocasiones puedan ser dolorosos para la familia.

Como receptora de cuidados, la familia atraviesa una etapa de mayor susceptibilidad y precisa mayor atención por parte del equipo asistencial. Una vez asentados los cambios , será necesario un apoyo para la continuidad de los cuidados; necesita:

- Más ayuda en los cuidados del paciente, más deteriorado ; hará necesaria una mayor participación de los profesionales en los cuidados; desde el simple adiestramiento hasta la realización de las curas por parte del equipo; es muy importante en esta fase el papel de la enfermería.
- Reforzar al cuidador principal y su relación con el resto de los miembros; identificar sus expectativas; detectar de forma lo más precoz posible en qué medida la evolución del paciente repercute en las emociones y estados de ánimo del cuidador.
- Escucha de forma tolerante y comprensiva , compartiendo sus sentimientos y así , mediante la empatía , reconvertir los sentimientos negativos de frustración , en sentimientos de utilidad y eficacia. Refuerzo positivo a la labor desempeñada; la familia necesita sentirse aprobada.
- Facilitar pauta de actuación ante situaciones de difícil manejo, como crisis de ansiedad , pánico o trastornos cognitivos. No siempre el cuidador principal está capacitado para la resolución de las mismas.
- Valoración por el psicólogo con el fin de facilitar la adaptación .
- Prevenir la claudicación familiar, mediante a) la detección de aquellos factores que hacen al cuidador más vulnerable,; b) por otro lado , enseñar y fomentar su autocuidado , manteniendo su estado físico y su actividad social; permitiéndole tiempo para sí mismo ; ser capaz de pedir ayuda y colaboración tanto a los familiares como al equipo.
- Ayuda en la comunicación con el enfermo y el resto de los familiares; comunicación que deberá ser lineal , abierta y empática .
- Valoración por el trabajador social, con el fin de coordinar las ayudas externas que puedan ser necesarias.

En la agonía y tras fallecimiento

La agonía abarca los últimos 2-3 días da la vida, y supone el lento cese de las funciones vitales, aunque en ocasiones esto puede aparecer de forma brusca y súbdita en el transcurso de la enfermedad.

Como **dadora** de cuidados

- Dará prioridad a la confortabilidad del paciente, extremando el control del dolor y de otros síntomas predominantes , colaborando en los ajustes de la medicación y en las vías de administración de la misma .Evitar medidas poco útiles e innecesarias en esta etapa.
- Dará cobertura a sus necesidades espirituales/ religiosas del paciente; permitirá la expresión de su espiritualidad en sus múltiples facetas; la comunicación en esta fase adquiere su mayor relevancia, sobre todo la forma no verbal.
- Asumirá los cuidados del sepelio.
- Asegurará que las disposiciones del paciente se lleven a cabo según sus deseos y últimas voluntades.
- Reestructuración nuevamente de la familia, con los cambios , ahora ya definitivos que ha originado el fallecimiento.
- Como receptora de cuidados, la familia
- Precisará un mayor apoyo y seguimiento por parte del equipo asistencial, con directrices precisas y asimilables por parte del cuidador y del resto de familiares: son momentos de confusión y de pánico.
- Control exquisito de los síntomas, con especial atención al dolor ó la disnea, síntomas muy agobiantes para la familia. Promover la sedación en caso de síntomas incontrolables, conociendo los deseos del paciente y en consenso con la unidad familiar.
- Acompañamiento más continúo, con información acerca de la posible evolución de los acontecimientos; adelantarse a las situaciones venideros y previsibles, asegurando que estos no ocurran "por sorpresa".
- Ayuda en la resolución de los trámites burocráticos tras el fallecimiento.
- Información de los posibles recursos sociales que puedan precisar, en función de las condiciones sociales del núcleo familiar.
- Soporte psicológico para aquellos miembros que lo precisen, por personal cualificado, Detección de factores predisponentes de duelos patológicos , para un precoz manejo del mismo. Ayuda en la elaboración del duelo.

LA FAMILIA EN EL SUPERVIVIENTE DEL CÁNCER

En España se estiman alrededor de 1.500.000 supervivientes y se prevé que existirá un incremento de un 50% para el año 2020[12] Los cuidados de la familia deben de extender a las fases posteriores de la enfermedad, cuando han terminado los tratamientos específicos y cuando se inicia una etapa libre de enfermedad, pero con múltiples secuelas y sin la

certeza de la curación. Por tanto, en los cuidados del paciente deberemos de incluir aquellos correspondientes a la fase de supervivencia.

Los cuidados en esta etapa se dirigen a aminorar las secuelas de la enfermedad; son muchos los aspectos en los que se puede "cuidar" al superviviente , pero de forma sucinta pueden agruparse:

- Apoyo y acompañamiento en las revisiones y controles médicos con vistas a la detección precoz de recaídas de la enfermedad. Detección de segundas neoplasias . La familia juega un papel importante en el hecho de desdramatizar y tranquilizar al paciente, ante cada " reválida ".
- Soporte en la adaptación a las secuelas y complicaciones de los tratamientos realizados ,que en ocasiones pueden condicionar cierto grado de invalidez ó minusvalía.
- Incentivar y potenciar terapias rehabilitadoras. Soporte emocional en relación a las secuelas psicológicas, unas veces debidas al tratamiento y otras meramente secundarias a la vivencia sufrida.
- Modificación de relaciones familiares. Superación del miedo al rechazo. Fomentar la autoestima.
- Potenciar y restaurar el rol social del paciente: facilitar su incorporación a su entorno social, y lo que es más importante, promover e impulsar la reinserción laboral del individuo.

RESUMEN

La familia continúa siendo la principal proveedora de los cuidados del paciente,actuando como una unidad funcional ,donde todos y cada uno de sus miembros participan en las distintas etapas del cuidado .La familia necesita por parte del equipo asistencial adiestramiento en los cuidados y soporte emocional. La fase de supervivencia es otra etapa más en el cuidado del paciente.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Isla Pera, Pilar. El cuidador familiar. Una revisión sobre la necesidad del cuidado doméstico y sus repercusiones en la familia.Revista de Enfermería y Humanidades. Cultura de los Cuidados,Año IV,nº 7–8 (1 y 2 semestre 2000).
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0,
   Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC.
3. Las cifras del Cáncer en España 2014.Sociedad Española de Oncología Médica.www.seom.org
4. Plan Nacional de Cuidados Paliativos .Bases para su desarrollo. Ministerio de Sanidad y Consumo.(2001)
5. Plan Estratégico de Cuidados Paliativos de la Comunidad de Madrid. Consejería de Sanidad y Consumo. Junio, 2010.
6. Silberstein Goldenberg D. "La familia, un paciente olvidado" Rev. Rol de Enfermería 1997; 223: 25-30.
7. Úbeda I.; Pujol G. "La familia como unidad de atención en salud comunitaria" en Caja C; López RM. Enfermería Comunitaria II. Ed. Masson 1.993; (8): 87-93.
8. Duran MA. "El tiempo y la economía española". ICE. 1991:695: 9-48
9. Bazo MT: Dominguez-Algón C. "Los cuidados familiares de salud en las personas ancianas y las políticas sanitarias" .Revista española de investigaciones sociológicas. N.° monográfico sobre envejecimiento. Noviembre, 1995: 4-22.
10. Ferré-Grau C; Rodero-Sánchez V; Cid-Buera D; Vives-Relats C; Aparicio-Casals MR. Guía de Cuidados de Enfermería: Cuidar al Cuidador en Atención Primaria. Tarragona: Publidisa ; 2011.
11. Úbeda Bonet I, Roca Roger M. ¿Cómo repercute el cuidar en los cuidadores familiares de personas dependientes? Nursing 2008 ; 26(10) : 62-66.
12. Monográfico SEOM de Largos Supervivientes en Cáncer 1ª Parte www.seom.org

EL PROCESO DE DUELO DURANTE Y DESPUÉS DEL PROCESO ONCOLÓGICO: UNA ACTUALIZACIÓN

Dra. Maria Die Trill
Coordinador Unidad Psiconcología. Servicio de Oncología Médica.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

La pérdida de un ser querido se encuentra entre los sucesos vitales negativos y/o traumáticos que pueden afectar de forma significativa a la salud física y emocional de las personas que la sufren. Existen muchas teorías que intentan describir la complejidad del proceso de duelo y las formas de aliviarlo. En este capítulo se describirán las más relevantes y actuales, así como algunas pautas básicas para aliviar las diferentes formas de duelo (anticipatorio, duelo complicado).

El duelo se describe en el DSM-IV-R (Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos Mentales) como una reacción a la muerte de una persona querida, con síntomas característicos de un episodio de depresión mayor (por ejemplo, sentimientos de tristeza y síntomas asociados como insomnio, anorexia, etc.).

El diagnóstico de una depresión mayor no está indicado, según este manual, a menos que los síntomas se mantengan dos meses después de la pérdida [1]. Sin embargo en la nueva versión del manual (DSM-V, aún no disponible en castellano) el duelo no excluye el diagnóstico de depresión [2].

La literatura anglosajona distingue el duelo (bereavement) o situación que se produce tras la pérdida, de la reacción emocional de pena y dolor que ésta genera (grief), y del luto o comportamiento social que acompaña a dicha pérdida (mourning). El duelo anticipatorio es la angustia y otras emociones relacionadas, los pensamientos y las conductas que aparecen previamente a una pérdida esperada.

El duelo patológico es una respuesta emocional incapacitante, anormal, que genera angustia (distress) severa, y que implica una disfunción física o mental. Incluye el duelo prolongado, también conocido como duelo complicado. El duelo inhibido es el que se mantiene oculto y aparece típicamente en personas que cuentan con menos permiso social para manifestar su dolor [3].

El duelo tiene las manifestaciones emocionales, cognitivas, comportamentales y fisiológicas descritas a continuación en la Tabla 1 [4]

MANIFESTACIONES EMOCIONALES	MANIFESTACIONES COGNITIVAS	MANIFESTACIONES CONDUCTUALES	MANIFESTACIONES FISIOLÓGICAS
Sensación de profundo anhelo/añoranza	Incredulidad-Irrealidad	Búsqueda de apoyo y confort	Cansancio
Tristeza	Reminiscencia deliberada	Aislamiento social	Anorexia - Pérdida leve de peso
Culpabilidad	Pensamientos y recuerdos intrusivos	Búsqueda del fallecido	Palpitaciones
Ira	Dificultad de concentración	Lloros y suspiros	Inquietud – Tensión
Desesperación	Alucinaciones visuales y/o auditivas fugaces y breves	Atesorar objetos del fallecido	Alteración del sueño
Ansiedad	Sensación de confusión	Hablar con/del fallecido	Temblores
Sensación de alivio	Dificultad para tomar decisiones	Hiper o hipo actividad	Dolor

EL DUELO A LO LARGO DEL PROCESO ONCOLÓGICO

El duelo en oncología, generalmente comienza en el momento del diagnóstico cuando uno pierde su salud, primera pérdida a la que se enfrenta el paciente, y continúa a lo largo del proceso de enfermedad, cuando uno se va enfrentando a las numerosas pérdidas que supone el avance del cáncer, entre las cuales se encuentran las siguientes:

- **PÉRDIDA DE FUNCIONES**, por ejemplo, como en el caso de pacientes con tumores de cabeza y cuello que ven alteradas las funciones que les permiten ingerir alimentos sólidos o verbalizar adecuadamente;
- **PÉRDIDA DE CAPACIDAD**, tal y como ocurre cuando el paciente ve interrumpida su capacidad para llevar a cabo determinadas tareas laborales/profesionales, sociales y familiares debido a la astenia profunda u otros síntomas físicos generados por la enfermedad o por sus tratamientos;
- **PÉRDIDA DE ROLES**, por ejemplo, en los casos en los que el cabeza de familia debe ceder su rol en la familia a su pareja o a un hijo mayor debido a la progresión del cáncer o a un creciente debilitamiento físico y/o psicológico, y
- **PÉRDIDAS SOCIALES**, como la de pérdida de aquéllos considerados amigos hasta el diagnóstico, que no han sabido acompañar durante el proceso oncológico.

La aceptación emocional y cognitiva de la muerte es además, un proceso dinámico debido a que el reconocimiento de la realidad médica que se va imponiendo compite con el deseo de mantener vivas las esperanzas. Habitualmente esto se experimenta en forma de "montaña rusa" de sentimientos. Tanto el paciente como las personas significativas de su entorno podrán mantener un optimismo irreal, protestar, expresar ira y rabia, o manifestar una actitud sobreprotectora hacia el paciente durante el curso del cáncer y tras la muerte.

El Duelo Anticipatorio

Como ya se ha mencionado, previamente, en muchos casos, un individuo puede experimentar un proceso de desapego o desvinculación emocional previamente al fallecimiento del ser querido, esto es, un duelo anticipatorio, que puede facilitar la aceptación más gradual de la pérdida. Siempre y cuando no implique el abandono del paciente, el duelo anticipatorio puede ayudarle a uno a prepararse para una pérdida que va a resultarle enormemente dolorosa. Durante el duelo anticipatorio es fundamental validar, normalizar y apoyar las múltiples expresiones afectivas de quien da muestras de experimentarlo. Una reacción más intensa de duelo anticipatorio puede observarse cuando se comunica progresión de la enfermedad u otro tipo de mala noticia médica. La comunicación sensible, encaminada a validar y a normalizar puede ayudar a la familia a procesar esta información y a manejarla adecuadamente.

El profesional debería intentar [3]:

- Facilitar oportunidades para que la familia pueda reforzar sus vínculos a través del cuidado, y sus miembros puedan resolver aspectos difíciles de la relación con el paciente;
- Facilitar que la familia comparta la tristeza por las múltiples pérdidas que tienen lugar a lo largo del proceso de enfermedad;
- Facilitar la comunicación abierta y las oportunidades para expresar aprecio, reconocimiento, completar asuntos inconclusos, y despedirse;
- Informar de recursos sociales y sanitarios disponibles
- Proporcionar intervenciones psicoeducativas sobre las numerosas formas en las que se puede manifestar el duelo, incluyendo ansiedad, negación, hostilidad o evitación
- Identificar factores de riesgo de duelo complicado
- Informar sobre la participación de los niños en el proceso de enfermedad y muerte

El Duelo en Torno a la Agonía y el Momento del Fallecimiento

La familia del paciente está en estos momentos excepcionalmente atenta a todos los detalles relacionados con el bienestar del paciente. Recuerdos muy vívidos de estos momentos pueden acompañar a los familiares durante un tiempo prolongado después de la muerte. Es importante mantener a la familia lo mas informada posible acerca de cómo y cuándo se espera que tenga lugar el fallecimiento;, así como de los cambios que se producen en la agonía; facilitar el consenso familiar en cuanto a decisiones médicas que se deban tomar y acompañar con serenidad, valorando las necesidades emocionales de los familiares más cercanos. De igual importancia es la información acerca de la burocracia que rodea a la muerte. Respetar la expresión de dolor y facilitar la aceptación de la pérdida son fundamentales, ésta última a través de la participación de la familia en los cuidados postmortem, asistencia al funeral, o celebración de otros rituales religiosos/espirituales; ver al fallecido, etc.

Igualmente importante es tener en cuenta cómo la cultura puede influir sobre las expresiones de duelo agudo. Un intermediario cultural puede asistir respondiendo de forma sensible a las prácticas religiosas y culturales de la familia, y a las relacionadas con la realización de autopsia, así como a la necesidad de permanecer junto al cuerpo. Deben intentarse prevenir el duelo inhibido [4].

Duelo Agudo Tras el Fallecimiento

Las familias generalmente aprecian significativamente que los profesionales transmitan su pésame a través de una llamada telefónica u otro medio (por ejemplo, una carta de duelo) una vez se ha producido la muerte. Asimismo, sería importante evaluar las necesidades familiares de recibir apoyo psicológico especializado, de participar en grupos de duelo, o de recibir ansiolíticos o hipnóticos para las alteraciones del sueño. Informar acerca del proceso de duelo normalizando sus manifestaciones, y ayudar al doliente a recoger los bienes del fallecido son igualmente importantes.

El curso y las expresiones de duelo varían enormemente, incluso dentro de una misma familia. Normalizar estas diferencias dentro de la familia y ayudar a los familiares a entender que uno no sufre más por llorar más que otro miembro, o emitir más expresiones abiertas de dolor, es imperativo. Es difícil distinguir entre un duelo "normal" y un duelo patológico durante los primeros meses del duelo, pudiéndose observar un amplísimo abanico de emociones, conductas, pensamientos y síntomas físicos [4].

MODELOS TEÓRICOS TRADICIONALES Y CONTEMPORÁNEOS SOBRE EL DUELO

En las últimas décadas se ha alcanzado un acuerdo razonable entre los investigadores con respecto a conceptos y manifestaciones asociadas al duelo [5]. Son grandes los avances realizados a partir de las concepciones del "trabajo" de duelo descritas por Freud en 1917 [6], y de las "fases" [7, 8], y las tareas de duelo [9] descritas por otros autores. Los estudios actuales reconocen al duelo como un fenómeno complejo que incluye niveles biológicos, psicológicos, sociales y espirituales [5].

En general, los modelos contemporáneos que explican el duelo inciden en que las diferentes etapas de éste se solapan y no ocurren en una secuencia universal preestablecida. Asimismo, coinciden en que las emociones intensas pueden fluctuar en las fases iniciales del duelo, y que éste lo puede experimentar el doliente a lo largo de toda su vida, aceptando por tanto, que el duelo no se "resuelve". Estos modelos no establecen límites firmes de tiempo en los cuales se deba producir la adaptación a la pérdida, aunque reconocen que las sanciones culturales pueden determinar la duración de las expresiones de duelo [3, 4]. Stroebe y Schut [10] desarrollaron un modelo de afrontamiento del duelo como proceso dual, donde el deudo puede oscilar entre dos direcciones a través de: [1] un movimiento de afrontamiento de la pérdida (centrado el la pérdida); y [2] un movimiento de "re-enganche" con la vida (centrado en la recuperación), como modo de adaptación a la muerte de un ser querido. Así, en algunos momentos, el doliente necesitará evitar y negar la pérdida para poder desarrollar otros roles, llevar a cabo ciertas actividades, y modificar algunos aspectos del estilo de vida que llevaba antes del fallecimiento, oscilando su movimiento pues, entre la evitación y el acercamiento.

Freud (6) diferenció la melancolía del duelo, al que consideró como un proceso intrapsíquico privado. A partir de su modelo psicoanalítico el interés se centró en el "trabajo" del duelo, orientado a ayudar al paciente a disolver el vínculo de apego al difunto, con el fin de poder moverse hacia una salida normal del duelo [7]. Para Bowlby [7] la expresión emocional durante el duelo no es una simple respuesta privada a la pérdida, sino un esfuerzo por parte del doliente por restablecer la conexión con el fallecido (objeto perdido), y obtener así consuelo y alivio. La frase "tareas de duelo" fue acuñada por Freud [6] y retomada posteriormente por Worden [9], para quien el duelo es un proceso, no un estado, descartando este autor la noción de "fases" del duelo descrita previamente [8] considerando que las mismas implican cierta pasividad por parte del doliente. Para este investigador las tareas del duelo incluyen: [1] aceptar la realidad de la pérdida; [2] experimentar la aflicción y trabajar las emociones y el dolor para evitar el bloqueo de los sentimientos y la negación del

sufrimiento presentes en el duelo; [3] adaptación al entorno sin la presencia del fallecido, donde el doliente deberá desarrollar nuevas habilidades, asumir nuevos roles, y buscar nuevas fuentes que le den sentido a su vida; y finalmente, [4] la "reubicación" emocional del fallecido, encontrándole un lugar en la vida psíquica del doliente que le permita a éste reenganchar con la vida de manera más saludable, desde la intención de moverse hacia el futuro.

La perspectiva sociofuncional del duelo descrita por Bonanno [11] postula que la recuperación posterior a la pérdida estaría más relacionada con la activación y facilitación de las emociones positivas que con el trabajo con las emociones negativas que surgen durante el duelo. Las emociones positivas no sólo no impedirían un trabajo adecuado de duelo, sino que jugarían un papel importante en la recuperación emocional del doliente. Este autor destaca pues, la importancia de poner mayor atención a la recuperación del doliente tratando de activar, facilitar y/o maximizar las emociones positivas, en lugar de atender sólo a la expresión de los afectos negativos y del malestar presentes en el duelo.

El duelo puede poner fin a una situación estresante cuando el doliente ha cuidado del fallecido durante un periodo muy complicado y/o prolongado de tiempo, o cuando ha sobrellevado una carga afectiva muy intensa durante la administración de estos cuidados. En estas circunstancias, la muerte podría finalizar una situación de sufrimiento por acompañar a quien padece una enfermedad terminal severa o con quien se mantuvo una relación abusiva previa.

Actualmente es ampliamente aceptada la idea de que la mayoría de los dolientes o bien experimentan una reducción en sus síntomas de duelo con el paso del tiempo, o bien pueden aprender a convivir con él. Aunque puede constituir una experiencia profundamente dolorosa, la mayor parte de las personas se adaptan a la pérdida siendo capaces de:

- Reconocer la pérdida
- Transformar su relación con el fallecido
- Volver a implicarse con el trabajo y las actividades de ocios
- Mantener y desarrollar relaciones interpersonales adecuadamente
- Considerar su vida y su futuro como potencialmente significativos y satisfactorios

Ello no impide sin embargo, que las emociones asociadas al duelo se revivan y/o intensifiquen en situaciones en las que el doliente se enfrente a los aniversarios, ocasiones especiales, o a determinados recuerdos del fallecido.

Se han descrito riesgos de morbilidad y mortalidad asociados a la pérdida de un ser querido, enfatizándose la conexión entre el desarrollo de ciertas enfermedades y el aumento de tasas de mortalidad en dolientes, y considerándose la relación entre el duelo, la depresión y la funciones inmunológica y neuroendocrina [12].

PSICOPATOLOGÍA ASOCIADA AL DUELO

Como se ha mencionado previamente, el DSM-V permite el diagnóstico de una depresión dos semanas después de sufrir la pérdida de un ser querido. Sin embargo, este tema ha levantado bastante controversia, entre otras cosas porque los síntomas depresivos son comunes durante el duelo,

especialmente durante sus etapas iniciales, pudiéndose fácilmente confundir duelo con depresión. Además, este cambio en el manual diagnóstico podrá llevar a un sobre-diagnóstico de depresión en dolientes así como a un mayor uso de tratamientos psicofarmacológicos para aliviar los síntomas del duelo, pudiendo inhibirse su expresión.

En algunos dolientes, el estrés generado por la pérdida puede interactuar con una salud mental ya vulnerable previamente al fallecimiento. Aquellos dolientes que tienen una historia de abuso de sustancias tóxicas (drogas, alcohol), trastorno bipolar o trastorno psicótico tienen un riesgo elevado de que su trastorno mental recidive durante el duelo. Junto a la reacción de duelo pueden aparecer ansiedad por separación, trastorno de pánico, ansiedad generalizada, fobias, y/o trastornos de somatización. En los casos en los que el doliente ha percibido las circunstancias de la muerte como traumáticas, puede desarrollarse un trastorno de estrés postraumático. Un error frecuente es el diagnóstico de un trastorno de adaptación durante una reacción "normal" de duelo.

Duelo Prolongado o Complicado

Es importante diferenciar entre una reacción patológica a la pérdida y la depresión y ansiedad asociados al duelo. En el caso del duelo prolongado o complicado, los dolientes parecen estar "atascados" en su reacción de duelo, luchando contra la realidad de la pérdida y exhibiendo un conjunto de síntomas que son tan intensos y tan prolongados en el tiempo que exceden significativamente la respuesta a la pérdida culturalmente esperada. Los duelos prolongados no son muy frecuentes, ocurriendo en un 10% y un 20% de la población general [13]. La persona afectada rumia sobre la muerte y anhela una reunión con el fallecido, sintiéndose inseguro en lo que se refiere a su identidad y al lugar que ocupa en el mundo. Su vida carece de significado y en su visión de futuro no cabe ninguna idea de alegría, satisfacción o placer. Al duelo prolongado lo definen sus síntomas y la intensidad y duración de éstos. Los criterios para el diagnóstico de duelo prolongado o complicado incluyen [13]:

- Angustia ante la separación o añoranza por el ser querido incapacitantes o experimentados a diario
- Cinco de los nueve síntomas siguientes experimentados a diario o con una intensidad incapacitante durante al menos seis meses, causando una alteración en el funcionamiento del doliente:
    - Confusión acerca del rol que uno tiene en la vida o sensación de haber perdido una parte de uno mismo
    - Dificultad para aceptar la pérdida
    - Evitación de recuerdos asociados a la realidad de la pérdida
    - Incapacidad para confiar en los demás tras la pérdida
    - Sentimientos de amargura o ira asociados a la pérdida
    - Dificultad para seguir adelante en la vida (por ejemplo, para entablar nuevas relaciones, desarrollar intereses, etc.)
    - Sensación de anestesia emocional o desconexión afectiva de los demás
    - Sentimiento de que la vida está vacía y carente de sentido tras la pérdida
    - Sensación de aturdimiento y shock tras la pérdida

Con el fin de detectar el riesgo de desarrollar duelos complicados, es importante evaluar a todos los miembros de la familia, independientemente de la calidad de la relación que hayan mantenido con el paciente. Dicha evaluación debe completarse con información proporcionada por los profesionales que formen el equipo multidisciplinar, y debería iniciarse en el momento en el que el paciente comienza a recibir cuidados paliativos, repitiéndose tras la muerte y seis meses después de producirse ésta.

Entre los factores de riesgo del duelo prolongado/complicado se encuentran variables relacionadas con:

- **LA NATURALEZA DE LA MUERTE:** Tal es el caso de muerte súbita, muerte traumática, muerte estigmatizada o muerte debida a un trastorno hereditario
- **LAS CARACTERÍSTICAS DEL FALLECIDO**, por ejemplo si éste era un niño o un adolescente
- **LAS CARACTERÍSTICAS DEL DOLIENTE:** Tal es el caso de progenitores que pierden a un hijo; madres solteras; número de hijos supervivientes; historia de pérdidas; apego inseguro; estresores vitales simultáneos al fallecimiento; distress pre-mortem elevado; historia de enfermedad física o mental; aislamiento; ausencia de creencias espirituales o religiosas; e incapacidad para emplear estrategias eficaces de afrontamiento.
- **LAS RELACIONES INTERPERSONALES**, tales como percibir escaso apoyo de los demás o percibirlos como antagonistas; la ausencia de un confidente; la desconexión de las fuentes de apoyo previamente o inmediatamente después del fallecimiento; relación ambivalente o dependiente con el fallecido; y niveles bajos de cohesión, comunicación o capacidad para resolver conflictos en las familias.

Atención Especializada al Duelo Prolongado o Complicado

Además de las intervenciones básicas para el duelo descritas en apartados anteriores, es necesario tener en cuenta que el duelo prolongado o complicado va a requerir una atención especializada. Se han descrito en los últimos años, nuevos tratamientos psicológicos cuyo objetivo es tanto el duelo complicado como las poblaciones en riesgo. Entre ellas se encuentran:

- La Terapia Cognitivo-Conductual para el Duelo [14]
- Psicoterapia Psicodinámica Grupal Breve [15]
- Tratamientos basados en Internet [16]
- Reconstrucción del Sentido [17]
- Terapia de Duelo Centrada en la Familia [18]
- Tratamiento para el Duelo Complicado [19]

La Terapia Cognitivo-Conductual para el Duelo [14] gira en torno a varios componentes:

- La identificación de los procesos básicos que subyacen a los síntomas, esto es, ayudar a procesar y a integrar conceptualmente la pérdida en el conocimiento autobiográfico existente; facilitar la re-estructuración de las creencias e interpretaciones desadaptativas que hace el doliente de la experiencia de muerte; ayudar a reducir y sustituir las estrategias de evitación.

- La reconstrucción del sentido
- La reconstrucción de pensamientos mantenidos previamente a la muerte de forma que puedan incorporar la pérdida
- La identificación de errores cognitivos frecuentes
- La exposición a situaciones evitadas relacionadas con la pérdida.

Los tratamientos psicológicos centrados en la pérdida facilitan que se reviva la experiencia de muerte para comprehender la realidad, para poder pensar en el fallecimiento de una forma controlada y voluntaria, para reducir la intensidad de las emociones experimentadas, y para construir una historia coherente en torno a la pérdida. Revisar recuerdos y fotos así como utilizar conversaciones imaginarias una vez que se ha avanzado en el proceso son herramientas útiles a tales efectos [19].

Los tratamientos psicológicos centrados en la restauración trabajan con metas personales incluyendo sueños, así como con las relaciones interpersonales y el auto- cuidado: "Si pudiéramos reducir el dolor asociado a su pérdida de forma mágica, de modo que se mantuviera en un nivel aceptable y dejara de ser la preocupación principal de su vida, ¿qué querría para usted"?, o "¿Dígame cuáles son algunas de las cosas que usted hará o pensará de forma diferente con el fin de acercarse más a su meta?". Estas orientaciones terapéuticas emplean entrevistas motivacionales y ejercicios y dinámicas relacionados con las actividades diarias [19].

La Terapia Centrada en el Significado [17, 20] se centra en la capacidad que uno tiene de escoger la actitud que quiere mantener hacia el sufrimiento, y facilita la definición del sentido utilizando esquemas cognitivos e incluyendo un trabajo activo relacionado con la construcción del legado y la evolución de la propia vida. Se facilita asimismo, la reconexión con fuentes de sentido valiosas (creativa, experiencial y actitudinal) con el fin de aumentar la sensación de sentido y de propósito en la vida.

CONCLUSIÓN

La pérdida de un ser querido es una de las experiencias más dolorosas a las que se enfrenta el ser humano. Poder anticipar la pérdida, como ocurre en el caso del paciente con cáncer, posibilitará una mayor aceptación de la muerte. El duelo anticipatorio se ve ocasionalmente dificultado por la necesidad de hospitalización del paciente, su derivación a cuidados paliativos, y los problemas concomitantes a la enfermedad (por ejemplo, familiares, laborales, etc.) entre otras cosas.

Las reacciones de duelo varían enormemente de una persona a otra, incluso dentro de una misma familia, y de un grupo cultural a otro. Incluyen síntomas depresivos tales como tristeza significativa, anorexia, dificultad de concentración, sensación de anhelo, intentos por mantener vivos los vínculos con el fallecido, etc. Es importante conocer el proceso normal de duelo para poder identificar adecuadamente reacciones patológicas ante una pérdida (por ejemplo, duelo complicado) y saber diferenciarlo de otras patologías mentales, tales como depresión, trastorno de estrés post-traumático, etc.

Los nuevos modelos del duelo integran variables biológicas, psicológicas, sociales y espirituales, y coinciden en que el duelo puede persistir a lo largo de la vida del doliente con momentos de mayor intensidad emocional, aceptando por tanto, que el duelo no se "resuelve" en un momento puntual. Se han descritos asimismo, nuevos modelos psicoterapéuticos de aplicación al duelo complicado, centrados en la búsqueda de sentido, en teorías cognitivo-conductuales, en la restauración o en la pérdida misma.

Los profesionales deben tener los conocimientos necesarios para proporcionar un acompañamiento adecuado al duelo y poder identificar aquellas situaciones en las que la derivación a un especialista sea necesaria. Proporcionar una sensación de predictabilidad a través del conocimiento e información, ayudar a tolerar emociones intensas y caóticas, conocer los factores de riesgo del duelo complicado, y tener la capacidad para responder a las propias reacciones ante la pérdida son algunos aspectos indispensables a tener en cuenta.

BIBLIOGRAFÍA

1. DSM-IV-R, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Revised Text, American Psychiatric Association, Washington DC, 2000. 2ª Edición española: Masson, Barcelona, 2003
2. http://www.infocop.es/view_article.asp?id=4578
3. Lichtenthal, Kissane D, Clark y Prigerson Lichtenthal WG, Kissane DW, Clarke ME, Prigerson HG. Bereavement Care. In: Davis MP, Feyer P, Ortner P, Zimmermann C, editors. Supportive Oncology. Elsevier; Philadelphia, PA: in press.2011
4. Lichtenthal W, Prigerson HG y Kissane DW. Bereavement: A special issue in Oncology . En Holland , Psycho-Oncology. New York: Oxford University Press, 2010
5. Stroebe M Health Outcomes of Bereavement. The Lancet 2007;370: 1960-73
6. Freud S Duelo y Melancolía. Obras Completas. Tomo XIV. Buenos Aires: Amorrortu 1917
7. Bowlby J La Pérdida Afectiva. Tristeza y Depresión. Buenos Aires: Paidós, 1980
8. Kubler-Ross E On Death and Dying. New York: MacMillan Publications, 1969
9. Worden W grief counselling and Grief Therapy: A Handbook for the Mental Health Practitioner, 4th edition Springer Verlag, 2009
10. Stroebe MS y Schut H Models of Coping with Bereavement . En Stroebe M, Hansson R, Stroebe W, y Schut H (eds) Handbook of Bereavement Research: Consequences, Coping and Care. Washington DC: American Psychological Association; 2007
11. Bonanno GA Grief and Emotion: A Social Functional Perspective. En Stroebe M, Hansson R, Stroebe W, y Schut H (eds) Handbook of Bereavement Research: Consequences, Coping and Care. Washington DC: American Psychological Association; 2007
12. Dubertein, P. Death cannot keep us apart: mortality following bereavement. En Duberstein, PR & Masling JM (Eds). Psychodynamic perspectives on sickness and health.Washington, DC: American Psychological Association, 2000, 259- 331.
13. Prigerson, HG.; Horowitz, MJ.; Jacobs, SC.; Parkes, C; Aslan, M; Goodkin, K; Raphael, B; Marwit, SJ. et al. Prolonged Grief Disorder: Psychometric Validation of Criteria Proposed for DSM-V and ICD-Aug 2009, Vol 6, Issue 8. En Brayne, Carol. PLoS Medicine 6 (8): e1000121. doi:10.1371/journal.pmed.1000121. PMC 2711304. PMID 19652695
14. Boelen, PA, van den Hout BJ y van den Bout J A cognitivebehavioral conceptualization of complicated grief. Clinical Psychology: Science and Practice, 13, 109-128 , 2006
15. Piper, W.E., Ogrodniczuk, J.S., McCallum, M., Joyce, A.S. y Rosie, J.S. Expression of affect as a mediator of the relationship between quality of object relations and group therapy outcome for patients with complicated grief [Electronic version]. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 2003, 71 (4), 664-671.
16. Wagner B y Maercker A A 1.5 year follow-up of an internet-based intervention for complicated grief. Journal of Traumatic Stress, Vol 20, no 4, Aug 2007, pp 625-629
17. Neimeyer RA Searching for the meaning of maning: Grief therapy and the process of reconstruction (versión electrónica) Death Studies, 24:6, 541-558, 2000
18. Kissane D, McKenzie M, Bloch S, Moskowitz C, McKenzie DP, O´Neill I Family-focused grief therapy: A randomized controlled trial in palliative care and bereavement. American Journal of Psychiatry, 163: 1208-1218, 2006
19. Shear K, Frank E, Houck PR, y Reynolds CK Treatment of complicated grief JAMA 293(21):2601-2608, 2005
20. Breitbart W, Poppito S, Rosenfeld B, Vickers A, Li Y, Abbey J et al Pilot randomized controlled trial of individual meaning –centered psychotherapy for patients with advanced cancer. J Clin Oncol 30(12):1304-1309, 2012

PREVENCIÓN DEL ESTRÉS PROFESIONAL

Dra. Cristina Grávalos Castro
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dra. Montserrat Mangas Izquierdo
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

El trabajo es un aspecto importante de la vida ya que, además de ser una fuente de ingresos, proporciona satisfacción y contribuye a la sensación de bienestar personal.

El estrés puede definirse como la presión o tensión experimentada por la percepción de un desequilibrio entre la demanda de la situación y la capacidad personal para responder con éxito a esa demanda, cuando las consecuencias de la resolución son percibidas como importantes. El estrés un factor relevante de la vida y niveles adecuados de estrés ayudan a las personas a superar retos y afrontar situaciones. Sin embargo, niveles elevados de estrés, si no se manejan adecuadamente, pueden producir problemas emocionales y de salud[1] y, en el caso del estrés laboral, reducir la satisfacción asociada al trabajo ya que existe una estrecha relación entre la satisfacción profesional y el estrés.

Los síntomas relacionados con el estrés varían desde un leve malestar a un sentimiento de infelicidad y de ansiedad, y en casos más extremos llegan a producir dependencias de drogas, alcoholismo, tabaquismo, divorcio, problemas psiquiátricos e incluso suicidio[2]. Se podría pensar que el suicidio es una consecuencia muy excepcional, pero lamentablemente en los últimos años trabajadores de empresas en las que los niveles de estrés y las condiciones de riesgo son muy elevados se han suicidado. Los medios de comunicación se han hecho eco, por ejemplo, de los casos de France Telecom.

EUTRÉS, DISTRÉS Y BURNOUT

El eustrés es el estrés positivo, es decir, aquel que nos permite adaptarnos a los cambios y reaccionar rápidamente y con mayor fuerza ante los problemas y peligros que debemos enfrentar. Es la adecuada activación necesaria para culminar con éxito una prueba o situación complicada. Es adaptativo y estimulante, necesario para el desarrollo de la vida en bienestar.

El distrés es la inadecuada, excesiva o desregularizada activación psicofisiológica que conduce al fracaso. Es dañino y desmoralizante, con resultado de sufrimiento y desgaste personal.

A pesar de que se distinguen estos dos tipos de estrés, en general cuando se habla de estrés profesional se hace referencia al distrés profesional, que se define como una respuesta perjudicial, física y emocional, producida en el ambiente laboral, y que es al que nos referiremos a partir de aquí en este capítulo cuando empleemos el término estrés.

El burnout es el resultado final del estrés y puede ocurrir en cualquier profesión. En psicología clínica el concepto de burnout fue propuesto por primera vez por Freudenburger[3] y, según Maslach y col[4], el burnout derivado de presiones continuas en el trabajo que no son manejadas de forma efectiva consta de tres dimensiones: agotamiento emocional, despersonalización y reducción del rendimiento personal.

- El componente de agotamiento emocional crónico representa la dimensión básica individual del burnout. Se refiere a sentimientos de estar sobrepasado y falto de recursos emocionales y físicos. Se produce una sensación de extrema fatiga, tanto física como emocional.

- El componente de despersonalización representa la dimensión interpersonal, que hace referencia a una respuesta negativa, insensible o excesivamente distante en varios aspectos del trabajo. Se mantiene una actitud indiferente y distanciada hacia el propio trabajo.

- El componente de reducción de la eficacia o ineficiencia representa la dimensión de autoevaluación, que se refiere a sentimientos de incompetencia y falta de logros y productividad en el trabajo.

Para medir el burnout se utiliza la escala Maslach Burnout Inventory (MBI) que está constituida por 22 items en forma de afirmaciones sobre las actitudes y sentimientos de los profesionales acerca de su trabajo. La subescala de agotamiento emocional consta de 9 preguntas y su puntuación máxima es 54, la subescala de agotamiento emocional consta de 5 items y su puntuación máxima es 30 y la subescala de rendimiento personal tiene 8 items y su puntuación máxima es 48. Una puntuación por encima de 26 en el agotamiento emocional, por encima de 12 en la despersonalización y por debajo de 32 en el rendimiento personal en las subescalas de MBI representan niveles elevados críticos de burnout[5].

CAUSAS Y FACTORES DE RIESGO

Entre los factores del estrés laboral más comunes se encuentran las dificultades en las condiciones de trabajo, la falta de control sobre el mismo, la sobrecarga y las demandas excesivas a los trabajadores, la falta de apoyo y de cooperación por parte de colegas y superiores (como malas relaciones e, incluso, presencia de violencia psicológica o física en el lugar de trabajo), la falta de autonomía, así como un clima deteriorado en la organización.

Los profesionales de empresas dedicadas a servicios a personas pueden sobreesforzarse e ir más allá de sus capacidades para cumplir con las necesidades de los usuarios y conseguir los objetivos de la organización. Sin embargo, este proceso habitualmente no es recíproco por parte de la organización, que a menudo fracasa en el reconocimiento o en el manejo adecuado de los problemas de los empleados[6].

Las discrepancias entre las expectativas y los valores de un profesional motivado y la realidad de condiciones laborales adversas favorecen el estrés laboral y pueden conducir al burnout por vías disfuncionales de hacerle frente. El burnout profesional se ha relacionado con la edad, el género, el estado marital y la educación.

Existe una fuerte asociación entre burnout, depresión y enfermedades físicas. La alexitimia también se asocia al burnout profesional, siendo un factor de riesgo independiente de la depresión[7]. La alexitimia significa literalmente "sin palabras para los sentimientos" y hace referencia a una construcción de la personalidad caracterizada por falta de fantasía, poca capacidad para el pensamiento simbólico y dificultades para experimentar y verbalizar las emociones.

La personalidad del profesional tiene un papel importante. El sentido de coherencia, una alta autoestima y el sentimiento de competencia son características individuales que parecen proteger a los trabajadores de burnout.

Entre los profesionales de la salud, incluida la oncología, los factores frecuentes de estrés y burnout derivados de la organización están relacionados con horarios, turnos, sobrecarga cuantitativa, consultas con un número elevado de pacientes, escasez de tiempo, falta de reconocimiento de la labor realizada, limitada participación en los procesos de toma de decisiones, falta de circulación de la información, etc. Los derivados de la atención a los pacientes y familiares son, por ejemplo, dar malas noticias, mala evolución de los pacientes, que son hechos que se repiten día a día y que pueden conducir a una sensación de fracaso, sin olvidar otros factores como las malas relaciones entre los profesionales del mismo servicio, de otros servicios o con el equipo directivo del hospital.

ELEMENTOS BÁSICOS EN LAS SITUACIONES DE ESTRÉS

En una situación de estrés se pueden identificar cuatro elementos básicos:

- La situación objetiva o situación real a la que el sujeto se ve expuesto.
- La situación subjetiva o percibida.
- La selección de la respuesta del individuo para hacer frente a la situación.
- La conducta ejecutada.

Las personas reaccionan de manera diferente ante las mismas circunstancias. Lo importante es la evaluación subjetiva que hace la persona de su situación; salvo casos extremos, la situación por sí sola no permite determinar el grado de estrés que puede provocar.

PREVALENCIA

A pesar de su relativamente alta prevalencia, el estrés laboral y el burnout a menudo pasan sin detectarse durante un largo periodo de tiempo.

En Oncología algunos autores han abordado este tema. En 1991, Whippen y Canellos[8] analizaron la prevalencia del burnout en un grupo representativo de oncólogos americanos. Quinientos

noventa y ocho (60%) de 1.000 suscriptores del Journal of Clinical Oncology elegidos al azar devolvieron cumplimentada la encuesta que se les había enviado. El 56% de los que respondieron referían haber experimentado burnout en su vida profesional. No se observaron diferencias significativas entre el burnout y la especialidad dentro de oncología, año de finalización del periodo formativo o lugar donde trabajaban. Sin embargo, sí se observaron diferencias significativas entre el tipo de práctica y la incidencia de burnout: los oncólogos de instituciones universitarias reportaron una menor incidencia de burnout (47%) que el resto de profesionales (64%; p=0.0003). La frustración o el sentimiento de fracaso fue la descripción más frecuentemente elegida (56%) del burnout, y la razón más frecuente elegida (57%) para explicar la existencia de burnout fue el tiempo insuficiente personal o de vacaciones. Para aliviar el burnout, la mayoría de los respondedores (69%) indicaron la necesidad de más tiempo personal o de vacaciones. Como factores que contribuyen al burnout seleccionaron los cuidados paliativos o a terminales y la alta carga de trabajo.

Kash y col[9] enviaron un cuestionario a 261 oncólogos médicos, enfermeras y otras clases de personal en un hospital de investigación en cáncer para examinar el efecto del estrés y de los atributos de la personalidad en las puntuaciones del burnout. Cada participante completó un cuestionario que cuantificaba los factores que producían el estrés, los atributos de la personalidad, el burnout, el distrés psicológico, los síntomas físicos, las estrategias de enfrentamiento y el soporte social. Los resultados mostraron que el personal del hospital experimentaba el mayor burnout, es decir, tenía mayor agotamiento emocional, un sentimiento de distancia emocional a los pacientes y peor sentido de rendimiento personal. Los acontecimientos negativos en el trabajo contribuían significativamente al nivel de burnout. Sin embargo, tener una personalidad "dura" ayudaba a aliviar el burnout. Las enfermeras reportaron más síntomas físicos que el personal y los oncólogos pero, sin embargo, estaban emocionalmente menos distantes de los pacientes. Las mujeres refirieron menor sensación de rendimiento y mayor distrés. Los cuatro métodos de relajación que empleaban con mayor frecuencia eran hablar con amigos, utilizar el humor, beber café o comer y ver la televisión. Un hallazgo inesperado fue que a mayor sentimiento religioso, menor burnout.

En otro estudio realizado en la Universidad de Mesina, Italia, se investigó la relación entre el burnout y la ira en tres departamentos distintos[10]. Veintiséis trabajadores en departamentos de oncología, 15 en servicios de tratamiento de adicciones y 32 en departamentos de oftalmología (controles) fueron evaluados utilizando dos cuestionarios, el MBI para el burnout y el STAXI para la ira. El personal de oncología mostró valores medios más elevados en las escalas de agotamiento emocional y despersonalización del MBI respecto a los controles ($p < 0.01$), mientras que los trabajadores de los servicios de tratamiento de adicciones mostraron valores más altos en las tres escalas del MBI respecto a los controles ($p < 0.01$). Los análisis de correlación mostraron que niveles elevados de burnout se asociaron con niveles más altos de ira expresados hacia el ambiente ($p < 0.01$) y pérdida del control de la ira ($p < 0.05$). Los autores concluyen la ira, como respuesta a la frustración, parece ser una característica que se asocia constantemente con la expresión clínica del burnout y no debería subestimarse en los contextos teórico y preventivo. La reducción de la ira y el burnout entre oncólogos y

otros profesionales de la salud debería tener efectos positivos, incluyendo mejoría de la calidad del trabajo, aumento de la calidad de la atención al paciente y niveles elevados de satisfacción laboral.

Se sabe poco sobre la prevalencia y causas de burnout entre los oncólogos jóvenes. Blanchard y col[11] enviaron una encuesta a 215 residentes de oncología médica o radioterápica en Francia, que estaba dividida en siete partes: demografía, nivel de burnout (MBI), tipo de estresores, trabajo emocional, sentido de equidad en el trabajo, tipo de apoyo, nivel de salud general y consumo de alcohol/drogas. La tasa de respuesta fue del 72% (154/215). El agotamiento emocional y la despersonalización se reportaron en el 25% y 38% de los residentes, respectivamente. La prevalencia del burnout fue del 42%, definido por niveles anormalmente altos en los dos parámetros anteriores. El burnout se asoció con una percepción menor de la salud personal (muy buena/buena vs media/mala, p=0.0006). Los niveles de burnout fueron más elevados entre los residentes que no se sentían recompensados adecuadamente por su trabajo y su compromiso (p← 0.01). No encontraron características demográficas (edad, género, estado marital, duración del tiempo que llevan trabajando) que fueran predictivas del burnout. No hubo diferencias entre residentes de oncología médica y oncología radioterápica (p=0.55). Los autores concluyen que el nivel de burntout entre los residentes de oncología de Francia es alto, y que pueden influir múltiples factores como edad joven, falta de experiencia, sobrecarga de trabajo y el hecho de que los residentes suelen atender a pacientes muy enfermos o al final de la vida. En cuanto a las intervenciones necesarias para mejorar esta situación proponen grupos de apoyo, un entrenamiento (coaching) más intenso por parte de los facultativos senior, programas de entrenamiento sobre "dar malas noticias" y desarrollo de habilidades para el manejo del estrés.

En otro estudio italiano, Fimiani y Savastano[12] evaluaron mediante MBI los tres componentes del burnout para examinar las diferencias entre enfermeras del departamento de oncología y enfermeras del hospital de día. De las 20 enfermeras consultadas, contestaron 14 (70%), 9 del departamento y 5 del hospital de día. El 50% presentaban niveles elevados de agotamiento emocional. La despersonalización estaba presente en niveles elevados en el 28.6%, niveles medios en el 21.4% y niveles bajos en el 28.6%. El rendimiento personal bajo estaba presente en niveles elevados en el 14.3%, medios en 14.3% y bajos en 71.4%. No se observaron diferencias por el sitio de trabajo. En resumen, las enfermeras de los servicios de oncología y de hospital de día tienen síntomas de burnout en un porcentaje considerable.

Un último estudio es el recientemente publicado por Shanafelt y col[13]. Entre octubre 2012 y marzo 2013 enviaron una encuesta a 2.998 oncólogos de Estados Unidos, de los que 1.117 la contestaron de forma completa. En los resultados destaca que semanalmente los oncólogos trabajaban una media de 57.6 horas y atendían una media de 52 pacientes ambulatorios. 484 (44.7%) oncólogos presentaban burnout con agotamiento emocional y/o despersonalización según la escala MBI. Las horas dedicadas a la atención directa de los pacientes fue el factor predictor profesional dominante. La mayoría de los oncólogos estaban satisfechos con la elección de su carrera (82.5%) y su especialidad (80.4%). Las conclusiones son que la satisfacción por la carrera es alta, las tasas de burnout entre los

oncólogos parecen similares a las descritas recientemente entre los médicos de Estados Unidos en general y los oncólogos que dedican mayor cantidad de su tiempo profesional a la atención de los pacientes parecen tener el riesgo más elevado de burnout.

Por tanto, existen publicaciones en la literatura que confirman la existencia de estrés y/o burnout entre los profesionales sanitarios que atienden a pacientes con cáncer: oncólogos médicos, oncólogos radioterapeutas, residentes de estas dos especialidades, enfermeras y otro tipo de personal del centro.

CONSECUENCIAS

Las consecuencias negativas para los profesionales de la salud por el estrés laboral pueden afectar al trato con el paciente y su familia y al éxito de las organizaciones sanitarias. El burnout conlleva una productividad y efectividad menores en el trabajo y se asocia a varias formas de "abandonar el trabajo": absentismo, baja laboral y cambio de trabajo. Sin embargo, no todas las personas con burnout están de baja laboral. El proceso de baja laboral es complejo y está influenciado no solo por cuestiones de salud, sino también por una serie de factores físicos, psicológicos y sociales[14,15].

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Aunque las organizaciones no pueden proteger a los profesionales de los problemas de estrés que aparecen por cuestiones personales y aspectos de su vida privada, sí pueden contribuir a una mayor protección frente al distrés en los lugares de trabajo. Dada la magnitud del problema y los costes asociados con el estrés/burnout en el lugar de trabajo, un número de organizaciones han planteado una serie de medidas para que los individuos manejen mejor el estrés o para reducir las fuentes de estrés en el ambiente laboral.

Los modelos teóricos de prevención de estrés difieren en relación con un número de parámetros. De Frank y Cooper[16] sugieren que las intervenciones para reducir el estrés en el trabajo pueden estar dirigidas al individuo, a la relación individuo-organización, y a la organización[17].

Las acciones dirigidas al individuo buscan aumentar la capacidad física y psicológica de la persona para que sea capaz de adaptarse a la situación estresante.

- Las acciones que se toman a nivel más local (por ejemplo, dentro de un departamento o de un equipo) tiene a enfatizar la interface entre el individuo y la organización (por ejemplo, clarificando roles o aumentando la autonomía y la involucración del personal).
- Las intervenciones sobre la organización tienen como objetivo reducir el estrés a un nivel "macro". Por ejemplo, modificando ciertos aspectos de la estructura de la organización, revisando el proceso y la política de selección de personal, o adaptando el entorno laboral a las necesidades de los empleados.

Murphy[18], a su vez, propone un modelo que clasifica las intervenciones de acuerdo a tres niveles: el nivel primario (reducir las fuentes de estrés), el nivel secundario (mejorar el manejo del estrés por el profesional) y el nivel terciario (rehabilitación y tratamiento).

- La prevención primaria intenta prevenir, controlar o eliminar los factores de riesgo que existen en el entorno laboral actuando directamente contra estos factores. Busca actuar sobre las causas del estrés (riesgos psicosociales en el entorno laboral) más que sobre sus consecuencias.
- La prevención secundaria se dirige a ayudar a los empleados a mejorar o modificar sus estrategias de adaptación a las fuentes del estrés (manejo del tiempo, restructuración cognitiva, etc) o aliviar los síntomas relacionados con el estrés (por ejemplo, relajación, ejercicio físico).
- Las acciones a nivel terciario son las relacionadas con el tratamiento, rehabilitación, procedimientos para volver al trabajo y seguimiento de los individuos que sufren o han sufrido problemas de salud mental en el lugar de trabajo.

La clasificación de Murphy basada en niveles de prevención conlleva una perspectiva temporal, ya que en el nivel primario las actuaciones se plantean antes de que aparezcan los síntomas relacionados con el estrés, el secundario puede ser preventivo o reactivo dependiendo de si el individuo muestra síntomas o no, y el terciario necesariamente implica que el individuo tiene ya problemas relacionados con el estrés. En cambio, el modelo de De Frank y Cooper es específico en relación a que o quien se dirigen las intervenciones. No obstante, los dos modelos se confunden a menudo y el nivel de prevención primaria suele relacionarse con una intervención de la organización, aunque no tiene porque ser siempre así. En la tabla 1 se recogen las intervenciones, según su tipo y población a la que van dirigidas.

Tabla 1. Clasificación de intervenciones basadas en objetivos y población

	Prevención primaria (reducir las causas de estrés)	Prevención secundaria/terciaria (reducir las consecuencias de los factores de estrés)
Acciones corporativas (afectan a todo el personal)	Reorganización de la cadena de mando Reestructuración de la organización Comunicación/Información Proceso de toma de decisiones Sistema justo de recompensas Formación para manejo de habilidades Mejora de condiciones físicas y del entorno Selección del personal Procedimiento de asignación de los puestos de trabajo Descripción del trabajo Política de conciliación laboral y familiar Entrenamiento del personal sobre su trabajo Promoción de un estilo participativo	Promoción de la salud y de un estilo de vida saludable Programa de asistencia a los empleados Programa de reincorporación al trabajo Programa de atención a domicilio Programa de recompensas y reconocimientos
Acciones locales (afectan a parte del personal)	Cambios en las tareas de la organización para aumentar la autonomía y el control del profesional Clarificación de roles Acción constructiva retrospectiva sobre el rendimiento del personal Programas de co-desarrollo y construcción del equipo Entrenamiento del personal en tareas y equipamiento Reorganización del horario de trabajo Rotación de tareas Entrenamiento para mejorar el ambiente del equipo de trabajo	Sesiones de relajación, biofeedback, meditación Entrenamiento en estrategias para afrontar el estrés Entrenamiento en el manejo del tiempo Horario de trabajo adaptado a casos particulares Resolución de conflictos inter-personales

En la literatura científica sobre programas de prevención del estrés en el lugar de trabajo, se observa un predominio de las intervenciones secundarias y terciarias. Existen muy pocos proyectos de investigación que consideren el impacto de las intervenciones de nivel primario en los profesionales y en el rendimiento de la organización.

Aunque las intervenciones secundarias y terciarias son más populares dentro de las organizaciones, los estudios muestran que se asocian con una reducción de los síntomas psicológicos y fisiológicos de estrés pero que sus efectos positivos suelen ser de relativa corta duración y de extensión limitada.

Además, los programas que se centran en los individuos no suelen tener impacto en las medidas de la organización como productividad o satisfacción laboral, mientras que las medidas a nivel de organización se unen a mejoras en la salud de los individuos y en el rendimiento de la organización.

En cuanto a los profesionales sanitarios, Ruotsalainen y col[19] evaluaron la eficacia de intervenciones para reducir el estrés laboral. Realizaron una revisión sistemática de la literatura sobre "reducción del estrés o el burnout en trabajadores sanitarios".

En conjunto, se revisaron 14 estudios aleatorizados, 3 estudios aleatorizados-cluster y dos estudios de cruce. De ellos, solo dos tuvieron una calidad elevada.

Fueron posibles las siguientes comparaciones: intervenciones dirigidas a la persona versus (vs) no intervención, intervenciones dirigidas al interface persona-trabajo vs no intervención, e intervenciones en la organización vs no intervención. Sus resultados indican que:

- las intervenciones dirigidas a la persona pueden reducir la ansiedad, el estrés y el burnout, medido como agotamiento emocional [y como falta de rendimiento personal
- las intervenciones de la interface persona-trabajo pueden reducir el burnout, medido como despersonalización
- las intervenciones en la organización también pueden disminuir los síntomas de estrés y los síntomas generales

Los autores concluyen afirmando que existe evidencia de una reducción pequeña, pero relevante, en los niveles de estrés en los trabajadores sanitarios con las intervenciones dirigidas directamente a la persona, al interface persona-trabajo y a la organización.

Estos resultados deberían fomentar una política más activa de gestión del estrés en las instituciones sanitarias pero, antes de que se implementen a gran escala, consideran necesarios estudios de mejor calidad y mayor dimensión.

Por último, y a pesar del aumento considerable del número de publicaciones científicas sobre el estrés en el trabajo, es necesario intensificar la investigación en las intervenciones sobre este tema a nivel de las organizaciones, y en concreto en el área de la oncología.

CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

A nivel práctico en Oncología, además de lo comentado a nivel teórico, diversas estrategias pueden ayudar a reducir el estrés en el ambiente laboral, como son las siguientes:

Por parte de la organización y Jefes de Servicio/Sección/Unidad:

- Favorecer el crecimiento personal y profesional del personal.
- Considerar la carga y el tipo de trabajo de acuerdo con las capacidades individuales de cada profesional
- Facilitar la adquisición de nuevos conocimientos científicos, es decir, formación continuada: Asistencia a congresos, reuniones y simposios.
- Contribuir al desarrollo de la especialidad de Oncología Médica, mediante la participación en investigación clínica, translacional y/o básica.
- Aumentar las habilidades de los profesionales: cursos de gestión del tiempo, de cómo dar malas noticias, de cómo hablar en público, etc
- Favorecer periodos de menor intensidad de dedicación a la atención a pacientes y familiares. Por ejemplo, con "intensificaciones para investigación", cambios de patología, rotación por el laboratorio, estancias en el extranjero...
- Fomentar un buen ambiente en el trabajo.
- Otorgar un reconocimiento publico y/o privado por lo bien hecho.
- Motivar. Escuchar. Comunicación e información adecuadas.
- Realizar entrevistas personales, encuestas de satisfacción entre los profesionales con implantación de medidas correctoras por parte de la organización.
- Proporcionar apoyo psicológico, si fuera necesario.
- Proponer medidas concretas adecuadas para cada caso.

Por parte del profesional

- Hábitos de vida saludables, ejercicio físico, tiempo libre, aficiones, sentido del humor, amigos y buen entorno familiar-social.
- Formación en habilidades para el manejo del estrés: cursos sobre gestión del tiempo, sobre dar malas noticias, etc
- Contribuir a una oncología de excelencia participando en la investigación y/o la formación continuada/docencia.
- Fomentar un buen ambiente en el trabajo y establecer alianzas.
- Entusiasmo por la especialidad de oncología médica y compromiso con los objetivos del hospital que finalmente se centran la mejor atención a los pacientes y la sociedad.
- Solicitar apoyo psicológico, si es necesario.

En resumen, el estrés profesional e incluso el burnout, pueden aparecer en los profesionales dedicados a la Oncología Médica. Sin embargo, nuestra especialidad es muy dinámica, ha experimentado grandes avances en pocos años, se han producido importantes descubrimientos y muchos conocimientos nuevos se han integrado rápidamente en la práctica clínica diaria. La Oncología Médica es una especialidad fundamental en la reducción de la mortalidad por cáncer y en la mejora de la calidad de vida de los pacientes. Por lo tanto, debemos sentirnos orgullosos de nuestra especialidad, y siempre que se pueda, para evitar el estrés profesional además de todo lo comentado, "Work smarter, not harder".

BIBLIOGRAFÍA

1. Zeng Y. Review of work-related stress in mainland Chinese nurses. Nurs Health Sci 2009; 11: 90-97.
2. Makin PJ, Rout U, Cooper CL. Job satisfaction and occupational stress among general practitioners-a pilot study. J R Coll Gen Pract 1988; 38: 303-306.
3. Freudenberger HJ. The issues of staff burnout in therapeutic communities. J Psychoactive Drugs 1986; 18: 247-251.
4. Maslach C, Schaufeli WB, Leiter MP. Job burnout. Annu Rev Psychol 2001; 52: 397-422.
5. Kalliath TJ, O'Driscoll P, Gillespie DF, Bluedorn AC. A test of the Maslach Burnout Inventory in three samples of health care professionals. Work Stress 2000; 14: 35-50.
6. Putnik K, de Jong A, Verdonk P. Road to help-seeking among (dedicated) human service professionals with burnout. Patient Education and Counseling 2011; 83: 49–54.
7. Mattila AK, Ahola K, Honkonen T et al. Alexithymia and occupational burnout are strongly associated in working population. J Psychosomatic Res 2007; 62: 657-665.
8. Whippen DA et Canellos GP. Burnout syndrome in the practice of oncology: results of a random survey of 1,000 oncologists. J Clin Oncol 1991; Oct 1: 1916-1920.
9. Kash KM, Holland JC, Breibart W et al. Stress and burnout in oncology. Oncology (Williston Park). 2000; 14(11): 1621-1633.
10. Muscatello MR, Bruno A, Carroccio C, et L. Association between burnout and anger in oncology versus ophthalmology health care professionals. Psychol Rep 2006; 99(2): 641-650.
11. Blanchard P, Truchot D, Albiges-Sauvin L, et al. Prevalence and causes of burnout syndrome among oncology residents in France: a comprehensive cross sectional study. Eur J Cancer. 2010; 46(15): 2708-2715.
12. Fimiani F et Savastano C. Nurses burnout síndrome. An oncology unit survey. Cancer Treatment Reviews 2010; 36S3: S95–S119. Abst 60.
13. Shanfelt TD, Gradishar WJ, Kosty M, et al. Burnout and career satisfation among US oncologists. J Clin Oncol 2014; 32(7): 678-686.
14. Eriksen W, Bruusgaard D, Knardahl S. Work factors as predictors of sickness absence: a three month prospective study of nurses' aides. J Occup Environ Med 2003; 60: 271–278.
15. Allebeck P, Mastekaasa A. Risk factors for sick leave General studies. Scand J Public Health 2004; 32: 49–108.
16. DeFrank RS & Cooper CL. Worksite stress management interventions: Their effectiveness and conceptualisation. J Managerial Psychology 1987; 2(1), 4-10.
17. Brun JP, Biron C et Ivers H. Strategic approach to preventing occupational stress. Report R-577. Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST). 2008. www.irsst.qc.ca
18. Murphy, L. R. (1988). Workplace interventions for stress reduction and prevention. In C. L. Cooper & R. Payne (Eds.), Causes, coping and consequences of stress at work. New York: Wiley.
19. Ruotsalainen J, Serra C, Marine A, Verbeek J. Systematic review of interventions for reducing occupational stress in health care workers. Scand J Work Environ Health 2008; 34(3): 169-178.

BIOÉTICA EN CUIDADOS CONTINUOS

Dr. Joaquín Montalar Salcedo
Jefe de Servicio. Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitari I Politècnic la Fe. Valencia

Dra. Alejandra Giménez Ortíz
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitari I Politècnic la Fe.Valencia

Morir con dignidad no es necesariamente morir en paz y aceptando la muerte sino morir según el propio carácter.
E. Kübler Ros

Se entiende por cuidados continuos la atención integral de la persona enferma en su realidad total: biológica, psicológica, familiar, laboral y social; estos son aplicables a lo largo de todo su proceso oncológico en sus diferentes etapas, abarcando desde el momento diagnóstico, durante los diversos tratamientos activos, hasta la recuperación del paciente hacia la curación, o hasta el final de la vida si el tumor alcanza una fase irreversible.

Estos cuidados continuos suelen administrarse a través de equipos multidisciplinares formados esencialmente por médicos, enfermería, psicólogos y trabajadores sociales... siendo su objetivo principal prevenir y aliviar el sufrimiento así como conseguir la mejor calidad de vida posible para pacientes y familiares que afrontan enfermedades que amenazan seriamente la vida.

El respeto por la dignidad de la persona y la aceptación del final de la condición humana son las dos actitudes fundamentales que orientan en la práctica de la medicina.

De esta forma, se define la bioética como: el estudio multidisplinar de los problemas suscitados por el progreso biológico y médico, tanto a nivel social y sus repercusiones sobre la sociedad y su sistema de valores.

Procede del griego y refiere la correlación existente entre la vida y los principios o pautas de la conducta humana. El Juramento Hipocrático es el primer código de conducta médica, que deriva las decisiones correctas siempre al médico *"Haré uso del régimen de vida para ayuda del enfermo según mi capacidad y recto entender"*; situación dominante que se ha mantenido a lo largo de la historia.

Realmente se ve reflejado el clamor social respecto al derecho de los individuos frente al de los soberanos y los estados en la Declaración de la Independencia de los EEUU en el año 1776 y en la Declaración de los Derechos del Hombre en Francia en 1789, culminando este proceso con la Declaración Universal de los Derechos Humanos y su ratificación por la Asamblea General de la ONU en 1948; a partir de ahí, muchos países han ido adaptando estos principios a sus legislaciones normativas, en las que quedan reflejados los derechos de los pacientes, las obligaciones de los sanitarios, y la protección a la intimidad.

En 1971 el oncólogo norteamericano Van Potter define la bioética como la disciplina que combina el conocimiento biológico con el de los valores humanos.

Se inició con la aprobación en 1973 de la "Carta de los derechos de los enfermos en los hospitales de USA"; un año más tarde, el Congreso Norteamericano creó la "National Commision for the Protección of human subjects of biomedical an behavioral researh", con el fin de identificar los principios básicos éticos que deberían mantener la investigación con seres humanos en las ciencias del comportamiento y en biomedicina; tras cuatro años se emitió el informe Belmont según el cual los principios básicos eran los de: respeto por las personas, beneficiencia y justicia. Fue en 1979 cuando Beauchamp y Childress formularon por primera vez la teoría de los cuatro principios, ampliando lo aplicado a la investigación a la práctica clínica y asistencial.

En España la Organización Médica Colegial promulgó su primer Código de Etica y Deontología Médica en 1978, al amparo de la Constitución de 1976, siendo su última versión la del año 2011, este, la cual sirve para confirmar el compromiso de la profesión médica con la sociedad a la que presta su servicio, incluyendo el avance de los conocimientos científico-técnicos y el desarrollo de nuevos derechos y de responsabilidades de médicos y pacientes. Las pautas contenidas en él deben distinguirse de las imposiciones descritas en la Ley; al tratarse de normas de obligado cumplimiento se ha mantenido el principio general que siempre inspiró su redacción: codificar solo aquellas conductas y situaciones que sean asumidas por la mayoría de los médicos, sin quebrantar la conciencia de nadie, ni violentar los fundamentos éticos que garantizan la convivencia de un amplio colectivo que, necesariamente, ha de tener y mantener opiniones distintas ante algunos dilemas que el ejercicio de una medicina cada vez más compleja plantea.

PRINCIPIO ETICOS

Los principios de ética básica (Tabla 1) son criterios generales que sirven de base a las normas de actuación de un grupo social o profesional.

- **No maleficencia:** no hacer daño. En cualquier acto médico hay un riesgo; pero la balanza entre riesgo y beneficio debe de ser a favor de los beneficios. La obstinación terapéutica, por ejemplo incumpliría este principio.
- **Beneficencia:** buscar un beneficio, se debe hacer o promover el bien hacia las personas respetando los ideales de vida buena de cada una de ellas, y así como no puede hacerse el mal aunque se pida, tampoco se puede hacer el bien en contra de su voluntad. Se incumple cuando un paciente es abandonado a su suerte sin asistencia adecuada.
- **Autonomía**: respeto que toda persona se merece por ser autónoma o para ser protegida cuando su capacidad de decisión esté afectada. Tiene en cuenta la libertad y la responsabilidad del paciente, que es quien decide lo que es bueno para él, para lo cual tiene que estar perfectamente informado. La falta de confidencialidad y la conspiración de silencio atentan contra este principio.
- **Justicia:** imparcialidad en la distribución de recursos, ya que todas las personas tienen igual dignidad y merecen igual consideración y respeto. Su aplicación exige la distribución y oferta equitativa de los recursos e implica poder proporcionar a todos los pacientes la posibilidad de una atención de calidad en la etapa final de la vida.

Aunque en un principio no se consideró que hubiera ningún tipo de prioridad entre los cuatro principios, sí debe prevalecer una ética de mínimos (no maleficencia y justicia) sobre una de máximos (beneficencia y autonomía).

En cuanto a miembro de una sociedad todo ser humano tiene que aceptar un conjunto de reglas y valores comunes como son la protección de la integridad física, psíquica y espiritual de los individuos y la protección de la integridad interpersonal y social (no maleficencia), evitando la discriminación, la marginación o la segregación de unos individuos por otros en las cuestiones básicas de la convivencia (justicia). Por otra parte todo se humano aspira a la perfección y la felicidad y en consecuencia al máximo, pero este máximo no es igual para todos, sino que depende del sistema de valores que cada uno acepte como propio, ello está regido por los principios de autonomía y beneficencia.

El problema del cumplimiento de estos principios aparece cuando existe conflicto entre ellos.

PRINCIPIOS GENERALES DE LA PRÁCTICA MÉDICA

La profesión médica está al servicio del hombre y de la sociedad; en consecuencia, respetar la vida humana, la dignidad de la persona y el cuidado de la salud del individuo y de la comunidad son los deberes primordiales.

La atención a todos pacientes se realizará con la misma diligencia y solicitud, sin discriminación alguna.

Por otra parte, el médico está obligado a procurar la mayor eficacia en su trabajo y el rendimiento óptimo de los medios que la sociedad pone a su disposición, debiendo de velar también para que en el sistema sanitario se den los requisitos de calidad, suficiencia asistencial y mantenimiento de los principios éticos, obligándose a denunciar las deficiencias, en tanto puedan afectar a la correcta atención de los pacientes.

En el caso de la atención de enfermos de cáncer, hay un punto clave en su evolución: el paso de la posibilidad de curación a la certeza de la no curación.

Los beneficios del tratamiento específico son cuestionables en ciertas neoplasias y la indicación de tratamiento específico es, en gran parte, opcional, y una cuestión de valores. En todos los casos, el "balance" entre coste (toxicidad, molestias, incomodidades, traslados, análisis y coste económico) y beneficio (posible mejora de la supervivencia y de la calidad de vida) reside exclusivamente en el enfermo, debidamente asesorado y sin presiones de ningún tipo; no obstante en todos los casos debe realizarse el tratamiento paliativo adecuado y respuestas a las demandas emocionales, o soporte a la familia.

En el paso a una situación de enfermedad avanzada-terminal hay que redefinir objetivos y métodos; en este caso los elementos de la toma de decisiones son múltiples e incluyen a todos los actores en un proceso gradual, en el que hay que evitar situaciones de gran antagonismo. Hay elementos dependientes del enfermo, que debe ser inducido a expresar sus preferencias, expectativas y elecciones; la familia desempeña también un papel determinante, asi como el estado de la enfermedad (deterioro, pronóstico, evolución previsible, tipo de complicaciones), y el tipo y complejidad de la complicación las cuales determinarán las posibilidades y actitudes. Aquí cabe aplicar los conceptos de "proporcionalidad", eficacia previsible, efectividad (y sentido común) de la terapéutica concreta.

En la situación de agonía, los dilemas suelen centranse en la hidratación y la nutrición, la sedación frente al control de síntomas y los principios de la intencionalidad y/o doble efecto. La definición clara de objetivos y su distinción de los efectos secundarios, el concepto de intencionalidad terapéutica, la gradualidad, y la participación de enfermo, familia y equipo en la toma serena de decisiones son los aspectos metodológicos y conceptuales.

La toma de decisiones y el proceso de consenso en los equipos dependen de la combinación de la experiencia, las actitudes, la formación en aspectos éticos, el uso de un método correcto interdisciplinario de toma de decisiones y la aplicación de los principios expuestos de respeto por los valores del enfermo, de la familia y de los otros miembros del equipo.

Es aconsejable tener protocolizadas las situaciones más frecuentes y revisar frecuentemente las decisiones tomadas en cada caso.

RELACIÓN MÉDICO - ENFERMO

La relación médico enfermo desde de la tradición Hipocrática, impuso al médico actuar conforme el "Principio de Beneficencia", donde el paciente mantenía respecto al médico una situación injusta, desigual, de dependencia, confiada y esperanzada. Esta situación, concebida hasta hace un tiempo no lejano en el marco de una ética naturalista y un paternalismo, ha ido cambiando y, en la actualidad, no se entiende esta relación si no es como un encuentro personal entre médico y paciente en la que se ayuda al enfermo a tomar decisiones sobre los procedimientos diagnósticos a emplear y, una vez que ha sido informado de las posibilidades y alternativas, le facilita tomar decisiones sobre el tratamiento a recibir, "Principio de Autonomía".

La calidad de la relación del médico con los pacientes incide decisivamente en la calidad de la asistencia sanitaria y la imagen de los médicos y de la Medicina en la sociedad.

La normativa legal sobre este punto es extensa: Ley General de Sanidad, Convenio Europeo de Bioética, Ley 41/2002 Básica Reguladora de la Autonomía del Paciente, de Derechos y Obligaciones en materia de información y documentación clínica, Ley 33/2011 de Salud Pública.., así como existe Legislación Autonómica que no hace más que remarcar e incidir en dichas regulaciones.

La relación médico-paciente establece un doble vínculo: uno científico y humano, y otro patrimonial; por ello, desde la perspectiva legal es un contrato:

- Por parte del médico se atiende el objetivo de prevenir o curar la enfermedad o , al menos, disminuir sus efectos, y evitar el sufrimiento.

- Por parte del paciente, la compensación económica (honorarios o salario) que será el medio de vida del profesional.

En consecuencia esta relación no es un mero "arrendamiento de servicios" pero la naturaleza del acto médico es una prestación especial en la que son necesarios medios materiales y aún más, la preparación científico-técnica, la palabra, la calidad de la actitud y, en última instancia, el acompañamiento. La eficacia de la asistencia médica exige una plena relación de confianza, respetando el médico las convicciones del paciente y no imponiéndoles las propias, actuando siempre con convicción y respetando con delicadeza la intimidad del paciente.

Según el Código de Deontología Médica, la asistencia médica exige una relación plena de entendimiento y confianza entre el médico y el paciente; ello presupone el respeto del derecho de éste a elegir o cambiar de médico o de centro sanitario, para lo cual los médicos han de facilitar el ejercicio de este derecho e institucionalmente procurar armonizarlo con las previsiones y necesidades derivadas de la ordenación sanitaria.

Por contra, el médico sólo podrá suspender la asistencia a sus pacientes sí llegara al convencimiento de que no existe la necesaria confianza hacia el; lo comunicará al paciente con la debida antelación y facilitará que otro médico se haga cargo del proceso asistencial, transmitiéndole la información sanitaria para preservar la continuidad del tratamiento.

DEFINICIÓ DEL MÉDICO RESPONSABLE DEL PROCESO ASISTENCIAL

Si algo tienen en común los cuidados continuos y la bioética es la visión multidisciplinar de sus actuaciones y sus recomendaciones, para las cuales no sirve la simple declaración de buenas intenciones, pues lo que se espera es un nivel de respuesta superior al que resultaría de la suma de las contribuciones individuales de sus miembros, si bien en el trabajo en equipo uno de ellos debe de asumir ser el líder y establecer, no solo el control de las deliberaciones, sino también ser el interlocutor válido de cara al enfermo.

Un elemento esencial es dar a conocer al paciente o a sus allegados la identidad del médico responsable de su proceso asistencial, así como la de aquel que en cada momento le preste atención.

La Ley 41/2002 define la figura del médico responsable como el profesional que tiene a su cargo coordinar la información y la asistencia sanitaria del paciente, con el carácter de interlocutor principal del mismo en todo lo referente a su atención e información durante el proceso asistencial, sin perjuicio de las obligaciones de otros profesionales que participen en las actuaciones asistenciales.

Esta figura es especialmente importante en las enfermedades crónicas o de larga evolución, en las que el paciente mantiene una relación continuada con "su médico", el cual le irá informando del devenir del proceso diagnóstico y terapéutico; el ejercicio de la medicina en equipo no puede menoscabar la figura del médico responsable del paciente que coordina la actividad asistencial y que mantiene siempre con el enfermo una relación continuada e integradora que da seguridad y confianza.

INFORMACIÓN AL PACIENTE

En el proceso de tomar decisiones médicas surgen a menudo diferentes factores que el médico debe de considerar y que no se reducen estrictamente al campo del conocimiento técnico y científico, sino que van más allá, exigiendo un análisis ético y legal de sus resultados.

Consecuencia de ello es la legalización del derecho de los pacientes a la información, que se considera imprescindible para ejercer el derecho a consentir. De esta forma surgen normas de actuación que mantienen esta obligación: la promulgación del Código de Nuremberg en 1944, la declaración de la Asociación Mundial Médica de Helsinky 1964, el Informe Belmont 1978 y el Convenio de Oviedo.

La Ley General de Sanidad especifica que "todos tiene derecho a que se le dé en términos comprensibles, a el y a sus familiares allegados, información completa y continuada, verbal y escrita sobre su proceso, incluyendo diagnóstico, pronóstico y alternativas de tratamiento.

Todas las decisiones, que previamente deben de ser informadas correctamente al paciente o ante su imposibilidad a la familia, conllevan una responsabilidad ética y legal, por ello es fundamental insistir en ofrecer una información veraz y recurrir de manera sistemática al consentimiento informado.

Al informar se cumple con el derecho del paciente a ser informado, pero la información también se da con un propósito definido, tanto ética como legalmente: permitir a los pacientes conocer sus alternativas de tratamiento y colaborar en la toma de decisiones que necesariamente se deben de plantear.

La información, siempre que el paciente esté en condiciones de comprender, debe de personalizarse, ser veraz y adaptarse a su comprensión según edad, nivel cultural y estado de salud ya que, en la medida que es fluida, clara, suficiente y continua contribuirá a la calidad de la relación médico-paciente.
Dada la diversidad familiar actual, es aconsejable solicitar al paciente que designe a las personas de su confianza con las que desee compartir la información.

En los casos en los que el diagnóstico es grave y la evolución probablemente fatal, hay que tener en cuenta que el paciente tiene derecho a saber pero también tiene que estar preparado para ello y el médico debe de valorarlo, así como encontrar el equilibrio para informar con veracidad sin privar de la esperanza.

Una situación que puede plantearse es el "Derecho a no saber", cuando el paciente rechaza la información sobre su enfermedad como expresión del ejercicio de autonomía; ello viene avalado en el Convenio de Oviedo, pues puntualiza la necesidad de respetar la voluntad de una persona de no ser informada, respetando sus razones para no conocer ciertos aspectos de su salud.. No obstante esta circunstancia deberá de quedar reflejada en la historia clínica para que quede constancia de que se cumplió con el deber de ofrecer información.

Un tema diferente es cuando es la familia, y no el paciente, es quien nos comunica que no desean que sea informado: ("conspiración de silencio") actuando con un afán de sobreprotección y hurtando al paciente su derecho a la autodeterminación. El médico no puede perder de vista que ocultar información al paciente es despreciar su derecho de enfrentarse a su destino y poder hacer disposiciones sobre distintos aspectos de su vida

CONSENTIMIENTO INFORMADO

El consentimiento informado se define como la conformidad expresa del paciente, libre voluntaria y consciente, manifestada en pleno uso de las facultades después de recibir la información adecuada con tiempo suficiente y claramente comprensible, ante una actuación (procedimiento diagnóstico o terapéutico) que afecte a su salud.

Se desprenden de dicho concepto los requisitos imprescindibles para que el consentimiento sea válido (Tabla 2):
La Ley Básica de Autonomía de los pacientes hace referencia a las características del Consentimiento Informado al señalar que "el consentimiento será verbal por lo general; sin embargo, se prestará por escrito en los siguientes casos: intervención quirúrgica, procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasores y, en general, aplicación de procedimientos que suponen

- Información: debe de ser específica para cada intervención diagnóstica o terapéutica, describiendo el proceso, explicando los objetivos del mismo y los beneficios que se espera alcanzar con el, las consecuencias previsibles de efectuarlo y de no hacerlo, los riesgos - tanto frecuentes como raros, estos cuándo sean especialmente graves- y sus consecuencias; se debe remarcar que existe voluntad de seguir con una información continuada si así lo desea y que existe libertad absoluta de revocación en cualquier momentos, sin pedir justificación alguna y sin que la renuncia altere el proceso asistencial.

- Voluntariedad: el consentimiento debe de ser libre y voluntario y estar exento de cualquier presión externa en forma de coacción, manipulación informativa o persuasión hacia el paciente.

- Competencia: se refiere al paciente y se entiende como la capacidad para comprender y comunicar información, poseer una escala de valores para fundamentar las decisiones y ser capaz de razonar y discutir acerca de esta decisión.

- Autenticidad: vendrá definida por haberse cumplido todos los pasos anteriores.

riesgos e inconvenientes de notoria y previsible repercusión negativa sobre la salud del paciente". El consentimiento lo debe dar siempre el propio paciente cuando sea mayor de edad y no incapacitado legalmente; en los casos de imposibilidad legal se contempla que también puedan otorgarlo los familiares y, en su defecto, por las personas allegadas; en las situaciones en que se hubiera designado previamente a una persona, le corresponderá a ella este cometido.

Se podrá actuar sin consentimiento, si hay riesgo para la salud pública o una situación grave y urgente para la seguridad y la integridad física o mental del paciente, según la ciencia y la conciencia del médico, aplicando de esta forma el "Principio de Beneficencia", pasando a un segundo plano el "Principio de Autonomía"; debiéndose se deberá de comunicar el hecho a la autoridad judicial en un plazo máximo de 24 horas, y/o al paciente tan pronto como se haya superado la situación de urgencia.

El documento de Consentimiento Informado deberá contener los siguientes datos mínimos (Tabla 3)
En este documento también deberá quedar constancia de que el paciente o la persona destinataria de la información recibe una copia de dicho documento y de que ha comprendido adecuadamente la información que se le ha dado.
El Consentimiento puede ser revocado en cualquier momento.

- Identificación del centro
- Identificación del paciente
- Identificación del representante legal, familiar o allegado que presta el consentimiento
- Identificación del que informa
- Identificación y descripción del procedimiento
- Objetivo del procedimiento
- Beneficios que se esperan alcanzar
- Alternativas razonables a dicho procedimiento
- Consecuencias previsibles de su realización y de su no realización
- Riesgos frecuentes
- Riesgos poco frecuentes, cuando sean de especial gravedad y estén asociados al procedimiento por criterios científicos
- Riesgos y consecuencias en función de la situación clínica personal del paciente y con sus circunstancias personales o profesionales
- Lugar y fecha
- Firmas del médico y persona que presta el consentimiento
- Apartado para la revocación del consentimiento.

RENUNCIA AL TRATAMIENTO

La posibilidad de rechazar los tratamientos forma parte de los derechos de los pacientes a tomar decisiones autónomas en relación con su salud.

Actuar contra la voluntad del paciente es una actitud maleficente, y la razón no es técnica (por la incorrección o no indicación del tratamiento propuesto), sino ética, por ausencia de respeto a la autonomía y los derechos del paciente.

Determinadas situaciones pueden viciar todo el proceso de información y la obtención del C.I. Son ejemplos de ello: un proceso de comunicación inadecuado con el paciente y/o con la familia, el hastío de los médicos ante la falta de colaboración del paciente o ante la insistencia en su renuncia al tratamiento propuesto, una deficiente información o una incorrecta evaluación de la

capacidad del paciente,. En consecuencia, habrá que revisar y mejorar las prácticas profesionales para evitar que un enfermo no reciba la atención indicada.

DISPENSA DE ACTUACIÓN MÉDICA

Desde Hipócrates, y basado en el principio "primun non nocere", el médico está dispensado de actuar cuando el paciente solicita un procedimiento inaceptable ya sea por razones científicas, éticas o legales.

El Código Deontológico Médico también dice: "Si el paciente exigiera del médico un procedimiento que éste, por razones científicas o éticas, juzgase inadecuado o inaceptable, el médico, tras informarle debidamente quedará dispensado de actuar".

VOLUNTADES ANTICIPADAS

Las instrucciones previas, directrices anticipadas, voluntades anticipadas o testamento vital, son una manifestación de la autonomía del paciente para la toma de decisiones, una modalidad de consentimiento informado prospectivo, ejercido en previsión de una futura incapacidad.
Finalidades de las Voluntades Anticipadas (tabla 4)

Este tipo de documento surgió en EEUU en 1991 con la Patients Self-Determination Act, a raíz de la repercusión que tuvo el caso Nancy en el que se señaló la pertinencia de una prueba clara y convincente de la voluntad de la enferma. Posteriormente se legisló en 1993 sobre la necesidad de que los centros sanitarios proporcionaran información escrita a sus usuarios sobre el derecho

- Respetar la autonomía y el derecho de los pacientes a gestionar su vida y su salud; participar activamente en la planificación anticipada de su atención;
- Orientar y mejorar el proceso de toma de decisiones en el caso de pacientes incapaces y en los procesos del final de la vida;
- Aumentar el bienestar del paciente, de sus familiares y de los profesionales asistenciales;
- Mejorar la relación clínica e incrementar la calidad de la asistencia

a tomar decisiones clínicas, incluido el de no consentir en las decisiones del médico y a redactar un documento de Voluntades Anticipadas.

En nuestro ámbito el Convenio de Oviedo, vigente en España desde el año 2000, dice que: "serán tomados en consideración los deseos expresados anteriormente con respecto a un intervención médica por un paciente que, en el momento de la intervención, no se encuentre en disposición de expresar su voluntad". Posteriormente la Ley 41/2002 regula lo que se ha querido

llamar Instrucciones previas", fijando a su vez que cada Comunidad Autónoma determine el procedimiento necesario para que se garantice el cumplimiento.

Apartados básicos del documento de voluntades anticipadas (Tabla 5)

No podrán tenerse en cuenta las voluntades anticipadas que incorporen previsiones contrarias al ordenamiento jurídico o a la buena práctica clínica, o que no se correspondan exactamente con el supuesto que el sujeto ha previsto en el momento de emitirlas.

- Expresión de los valores personales y objetivos vitales del otorgante.
- Instrucciones sobre su aplicación o rechazo de medidas y tratamientos en situaciones concretas, abarcando incluso el destino del cuerpo y los órganos en caso del fallecimiento.
- Designación de un representante, que actúa como interlocutor del equipo asistencial para facilitar y orientar su actuación y para garantizar el cumplimiento de las instrucciones contenidas en el documento.

Deberá ser siempre un documento escrito, pudiendo ser revocado libremente y en cualquier momento, dejando constancia de ello igualmente por escrito.

Cuando exista el documento de voluntades anticipadas éste se hará llegar, bien por la persona que lo otorgó o por sus allegados al centro sanitario donde esté siendo atendida para que sea incorporado a la historia clínica. Está prevista la creación de un registro centralizado a nivel autonómico.

Las decisiones de representación exigen actuar en nombre y en beneficio de otra persona; resulta difícil ponerse en el lugar del otro y cuáles son sus expectativas vitales, sus valores personales y sus objetivos de vida; en estos casos las decisiones tienen que tomarse siguiendo el criterio del "mayor interés" del paciente.

En los documentos de Voluntades Anticipadas debe de quedar reflejada la designación de un representante válido y obligatorio, nombrado como depositario de la voluntad del enfermo en las decisiones cuando este ya no pueda manifestarse por sí mismo. Dicho representante actuará según como quede especificado en el documento, y será garante de las directrices ya expresadas en aquél, o bien actuará en representación de los valores y expectativas del enfermo, en casos no previstos. Una situación discutible, sería cuando un sanitario fuese nombrado representante, si bien pensamos que debiera entonces quedar excluido para tomar las decisiones como facultativo en ese caso concreto.

PACIENTES INCAPACES

Hay circunstancias en las que el paciente pierde la capacidad para la toma de decisiones, pero ello no invalida la condición de sujeto moral y de los derechos del paciente, sino únicamente supone la imposibilidad o dificultad para ejercerlos y para tomar decisiones de forma autónoma.

En caso de que los profesionales asistenciales concluyan que un paciente no es capaz de tomar decisiones autónomas, han de averiguar si ha otorgado un documento de instrucciones previas expresando sus deseos en relación con la situación clínica en cuestión; consultaran la historia clínica del paciente, donde debe de constar todo el proceso de planificación anticipada de la atención, también con los profesionales que hayan intervenido, en particular con su médico de cabecera, con su representante si lo asignó, y finalmente con los familiares o allegados.

En esas condiciones la obligación, tanto de los familiares como de los profesionales, es respetar la decisión expresada por los enfermos, si la hubiere, y proveerlos de unos buenos cuidados paliativos.

FINAL DE LA VIDA

Loa avances de la medicina moderna han sido tan importantes que, a veces, generan en los ciudadanos una especie de delirio de inmortalidad, y en los médicos una omnipotencia, lógicamente fuera de la realidad, ello puede interpretarse equívocamente como un fracaso profesional. Estas situaciones han determinado que nuevamente se llame la atención sobre el paciente en fase terminal.

La Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL) estableció unos criterios para definir la situación de enfermedad terminal (Tabla 6):

Con estas premisas se enmarca la Medicina Paliativa, ya definida como: La atención total, activa y continuada de los pacientes y sus familias por un equipo interdisciplinar cuando la expectativa no es la curación. La meta fundamental es la calidad de vida del paciente y su familia sin intentar alargar la supervivencia. Debe de cubrir las necesidades físicas, psíquicas, sociales y espirituales de los pacientes y de sus familiares. Si es necesario el apoyo debe incluir el proceso de duelo.

- Presencia de una enfermedad avanzada, progresiva e incurable.
- Falta de posibilidades razonables de respuesta al tratamiento específico.
- Presencia de numerosos problemas o síntomas intensos, múltiples, multifactoriales y cambiantes.
- Gran impacto emocional en paciente, familia y equipo terapéutico, muy relacionado con la presencia, explícita o no, de la muerte.
- Pronóstico de vida inferior a seis meses.

El paciente terminal precisa de la presencia acogedora, frecuente y tranquilizadora del médico; éste debe escuchar al paciente mientras esté consciente y sea capaz de comunicarse y contestar a sus preguntas de forma verídica, mesurada, prudente y esperanzadora.

Desde el punto de vista médico se valorará estrictamente la conveniencia de realizar pruebas diagnósticas y/o tratamientos de más que dudosa eficacia y se dará prioridad a la comodidad y el descanso del paciente por encima de pautas rígidas menos transcendentes en estos momentos finales de la vida, como son el control de las constantes o el aseo. Se valorarán también las dificultades en la ingesta oral, por lo que se tendrá que plantear la supresión de toda medicación que no contribuya de forma eficaz a alcanzar el objetivo del mayor confort posible o en caso contrario buscar la mejor vía y menos molesta de acceso.

También se debe favorecer a petición del paciente la presencia de soporte espiritual y religioso ya que con ello se disminuirá la ansiedad y la intranquilidad.

Por otra parte, se sabe que uno de los motivos por los que algunas veces el médico no es lo suficientemente solícito con los enfermos terminales es la angustia ante su propia muerte, que ve reflejada en la muerte de su paciente. Esta angustia genera mecanismos de defensa, uno de los cuales es el activismo terapéutico que, con frecuencia resulta difícil de entender para quien lo contempla por la desproporción que manifiesta entre la relevancia de los medios empleados y el carácter irrisorio del resultado previsto.

La obstinación terapéutica es uno de los riesgos potenciales de la aplicación indiscriminada de los recursos tecnológicos de los que hoy dispone el médico.

La reprobación de la obstinación terapéutica queda clara en el Código de Deontología Médica "El médico no deberá emprender o continuar acciones diagnósticas o terapéuticas sin esperanzas, inútiles u obstinadas. Ha de tener en cuenta la voluntad explícita del paciente a rechazar dicho tratamiento para prolongar su vida. Cuando su estado no le permita tomar decisiones, tendrá en consideración y valorará las indicaciones anteriormente hechas y la opinión de las personas vinculadas responsables".

Cada vez más, las personas tienen terror a la obstinación terapéutica, por este motivo ha adquirido tanta importancia el documento de Voluntades Anticipadas.

EUTANASIA

Una de las premisas de las actuaciones médicas es que no se actué contrariamente al ordenamiento jurídico o a la Lex Artis y esto ocurre con la decisión de un final de vida.
Una razón de peso en contra de la eutanasia es la certitud de que es médicamente posible controlar la situación de sufrimiento de un enfermo en situación terminal gracias a la correcta aplicación de los cuidados paliativos. Este dato, científicamente demostrado, nos lleva a atender al enfermo en situación de enfermedad terminal con la exigencia de paliar el sufrimiento final del proceso de morir respetando el proceso natural de la muerte, evitando la obstinación terapéutica, dando la posibilidad de vivirla humanamente con sentido y atendiendo de forma integral.

El Código Penal de 1995, en su artículo 143 párrafo cuarto, donde se regula la acción eutanásica refiere que: "el que causare o cooperare activamente con actos necesarios y directos a la muerte de otro, por la

petición expresa, seria o inequívoca de éste, en el caso de que la víctima sufriera una enfermedad grave que conduciría necesariamente a su muerte, o que produjera graves padecimientos permanentes y difíciles de soportar, será castigado con la pena..”

Es de destacar la diferenciación que se hace entre lo que es la “inducción”, que es una actividad mental y la “cooperación necesaria”, que es una actividad material de ayuda - en concreto para que se pueda dar el suicidio - de la acción eutanásica. Como consecuencia de esta norma legal queda bien definido que para que se dé el supuesto de eutanasia deben concurrir los requisitos siguientes: que se coopere activamente a la muerte, que los actos en relación con la muerte sean necesarios y directos, que medie petición expresa seria e inequívoca del suicida o de la persona necesaria que quiere morir en este sentido y que se tenga en cuenta que sea una enfermedad grave que habría de conducir necesariamente a la muerte.

Una primera interpretación de esta ley es que mantiene la punidad de las conductas de participación en un juicio ajeno, lo que induce a pensar que tan solo la inducción al suicidio pudiera presentar merecimiento y necesidad de pena; por el contrario, las conductas de cooperación en un acto en acto lícito libremente asumido por el titular de la vida no deseada no debiera merecer castigo.

El Código de Etica y Deontología Médica recoge como deber del médico el de intentar la curación y la mejoría del paciente, siempre que sea posible “y cuando ya no lo sea, permanece su obligación de aplicar las medidas adecuadas para conseguir el bienestar del enfermo, aun cuando de ello pudiera derivarse, a pesar de su correcto uso, un acortamiento de la vida. En tal caso, el médico debe informar a la persona más allegada al paciente y, si lo estima apropiado, a esta misma”. Se dice, además, que “ha de tener en cuenta la voluntad explícita del paciente a rechazar el tratamiento para prolongar la vida y a morir con dignidad. Y cuando su estado no le permita tomar decisiones, el médico tendrá en consideración y valorará las indicaciones anteriores hechas por el paciente y la opinión de las personas vinculadas responsables”.

Respecto al texto del artículo 15 de la Constitución de 1978, para algunos autores no permite el derecho a la vida no compatible con la dignidad humana, y si ésta supone el rechazo a cualquier intento de instrumentalización, en aras a salvaguardar el libre desarrollo de la personalidad, es indudable que el sujeto puede disponer libremente de su vida; no obstante el Tribunal Constitucional parece defender una interpretación que garantice el derecho a la vida, de forma que establecería la obligación de los poderes públicos de respeto y protección frente a terceros.

En el fondo y como resumen, las discusiones sobre el final de la vida se encuadran en dos ideas básicas:

- El derecho a decidir sobre las opciones clínicas y el tratamiento como parte del Principio de Libertad y Autonomía Individual.

- El deber de la sociedad y de los profesionales de intervenir en el proceso de la muerte y en las decisiones asistenciales que conlleva.

Seguimos, no obstante, necesitados de un diálogo entre médicos, juristas, legisladores, y éticos donde se pueda llegar a un consenso en las resoluciones que se alcancen para la clarificación de los problemas lo cual nos permitiría optimizar la asistencia a los pacientes crónicos, críticos y terminales asi como tutelar los derechos de los enfermos y de los profesionales de la sanidad y precisar en la medida que sea necesario las conductas punibles; en conclusión se trata de poder conseguir una Medicina de excelencia.

RESPONSABILIDAD DE LA FAMILIA

La responsabilidad de la familia en los cuidados de un paciente existe, pero el problema está en dónde se pone el límite tanto en el tipo de actuaciones como en la intensidad de las mismas.

Hay situaciones en que la claudicación familiar es evidente, en estos casos el sistema tendría que garantizar los mínimos asistenciales. No podemos obviar que hay cuidados de relación y afectivos en los que la familia no puede ser sustituida, pero sí en otros muchos que tiene que ver con la asistencia técnica y que si no se ofrecen ponen en riesgo a los primeros.

Cada vez es más frecuente encontrarnos ante situaciones en las que la familia no puede hacerse cargo del paciente, pues percibe un coste personal, económico o grupal muy alto y no está dispuesto a sufragarlo; en estos casos no debemos hacer juicios de valor previos y, con una discusión razonada se puede llegar a soluciones satisfactorias.

SOSTENIBILIDAD

Aunque la relación médico-paciente es personal, confidencial y confiada - y sucede en la intimidad de la consulta, hay otros factores que pueden influir en ella, como son los aspectos relacionados con la sostenibilidad económica, ya que el individuo está dentro de un sociedad.

Seguir el "Principio de Justicia", es decidir lo que corresponde a cada persona en cada caso, dar a cada uno lo suyo; desde una óptica utilitarista, el fin es obtener el mejor bienestar para el mayor número de personas.

La distribución de los recursos en asistencia sanitaria siempre es un reto que se hace más acuciante en tiempos de dificultades económicas y que no puede ni debe de ser ajeno a la profesión médica, ya que los médicos son garantes de los pacientes; su implicación debe hacerse a través de las instituciones donde se toman las decisiones. La colaboración del médico en este aspecto es un deber ético que no se debe rechazar, debiendo actuar con lealtad primero hacia al paciente y después hacia el sistema sanitario.

Se sabe que los recursos son limitados y que su utilización dependerá de las prioridades de los distintos intervinientes, que buscan obtener un mayor beneficio al menor coste; de ello se deriva un conflicto entre el que decide (que no solo piensa en el paciente, sino también en la sociedad) y el que necesita recursos (que es un problema concreto a resolver); de esta forma, el médico en busca de la eficiencia tiene que convivir en un sano equilibrio.

BIBLIOGRAFIA

Actas de la Jornada conjunta sobre decisiones al final de la vida. Ministerio de sanidad y Consumo. Consejo General del poder Judicial. 14 octubre 1998. Editorial Secretaría Técnica del Ministerio de Sanidad y Consumo y del Consejo General del Poder Judicial. Madrid 1999

Azulay Tapiero A, El proceso de decisión médica aplicado a la sedación terminal. Análisis ético. Med Clin (Barc) 2004; 122 (9): 345-348

Baile WF, Glober GA, Lenzi R, Beale EA, Kudelka AP. Discussing disease progresion and end of life decisions. Oncology 1999; 13: 1021-1031

Código Español de Buenas Prácticas de Promoción de Medicamentos y de Interrrelación de la Industria Farmacéutica con los Profesionales Sanitarios. 2008. www.farmaindustria.es

Gisbert Calabuig JA. Medicina Legal y Toxicología. Editor E. Villanueva. Masson. Barcelona, 2004

Gómez Tomillo M, López-Ibor JJ, Gutierrez Fuentes JA. Aspectos médicos y jurídicos del dolor, la enfermedad terminal y la eutanasia. Madrid: Unión Editorial, 2008.

Herranz G. Comentarios al Código de Etica y Deontología Médica. Eunsa Ediciones de la Universidad de Navarra S.A.. Pamplona 2ª Edición, 1993

Montalar Salcedo J. Consideraciones al final de la vida. aspectos legales en oncología médica. editorial Nova Sidonia. Madrid 2000

Moya V, Lizarraga E. Deontología Médica en el Siglo XXI. ICOMEN. Editorial San Carolos. Madrid 2009

Organización Médica Colegial. Código de Deontología Médica. Guía de Etica Médica. OMC 2011

Plaza Penadés J. El nuevo marco de la responsabilidad médica y hospitalaria. Aranzadi. Pamplona 2002

Romero Casabona CM. El Consentimiento Informado en la relación entre el médico y el paciente, aspectos jurídicos. Problemas prácticos del Consentimiento Informado. Editorial Fundación Víctor Grifols y Lucas. Barcelona 2002

Stagnos J. Bioethics: communication and decision-making in advanced disease. Semin Oncolo 2000; 27: 94-100

Textos del Comité de Bioética de Cataluña referidos al "Documento de Voluntades Anticipadas"

The Belmont Report. Monografías Técnicas Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 1990

Tomas-Valiente Lanuza C. La regulación de la eutanasia voluntaria en el ordenamiento jurídico español y el derecho comparado. Humanidades 2003; 1: 33-53

MEDICINA INTEGRATIVA EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

Dra. Pilar Lianes Barragan
Jefe de Servicio de Oncología Médica.
Hospital de Mataró. Barcelona.

Dr. Manuel Fernández Bruno
M.I.R. V. Servicio de Oncología Médica.
Hospital de Mataró. Barcelona.

Dra. Susana Martínez Peralta
Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica.
Hospital de Mataró. Barcelona

Desde hace décadas el inevitable y creciente interés de los pacientes diagnosticados de cáncer por la medicina complementaria lleva a muchos de ellos a la búsqueda y en última instancia, a la necesidad de un buen asesoramiento en este campo por parte del profesional sanitario. En concreto, de aquel profesional que formará parte de la trayectoria de una enfermedad que va a impactar de forma inevitable en su vida: el oncólogo.

La Sociedad de Oncología Integrativa Americana (SIO) define la Oncología Integrativa como "la práctica de la medicina donde se reafirma la importancia de la relación entre el médico y el paciente, se enfoca a la persona de forma integral para ser informada en base a la evidencia, y se hace uso de todos los enfoques terapéuticos apropiados, profesionales de la salud y disciplinas para lograr la salud y la curación óptima".

La Oncología Integrativa se ha descrito específicamente como una ciencia y una filosofía que se centra en la salud del paciente oncológico y propone una serie de enfoques que acompañan a los tratamientos convencionales como la cirugía, la quimioterapia, las terapias moleculares y la radioterapia, presentando como principal objetivo el bienestar del paciente con cáncer.

Una vez que conocemos el significado de esta ciencia, es importante saber que para abarcar el campo de la Oncología Integrativa se debe conocer la diferencia existente entre las llamadas "terapias complementarias" y las "alternativas".

Las terapias alternativas son un conjunto de terapias promovidas, de forma general, como un sustituto de la atención médica del paciente. Por definición, las terapias alternativas no han sido científicamente probadas y, a menudo, no tienen ningún fundamento científico siendo, incluso, refutadas en diferentes ocasiones.

La medicina complementaria, sin embargo, hace uso de las modalidades de tratamiento no convencionales que han demostrado eficacia clínica basada en la evidencia; combinada con las medidas terapéuticas convencionales, intentará mejorar la eficacia y reducir los síntomas negativos derivados de la enfermedad y su tratamiento.

El uso de ambas terapias es un hecho común en el paciente oncológico por lo que conociendo la utilidad de las terapias complementarias y lo que la sustitución de éstas por terapias alternativas, sin evidencia de seguridad y/o eficacia, puede provocar, se recomienda encarecidamente la necesidad, por parte del oncólogo, de indagar de forma rutinaria sobre el uso de tales terapias durante la evaluación inicial de los pacientes con cáncer[1].

En EEUU el uso de la medicina integrativa representa aproximadamente el 1,5% de los gastos totales en salud (2,2 billones de dólares) y el 11,2 % del total de gastos directos que el paciente invierte en su salud (33.9 mil millones de dolares).

Muchos estudios han confirmado que la mayoría de los pacientes sometidos a tratamientos oncológicos convencionales también utilizan de una forma individual la medicina integrativa[2].

Realizando una estratificación basada en la evidencia actual, podemos establecer que el uso de estas "disciplinas" es más frecuente entre las mujeres que entre los hombres asociándose a una menor edad, una educación superior, un mayor estatus socioeconómico y al propio diagnóstico de la enfermedad oncológica al generar un comportamiento activo frente a ella y un cambio en las perspectivas de vida y creencias donde el objetivo final será recuperar la salud y mejorar la calidad de vida.

El amplio uso de terapias complementarias y alternativas también puede desafiar y frustrar tanto a los profesionales sanitarios como a los pacientes, dando lugar a una brecha en la comunicación que afecte negativamente a la relación entre ellos.

Esta falta de comunicación también puede surgir de la percepción del paciente de que los profesionales son indiferentes frente al uso de las terapias no convencionales, una percepción que puede conducir a una pérdida de confianza en el vínculo terapéutico.

La negación al tratamiento

El rechazo al tratamiento convencional es una realidad en la consulta, independientemente del uso o no de terapias complementarias.

Cuando los paciente comparten el motivo de su negación al tratamiento mencionan varias razones como son el miedo a los efectos adversos (especialmente la quimioterapia), la incertidumbre sobre la efectividad del tratamiento, la impotencia, la pérdida de control sobre su salud, la negación (de su enfermedad), trastornos psiquiátricos, una disfunción en el sistema de atención sanitaria y, sobre todo, cuestiones relacionadas con la comunicación y la relación médico-paciente.

Por otro lado, el perfil del paciente que rechaza el tratamiento convencional es, la mayoría de las veces de autosuficiencia, seguridad y posición activa frente a su vida, enfermedad y opciones de tratamiento. Se trata de un paciente que a menudo toma decisiones que reflejan sus valores y creencias subyacentes en lugar de confiar en la evidencia o el asesoramiento médico. Esto, en muchas ocasiones, nos lleva a categorizar a los pacientes de manera dicotómica: los que se puede curar y los que no[6]. Los pacientes que entran en la primera categoría y rechazan el tratamiento convencional son considerados "difíciles". La evidencia actual sugiere que los profesionales de la salud con frecuencia se sienten incómodos cuando se trata de pacientes que toman decisiones que van en contra del consejo médico. En tales situaciones,

la comunicación entre los pacientes y el equipo de atención de la salud puede llegar a ser tan tensa que incida en el contacto y calidad de la interacción terapéutica.

La toma de decisiones de tratamiento es un proceso continuo, por lo que los pacientes que inicialmente rechazan el tratamiento convenvcional pueden más tarde optar por someterse él si se les da el apoyo adecuado, la información y el tiempo necesario para tomar la decisión. Los pacientes necesitan sentir que no han sido excluidos definitivamente del sistema de atención de la salud, aún si toman decisiones que son contrarias a las recomendaciones de su equipo médico.

Los profesionales sanitarios que permanecen abiertos al dialogo y son conscientes de los sutiles mensajes no verbales de los pacientes, crean un ambiente donde los pacientes se sienten libres para comunicar el uso de estas terapias. La evidencia sugiere que los pacientes admitidos de esta manera son menos proclives a seguir terapias alternativas y tienen más probabilidades de adherirse a programas convencionales de tratamientos basados en la evidencia.

Queda pues manifiesta la necesidad de proporcionar por parte de los profesionales una orientación abierta y basada en la evidencia a aquellos pacientes que utilizan o están interesados en la búsqueda de la medicina complementaria o alternativa. El pacientes deberá ser informado del enfoque convencional de tratamiento, la naturaleza de las terapias complementarias específicas, las expectativas realistas y los riesgos y beneficios potenciales.

La comunicación con el paciente

Actualmente sabemos que la comunicación con el paciente durante el tratamiento del cáncer ha demostrado ser beneficiosa para su satisfacción personal, para la toma de decisiones, el control de la ansiedad, el cumplimiento terapéutico e, incluso, para el juicio que se puede dar hacia la praxis. La comunicación es, por tanto, reconocida como una habilidad clínica fundamental en la medicina, incluyendo el tratamiento del cáncer.

A pesar de los avances en el tratamiento del cáncer, los pacientes continúan experimentando un nivel de insatisfacción física, social, económica, emocional y espiritual durante su enfermedad.

Diferentes estudios han demostrado que a los factores psicosociales, como la depresión, la ansiedad y el apoyo social inadecuado, se asocian un aumento de la morbimortalidad y una disminución del estado funcional en los pacientes con cáncer.

Mao JJ et al.[3] observaron que los pacientes insatisfechos con el sistema de atención sanitaria eran los que más recurrían al uso de terapias complementarias con el objetivo de solventar dicha insatisfacción, muchas veces condicionada por una falta de comunicación con su oncólogo.

Aunque no se ha demostrado que el uso de esas terapias cabe con dicha insatisfacción, lo que sí queda claro es que debido al aumento en la publicidad sobre las múltiples modalidades de tratamientos complementarios y alternativos, el paciente buscacada vez más asesoramiento informado y comunicación con su médico responsable lo que de forma indirecta, afecta a su satisfacción terapéutica. Esto hace, en última instancia que los pacientes califiquen a su terapeuta en un rango superior a su oncólogo, respecto a la escucha y el apoyo emocional como se demuestra en un estudio canadiense en cáncer de mama.

No obstante, se sabe que no es solamente la decepción o la insatisfacción con la medicina convencional lo que lleva a estos pacientes a usar la medicina complementaria, sino la búsqueda de mayor percepción y control de su salud.

Como nos enseña Frenkel [4], la comunicación es esencial para el uso de la medicina complementaria e integrativa. El rol de estas modalidades terapéuticas es aún controvertido existiendo una gran incertidumbre acerca de su eficacia. Sin embargo, debido al aumento de su uso por los enfermos de cáncer, cada vez toma más peso la necesidad del médico de conocer y ser capaz de comunicarse con el paciente acerca de ello.

Realizar un enfoque centrado en el paciente que implique una discusión honesta e informada sobre el uso de terapias complementarias puede beneficiar tanto al paciente como enriquecer al médico, incluso cuando la cura no es un objetivo alcanzable.

MODALIDADES[5]

Las prácticas de medicina tradicional y complementaria son muy distintas de un país a otro y algunas (llamadas modalidades) se consideran de diferentes maneras en función de la cultura, el conocimiento y la accesibilidad de la medicina convencional.

En los siguientes párrafos intentaremos, resumir las modalidades más conocidas en nuestro entorno explicando el nivel de evidencia científica que poseen, su indicación y sus riesgos.

Terapias cuerpo – mente

Se recomiendan como parte de un enfoque multidisciplinario para reducir la ansiedad, mejorar el estado de ánimo, disminuir el dolor crónico, y mejorar la calidad de vida. Su grado de recomendación es: 1B

La creencia de que lo que pensamos y sentimos puede influir en nuestra salud se remonta a miles de años atrás. La importancia del papel de la mente, las emociones y las conductas en la salud y el bienestar es fundamental para las culturas asiáticas, la medicina ayurvédica, así como otros medicinas tradicionales del mundo. Es importante conocer la importancia que el paciente con cáncer otorga al estrés, el cual puede desempeñar un papel en la etiología y progresión de su enfermedad. Aunque el papel del estrés sobre el cáncer sigue siendo algo controvertido, existe evidencia sustancial que muestra el negativo efecto que el estrés puede desempeñar en la salud y estado de bienestar, a través de su efecto conductual y fisiológico.

Aunque la investigación sobre el estrés es relativamente moderna, se ha demostrado cómo los factores psicológicos pueden conformar cambios en el comportamiento afectando a la salud futura. Esto nos ha ayudado a legitimar lo que se denomina "la conexión mente-cuerpo" y a investigar la medicina mente-cuerpo como método para gestionar el estrés.

Modalidades de la medicina mente-cuerpo a destacar:

- **Meditacion y mindfulness[6,7]:** Es una de las intervenciones cuerpo-mente más conocidas Se ha demostrado su beneficio clínico en diferentes estudios (ensayos de brazo único y randomizados) sobre la ansiedad, el estrés, las alteraciones de ánimo, las alteraciones del sueño, e incluso, la percepción del dolor.

- **Yoga[8]:** Ejercicio basado en la combinación de movimientos físicos, el control de la respiración y la meditación de forma anaeróbica. Es importante su evidencia científica ya que diferentes ensayos clínicos han demostrado de forma estadísticamente significativa que, utilizado conjuntamente con el tratamiento convencional, puede reducir o controlar determinados síntomas relacionados con el cáncer (el linfedema post-intervención o post-radioterapia en pacientes con cáncer de mama) o sus tratamientos (la astenia y el insomnio).

- **Ejercicio fisico[9]:** La mayor parte de la investigación sobre ejercicio físico está centrada en el beneficio significativo que produce en los supervivientes con cáncer en cuanto a su calidad de vida, el bienestar emocional y la astenia. Se han realizado ya estudios clínicos que demuestran, incluso, aumento de supervivencia, sobre todo en pacientes con cáncer de mama, colorectal y próstata. Hay evidencia de que la actividad física está asociada con la reducción del riesgo de contraer cáncer de colon y de mama y arios estudios sugieren que probablemente también reduce el riesgo de contraer cáncer de próstata, pulmón y endometrio.

- **Relajación:** Está suficientemente probada y estudiada la reducción clínicamente significativa de determinados síntomas en pacientes oncológicos, como son el dolor, la ansiedad, la depresión, los trastornos del sueño y las náuseas inducidas por quimioterapia, después de realizar modalidades de relajación.

Otras modalidades menos utilizadas pero que también han mostrado beneficio son la visualización, las terapias artísticas (musicoterapia, etc...) y la hipnosis.

Terapias de manipulación corporal

Para los pacientes que padecen ansiedad o dolor, se recomienda como parte del tratamiento multimodal impartidas por un terapeuta entrenado en masaje en el paciente oncológico. (Grado de recomendación: 1C)

Las modalidades de masaje más usadas en oncología incluyen el masaje terapéutico, la osteopatía, la quiropraxia, la reflexología y la acupresión.

Todas han demostrado beneficio en pacientes con cáncer metastásico en cuanto a su calidad de vida, control del dolor e insomnio.

Es importante remarcar que la aplicación de presión profunda o intensa no se recomienda cerca de las lesiones oncológicas o nódulos linfáticos, campos de radiación, dispositivos médicos (como catéteres intraarteriales), en distorsiones anatómicas tales como cambios postoperatorios ni en pacientes con tendencia al sangrado o alteraciones de la coagulación (Grado de recomendación 2B).

Terapias energéticas

Las terapias basadas en una filosofía de los campos bioenergéticos son seguras y pueden proporcionar algún beneficio para reducir el estrés y mejorar la calidad de vida. Existen pruebas limitadas en cuanto a su eficacia para el manejo de síntomas, incluyendo la reducción del dolor y la fatiga. Grados de recomendación: 1B para reducir la ansiedad, 1C para el dolor, la astenia y la gestión de otros síntomas.

Modalidades como el Reiki y el Qui-gong han demostrado en estudios pilotos publicados con tamaños muestrales pequeños eficacia en el control de síntomas como el dolor, la ansiedad, la depresión y la astenia, demostrando, por lo, tanto un beneficio en la calidad de vida.

Medicina tradicional[10]

Forman parte de esta modalidad la acupuntura, la medicina tradicional china, la medicina ayurveda y la homeopatía.

Técnicas suficientemente conocidas en occidente como la acupuntura se recomiendan como terapia complementaria para control del dolor, tanto oncológico como no oncológico, de la emesis asociada a la quimioterapia o como terapia complementaria para la xerostomía inducida por radiación (grado de recomendación: 1B).

Se ha demostrado también el uso de la homeopatía como tratamiento de efectos secundarios de la quimioterapia como la mucositis, tanto en adultos como en niños, así como la mejora de la calidad de vida de estos pacientes y la disminución de la astenia.

Terapias biológicas[11]

Incluyen: fitoterapia, esencias florales, vitaminas/oligoelementos, naturopatía y ieta.

Se recomienda la evaluación del uso de suplementos dietéticos en los pacientes antes del inicio de los tratamientos onco-específicos. También se recomienda derivar a los pacientes directamente a profesionales en nutrición capacitados para controlar las dietas, los suplementos nutricionales, los cambios en las necesidades nutricionales según el estado de la enfermedad y pàra corregir de las deficiencias nutricionales durante el tratamiento activo (Grado de recomendación: 1B).

Se recomienda también que los suplementos dietéticos, tanto botánicos como vitamínicos, se supervisen debido a las posibles interacciones con otros fármacos empleados durante el tratamiento (Grado de recomendación: 1B).

Algunas de las indicaciones actualmente más conocidas y recomendadas sobre el uso de terapias biológicas son:

- Para la prevención primaria del cáncer se han recomendado el licopeno, la vitamina C y el Té verde.
- Para el tratamiento complementario del cáncer se ha utilizado el viscum álbum (muérdago) en países como Alemania y Suiza, y algunas setas como el shiitake.
- Se ha documentado la actividad antiangiogénica del cartílago de tiburón, sin embargo su eficacia en estudios clínicos no ha sido demostrada.
- Se conoce el efecto antioxidante de la Coenzima Q sobre la cardiotoxicidad por antraciclinas y la utilidad de la Vitamina E[12] sobre la neuropatía asociada al cisplatino.
- Para el control de la caquexia y anorexia se usan suplementos con aceite pescado, ácidos grasos omega-3 y avena sativa; para el de la astenia, el ginseng, y la menta piperita entre otros..
- El zingiber officinalis (jengibre) se usa para las náuseas y los vómitos, el psyllium (plantago ovata) para el estreñimiento.

RIESGOS ASOCIADOS A ALGUNAS TERAPIAS COMPLEMENTARIAS

Conocer las indicaciones de todas estas terapias complementarias también hace necesario conocer en qué situaciones su uso puede estar asociado a un determinado riesgo.

Existen interacciones farmacológicas respecto a la vía de la citocromo p-450 que desde el punto de vista del abordaje terapéutico debemos conocer.

Estas interacciones pueden hacerse de dos formas, según como actúen los productos:

- Inhibidores de la citocromo p-450: Hierba de San Juan, cannabis, hydrastis canadensis, uncaria tomentosa (uña gato), matricaria chamomilla (manzanilla) y la equinacea angustifolia.
- Inductores de la citocromo p-450: Sanguinaria canadensis, orégano, yuca, agnus castus. Ejemplo: LOS INDUCTORES inducen el metabolismo hepático y por tanto los fármacos que tienes este paso por lo que disminuye su acción.

Además, se ha descrito también la asociación de diferentes terapias biológicas con el riesgo de hemorragia (ajo y el ginkgo biloba), la hepatotoxicidad, así como el potencial estrogénico o progestágeno de otras que por lo tanto pueden desempeñar un papel en tumores hormonosensibles como la soja o la cimífuga racemosa.

CONCLUSION

El paciente buscará y utilizará la medicina integrativa y complementaria para intentar reducir las toxicidades provocadas por los tratamientos, controlar los síntomas producidos por la enfermedad, para proteger y estimular la inmunidad e, incluso, para prevenir las recurrencias. Utilizará suplementos nutricionales, dietas y practicará una gran cantidad de técnicas corporales y de relajación y su oncólogo será partícipe de ello. La Oncología Integrativa es cada vez mas una realidad que debemos conocer, afrontar y recomendar como parte del arsenal terapéutico integral de nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Lianes P, Martinez S, Remon J. Terapias Complementarias y Alternativas en Oncología. Tratado de Oncología. Tratado de Oncologia: 1041-1058. Editorial Permanyer
2. Richardson MA, Sanders T, Palmer JL, Greisinger A, Singletary SE. Complementary/alternative medicine use in a comprehensive cancer center and the implications for oncology. J Clin Oncol. 2000;18: 2505-2514.
3. Mao JJ, Palmer SC, Straton JB, Cronholm PF, Keddem S, Knott K et al. Cancer survivors with unmet needs were more likely to use complementary and alternative medicine. J Cancer Surviv. 2008;2:116-124
4. Moshe Frenkel. Refusing Treatment. The Oncologist 2013; 18:634–636
5. Remon Masip J, Lianes Barragan P. Medicinas Complementarias en Oncología. Medicine in Oncology. Aten Primaria. 2007 Jan;39(1):5-6.
6. Nakamura, Lipschitz DL, Kuhn R, Kinney AY, Donaldson GW et al. Investigating efficacy of two brief mind-body intervention programs for managing sleep disturbance in cancer survivors: a pilot randomized controlled trial. J Cancer Surviv;7(2):165-82;2013
7. Hoffman CJ, Ersser SJ, Hopkinson JB, Nicholls PG, Harrington JE, Thomas PW et al. Effectiveness of mindfulness-based stress reduction in mood, breast- and endocrine-related quality of life, and well-being in stage 0 to III breast cancer: a randomized, controlled trial. J Clin Oncol;30:1335-42,2012 Chandwani KD, Perkins G, Nagendra HR, Raghuram NV, Spelman A, Nagarathna R et al. Randomized,
8. Controlled Trial of Yoga in Women With Breast Cancer Undergoing Radiotherapy. J Clin Oncol. 2014 Apr 1;32(10):1058-65
9. Schmid D1 and Leitzmann MF. Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. Ann Oncolog. First published online: March 18, 2014
10. Moran MS, Ma S, Jagsi R, Yang TJ, Higgins SA, Weidhaas JB et al. A prospective, multicenter study of complementary/alternative medicine (CAM) utilization during definitive radiation for breast cancer. Int J Radiat Biol Phys;85(1) :40-6,2013.
11. Deng GE, Frenkel M, Cohen L, Cassileth BR, Abrams DI, Capodice JL et al. Evidence-based clinical practice Guidelines for integrative oncology: complementary therapies and botanicals. J Soc Integr Oncol 2009;7 (3): 85-120
12. Pace A, Savarese A, Picardo M, Maresca V, Pacetti U, Del Monte G et al. Neuroprotective effect of vitamin E supplementation in patients treated with cisplatin chemotherapy. J Clin Oncol;21(5):927,2003 Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2014-2023.
Block KI. In This Issue: Increasing Impact of Integrative Cancer Therapies Integr Cancer Ther 2013;12 367-368

APÉNDICE

EL HUMOR COMO VALOR TERAPÉUTICO

Dr. Jaime Sanz Ortiz
Jefe de Servicio. Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

"El mundo se ha reído siempre de sus propias tragedias,
como único remedio de soportarlas"
Oscar Wilde.

El trato con los pacientes crea tensiones, intrapersonales e interpersonales, que conducen a estrés. En ocasiones se generan sentimientos de desesperanza y futilidad que minan nuestra capacidad de ayudar. El personal sanitario tiene un mayor riesgo de sufrir tensión emocional y es más vulnerable. Sobrelleva sentimientos de baja autoestima, pobre realización personal, ineficacia en su trabajo, ira y frustración que conducen al rechazo del cuidado. ¿Qué es lo que soporta a los profesionales sanitarios a pesar de estar sometido a condiciones ambientales adversas? ¿De qué recursos disponen a la hora de afrontar tales circunstancias? ¿Qué valor tiene el sentido del humor como herramienta útil en esas situaciones? Saber encontrar el humor y compartir una sonrisa con los demás en los momentos adecuados puede ser un poderoso antídoto. En ninguna escuela se nos prepara para afrontar las frustraciones diarias con buen ánimo, saber fluir con los aconteceres manteniendo la esperanza y la confianza.

EL SENTIDO DEL HUMOR

Como sociedad padecemos obsesionados por la noción de que para curar cada enfermedad debe haber una píldora, una operación o una máquina. Los médicos deben ser capaces de curar, instantáneamente a ser posible, con un mínimo de esfuerzo o cooperación por nuestra parte. Estas actitudes mágicas con respecto a la eficacia de la moderna medicina tecnológica nos ha llevado a despreciar los factores emocionales y mentales que pueden desencadenar la enfermedad y afectar a su curso, duración y resultado[1].

El Imperio de la Seriedad ("solemnidad profesional") no tolera el contagio de la risa restringido a pequeñas reservas y reductos clandestinos[2]. "Quienes sean serios en temas ridículos serán ridículos en los temas serios" (Cato el viejo, estadista romano). Un sentido del humor saludable, e igualmente la risa, son herramientas valiosas de autoprotección para desenvolvernos de modo

efectivo ante el estrés y situaciones adversas. El término humor nos lleva al concepto de resiliencia (resistencia), definiendo esta última como la capacidad que tiene una persona para lograr vivir bien y desarrollarse positivamente a pesar de condiciones ambientales complicadas. Como dice Samuel T. Coleridge *"no hay un espíritu bien conformado al que le falte el sentido del humor"*. Es algo que fluye de nuestro interior y se expresa en el cuerpo, en la emoción y en el espíritu. El incluir el humor y la risa durante nuestra labor diaria mantiene al espíritu sin vaciarse de energía, nos hace aliviar la fatiga y dejar de autocompadecernos. Aprender a emplear el sentido del humor es fundamental, es fácil y barato y bien utilizado nos ayuda a relativizar los problemas. El humor fomenta el bienestar, y el bienestar a su vez fomenta el humor. El humor puede cambiar positivamente las vidas tanto de terapeutas como de los individuos con los que trabajan. El sentido del humor es la capacidad natural de la especie humana que hace que la vida, no sólo sea soportable, sino que la hace rica, placentera y deseable. Durante los últimos siglos los médicos se han formado para practicar la medicina como una "ciencia seria" y como un arte de "curar". Para los maestros de la medicina antigua que no tenían microscopios, cámaras de fibra óptica o tecnología microchip, los estados de ánimo y los sentimientos del paciente se consideraban indicadores fundamentales. Las tres dimensiones que caracterizan al poseedor del sentido del humor son: 1) apreciación del humor y del disfrute de la vida; 2) afrontamiento optimista de los problemas; 3) establecimiento de relaciones positivas[3]. Las investigaciones científicas llevadas a cabo en el campo de la medicina psicosomática demuestran que se puede "enfermar de preocupación". Es probable que el estrés sea la causa principal de enfermedad en nuestra vida diaria. La salud es una interacción vibrante, dinámica y armoniosa entre el cuerpo y la mente, entre el propio "Yo", la sociedad y la vida[4]. El introducir el humor como algo que puede contribuir al bienestar del personal sanitario y de sus pacientes puede parecer anacrónico y hasta poco serio. Desde la más remota antigüedad la función terapéutica de la risa franca y cordial es reconocida por sabios, filósofos y médicos. Cuando se siente uno enfermo o tiene algún dolor es evidente que no está para risas. La seriedad del rostro fue la imagen defendida secularmente por el cristianismo: *"Más vale sufrir que reír, pues dolor por fuera cura por dentro"* Eclesiastés, 7, 4. En el refranero español encontramos la réplica: *"De hombre que nunca se ríe, nadie se fíe"*. Cierto es que reírse de todo es propio de necios, pero no reírse de nada puede ser de presuntos mentecatos. La relación entre el carácter taciturno y la enfermedad física la tenía clara hace muchísimo tiempo Galeno, que averiguó que las mujeres con un temperamento melancólico tenían más probabilidades de padecer tumores de mama que las jocosas. Está descrita la asociación inversa entre la enfermedad coronaria y el sentido del humor[5], así como la relación existente entre el humor y la empatía[6]. La carencia de sentido del humor es un factor de riesgo para enfermar, dándole la vuelta al argumento nos damos cuenta que la presencia del mismo es una medicina de gran utilidad. Wender[7] en su artículo titulado "el humor en medicina" explica como acorta las distancias interpersonales y culturales, facilita la comunicación de malas noticias y, además, permite expresar la frustración proporcionando la adaptación en situaciones de ansiedad y depresión. La función del sentido del humor está localizada en el hemisferio derecho, mientras que la sede del razonamiento lógico y mecánico está en el hemisferio izquierdo, se localiza anatómicamente en las siguientes estructuras: corteza prefrontal ventral, núcleo accumbens (inclinado), hipocampo y amígdala. Este armazón neuronal tienen que ver con: la creatividad, la intuición, la imaginación, la meditación y la respuesta afectivo-emocional[2].

¿QUÉ ES EL HUMOR?

El humor es aquello que tiende a provocar la risa, la sonrisa o la sensación subjetiva de diversión (juego). Es una emoción positiva y puede utilizarse como sinónimo de una sensación de alegría. Es un mecanismo eficaz para afrontar situaciones difíciles. El humor es una capacidad tanto innata como

aprendida. Es una manera sana de sentir una distancia entre "yo" y el problema. Es parte integral del comportamiento humano en cada día de la vida. Es una forma de comunicación y un canal útil para liberar ansiedad, tensión, e inseguridad. Así mismo es un buen mecanismo de defensa. Es distinto para cada persona y cultura. Un hombre puede llorar por lo que otro ríe. La capacidad para ofrecer humor es exclusiva del ser humano y, por tanto, su actividad se desarrolla en el intelecto. El humor es una actividad intelectual que ocupa un lugar especial en las interacciones sociales humanas. Para definirlo una anécdota puede valer más que mil palabras. Al preguntarle a Sócrates si era mejor casarse o no casarse, éste respondió: *"De cualquiera de las dos cosas que hagas te arrepentirás"*. Intentar definir el humor es un desafío inalcanzable. El Diccionario de la Real Academia define el término humorismo como la "manera de enjuiciar, afrontar y comentar las situaciones con cierto distanciamiento ingenioso, burlón y, aunque sea en apariencia, ligero". Definiciones que proceden de los propios humoristas son: "El humor es la actitud más cierta ante la efimeridad de la vida; es el deber racional más indispensable, y en su almohada de trivialidades, mezclada de gravedades, se descansa con plenitud" Ramón Gómez de la Serna; *"El humor es no tener miedo a pensar"* Mingote[8]. Es una forma de comportamiento humano por la que somos capaces de percibir, apreciar o expresar circunstancias o hechos graciosos, divertidos, incongruentes o absurdos. Realmente podemos decir que, al igual que la belleza está en los ojos de los que la ven, el humor se halla en la mente de quien lo percibe. Debemos ejercer nuestra capacidad para distanciarnos de los inevitables problemas de la vida diaria y disfrutar al máximo de lo bueno que la vida nos aporta en cada instante. El humor nos remite a un tipo de percepción que hasta ahora hemos relegado para dar prioridad a la lógica. Nos señala la posibilidad de insertar ciertos cambios en esa percepción y nos muestra que dichos cambios pueden modificar instantáneamente nuestras emociones, algo que la lógica nunca conseguirá[9]. El humor no necesariamente ha de llevar a la risa, ni a la sonrisa siquiera, cumple su tarea "sólo" con mostrarnos que pueden verse las cosas de formas muy diferentes a las acostumbradas. Si algo logra el humor es separarnos de lo rutinario, distanciar el problema y permitirnos afrontarlo con recursos renovados. Es un buen mecanismo de defensa para gestionar la ansiedad cuando la situación no pude cambiarse.

LA RISA

La capacidad de sonreír y reír comienza en el vientre materno siendo un simple movimiento muscular reflejo, en el segundo mes de la vida fuera del útero se convierte en sonrisa social. La risa aparece un poco más tarde en torno a los 4 meses y supone expresión de felicidad[2]. La risa amable y la jovialidad están desapareciendo del semblante de muchas personas. Si conseguimos sonreír en una situación difícil, la desdramatizamos y nos da fuerza para enfrentarnos a la misma.

Los niños de 7-10 años se ríen en torno a 300 veces al día, mientras que los adultos, que todavía ríen, lo hacen menos de 7 a 15 veces diarias[10]. Hay personas que raras veces se ríen y otras que no tienen necesidad de que tal cosa ocurra. ¿Se puede hablar de la decadencia del sentido del humor en la época dorada de la tecnología? La risa no está de moda, el lenguaje del gesto está siendo reemplazado, cada vez más, por el de las máquinas. Vivimos en una orgía digital donde hasta el pensamiento se digitaliza. ¿El Homo sapiens ha sido sustituido por el Homo Digitalis[11]? . Debemos preocuparnos de que ese precioso don que es la risa no desaparezca del rostro de los seres humanos.

Sólo una línea muy fina separa la comedia de la tragedia, o lo que es lo mismo la risa del llanto. La risa y el llanto pertenecen al grupo de vocalizaciones no verbales afectivas de los seres humanos. Ambas traducen la función de la amígdala, la ínsula y córtex auditivo en el hemisferio derecho del sistema nervioso central[12]. La risa por su parte es una de las respuestas fisiológica al humor. La sonrisa es una

expresión humana innata. Los niños sordos y los niños ciegos sonríen. La primera sonrisa suele aparecer a partir de las seis semanas de vida y constituye nuestro primer lenguaje y forma de comunicación. Al principio el sonreír es un comportamiento físico que poco a poco va evolucionando hasta convertirse en una conducta emocional. La risa es una manifestación de alegría o regocijo, es una respuesta física involuntaria en forma de emoción placentera. Lo que une a los seres humanos sin excepción son las emociones y sus manifestaciones. Las emociones se sienten y son nuestra dimensión humana común, son innatas, universales, muchas de ellas positivas y otras negativas que siempre deben ser expresadas y oídas. Tanto la risa como el llanto se contagian. Las emociones del profesional sanitario, positivas o negativas, terminan afectando al enfermo. La sonrisa es la más contagiosa de las señales emocionales, y el hecho de sonreír alienta los sentimientos positivos. La risa ayuda al cuerpo a seguir adelante con la tarea de vivir. La autoinducción del gesto de sonreír puede optimizar nuestro estado anímico. La risa es: lenguaje, comunicación, relajación, libertad, perdón, aceptación, tolerancia, juego, amor y signo de vida. Es el mejor lubricante para las actividades de la vida diaria. La risa es la distancia más corta entre dos personas. *"Si ayudas a alguien a reír, le estás ayudando a vivir"* Robert Holden. Si vas por la vida siempre corriendo es difícil fijarse en el lado cómico de la vida. Las prisas matan las risas. El buen humor y la risa nos permiten desacelerar, fluir y ser más felices. *"Una sonrisa no cuesta nada, pero da mucho. Enriquece a los que la reciben sin empobrecer a los que la ofrecen. Sólo se tarda un instante, pero su recuerdo dura a veces para siempre*[13]*"* La risa es socialmente contagiosa, lo mismo sucede con las toses o los bostezos, no así con el hipo.

¿PARA QUÉ SIRVE EL HUMOR?

Las propiedades terapéuticas y beneficiosas del humor son útiles a los humanos para lograr una convivencia feliz. El humor enseña a las personas a ser menos arrogantes y más humildes. Ayuda a relacionarse (comunicarse) con los otros de manera más distendida y alejarse de un excesivo individualismo; rivaliza contra el miedo al ridículo, es un poderoso remedio contra la timidez y facilita el diálogo con uno mismo. Nos da fuerzas, suaviza la realidad y encuentra salidas inesperadas en situaciones difíciles de la vida. La risa, además de ser una necesidad humana básica, induce la relajación que nos permite meditar la respuesta a los problemas de la vida diaria. Con humor se pueden expresar ideas no gratas al receptor sin que este se sienta molestado, se pueden presentar realidades que de otra forma no se hubieran admitido. El humor es útil para rebajar el sentimiento de frustración que provoca la percepción de nuestras propias limitaciones y favorece la adaptación al cambio También es muy valioso cuando se trata de defenderse de una crítica o de una ofensa que desafía el equilibrio emocional. Es muy conocida una anécdota protagonizada por George Bernard Shaw cuando recibió una carta anónima que sólo contenía la palabra "Imbécil". El dramaturgo, sin inmutarse, exclamó: "He recibido muchas cartas sin firma, pero esta es la primera vez que recibo una firma sin carta". El humor puede dar la vuelta a una situación desagradable, neutralizar una agresión y desarmar al atacante. El humor tiene el poder de dar la vuelta a cualquier situación, puede prevenir el dolor y, además, nos puede ayudar a vivir con él. *"Si consigues verle el lado humorístico a algo, sobrevivirás a ello"* Bill Cosby. Otro beneficio añadido del sentido del humor es el de favorecer el avance emocional al ir cerrando asuntos inconclusos de la biografía personal. En ocasiones ocurren episodios desagradables que requieren ser asumidos por quien los padece. Si no son aceptados, si se corre un tupido velo para evitarlos para eludir la frustración, se llevarán arrastrando impidiendo el crecimiento personal. La versión humorística de dichos sucesos (el tiempo hace el trabajo de esta transformación) puede ayudar a "cerrar" estos aspectos biográficos.

¿ES EL HUMOR TERAPÉUTICO?

El humor desempeña un importante papel en la comunicación humana: permite atraer la atención de la persona, reduce las distancias, estimula la memoria, hace que el mensaje sea más persuasivo y suaviza el posible impacto negativo. Que el humor es beneficioso para nuestra salud física no es nada nuevo y así ha sido universalmente reconocido. Desde los tiempos del rey Salomón, la gente conoce y aplica las ventajas curativas del humor. En Proverbios 17:22 se dice: *"Un hombre feliz hace tanto bien como una medicina"*. En los hospitales, los pacientes consideran que una enfermera sonriente les ayuda más a recuperarse que otra que no sonría. Una sonrisa enriquece a los que la reciben, sin empobrecer a los que la ofrecen.

El humor desde el punto de vista terapéutico actúa a tres niveles: a) **nivel cognitivo,** ayudando a pensar de forma racional frente a pensamientos distorsionados e ideas irracionales; b) **nivel afectivo,** proporcionando sentimientos de alegría y gozo; y c) **nivel de conducta,** favoreciendo las experiencias innovadoras y posibilitando nuevas maneras de actuar. Aparta momentáneamente nuestra atención de las preocupaciones y da una perspectiva nueva al problema. Charlie Chaplin anunció en cierta ocasión: *"La vida es una tragedia si se contempla de cerca, pero una comedia si se ve desde un plano general conjunto"*. Gran parte de los sufrimientos que experimentamos no son consecuencia de los problemas, sino de nuestra manera de afrontarlos. El humor como recurso terapéutico en el proceso psicoterapéutico, ha sido excluido de forma deliberada durante años, olvidando que es un recurso que hay que nutrir, cultivar y conservar. El sentido del humor no nos devolverá lo perdido, pero nos ayudará a recobrarnos de la pérdida. No cambiará las cosas de modo permanente, pero hará que todo vaya bien durante algunos instantes. Es como el limpiaparabrisas de un coche que no evita la lluvia pero nos permite ver. El humor nos mantiene equilibrado en situaciones difíciles, en momentos decisivos como el de la muerte, el sufrimiento y la enfermedad es beneficioso para la persona que pasa por la dura prueba, y también para los que la rodean. Ser excesivamente solemne en el transcurso de la aflicción puede resultar mortífero. Dice un proverbio chino: *"No es posible evitar que las aves del dolor vuelen sobre nuestras cabezas, pero podemos impedir que aniden en nuestros cabellos"*. Es importante buscar el humor en los procesos de morir y sufrir una pérdida, así como concederse uno mismo y a los demás el permiso de reírse en aras de la muerte. En el trance de la muerte, el humor tiene dos ventajas adicionales. Nos ayuda a enfrentarnos a la ansiedad que nos produce la idea de nuestra propia muerte, y ayuda a las personas relacionas con el moribundo a aceptar su pérdida. Platón decía que muchas veces ayudó una broma donde la seriedad solía oponer resistencia. Sufrir una grave enfermedad ya es suficiente castigo. Centrarse siempre en ella todavía empeora la situación. Es de vital importancia que, como paciente, como asistente sanitario o como alguien a quien le importa el bienestar del enfermo, mantengamos la moral elevada y una actitud positiva que incluya la esperanza, la alegría y la risa. La risa concita múltiples propiedades y experiencias humanas.

La enfermedad, la muerte y el dolor nos abruman hasta el punto que olvidamos el humor para aliviar las horas más amargas. En una enfermedad en fase terminal, olvidamos lo vivificante que puede ser el humor para el paciente y lo importante que es ayudarle a soportar las pérdidas físicas y psicológicas.

Aunque alguien esté muriendo sigue estando vivo de momento. La risa es la distancia más corta entre dos personas. Para los familiares y amigos del enfermo moribundo el humor puede ser una fuente de entereza y valor. La risa durante el duelo es un signo de que alguien emerge desde el fondo del sufrimiento

¿EXISTEN BARRERAS PARA UTILIZAR EL HUMOR Y LA RISA?

Sí, muchas y variadas. Vergüenza, rechazo, ansiedad, miedo, preocupación, críticas. La lista es larga y empezó cuando éramos jóvenes. Aprendimos a vivir en el Imperio de la Seriedad donde reír era algo malo y significaba ser inmaduro. Ya de adultos estos inhibidores continúan actuando. Existe la idea ampliamente aceptada de que lo serio y lo cómico son mutuamente excluyentes. La vida está llena de frenos para la risa, pero uno de ellos la inhibe con más celeridad que los otros. Realmente podemos decir que, al igual la belleza está en los ojos del que la ve, el humor se halla en la mente del que lo percibe. A menudo procuramos no decir o hacer algo gracioso porque tememos parecer poco formales. Incluir el humor en el contexto de una situación seria se conoce como frivolidad. Las convenciones parecen excluir a lo cómico de cualquier ocasión verdaderamente seria. La mayoría de los profesionales están de acuerdo en que el sentido del humor de hecho es una buena medicina, pero es difícil concretar de forma exacta cuando podemos y debemos utilizarlo como facilitador del proceso terapéutico. Tenemos miedo a ser malinterpretados, a parecer vulgares en lugar de unos profesionales serios y sesudos. Esta circunstancia hace que nuestros intentos de utilizar el humor en situaciones difíciles se vean contenidos ante la incertidumbre del resultado. Nosotros mismos somos el principal obstáculo para una mayor cantidad de risas en la vida. Mucha gente cree que la risa es espontánea, y en consecuencia considera que no se puede hacer nada para que se produzca. Sí, es espontánea, pero aun así podemos preparar el escenario para que aparezca. Podemos estimularla o desanimarla, estar abiertos a ella o cerrarnos en banda. En un reciente trabajo se demuestra que una risa forzada afecta emocionalmente el estado anímico. Se analiza en 17 participantes el estado de ánimo antes y después de una risa forzada y se comprueba que después de la intervención hay una mejora a pesar de que el estado inicial ya era positivo. Es importante recordar que se encuentra lo que se busca y se recoge de lo que se siembra. Si buscamos sonrisas las encontraremos. Un proverbio francés (Champort) dice: *"El día más perdido es aquel en el que no hemos reído"*. El peor enemigo del humor y de la risa no es el dolor, las enfermedades, las desgracias personales, la mala suerte ni el aciago destino, sino eso que alguien llamó la "seriedad del burro". Nada nos vuelve más pesados y torpes que creernos importantes[15].

¿PUEDE SER INADECUADO EL HUMOR?

Sí, depende de la oportunidad, del momento, de la circunstancia, de la persona y de nuestra habilidad personal. Existe una palabra acertada para designar la inserción inadecuada del humor en una situación seria: frivolidad. Antes de utilizarlo hay que asegurarse de que es elegante, conveniente y oportuno. No se pueden aliviar las preocupaciones de otra persona sin ser prudente en la utilización del humor. Normalmente la dosis debe ser pequeña y nunca con pauta horaria. Sólo una pequeña línea separa el humor elegante, conveniente y oportuno del que no lo es. Lo que divierte a una persona puede ofender a otra. La utilización del humor requiere inteligencia, experiencia y buen conocimiento del ambiente cultural en el que nos movemos. Siempre existe algún riesgo cuando se recurre al humor. Hay dos razones para no utilizar los chistes como principal recurso humorístico. La mayoría de nosotros no sabemos contar los chistes bien, además, algunos son francamente ofensivos. Algunos, con frecuencia, ridiculizan, molestan, insultan y degradan. Es necesario ser un experto para utilizar con éxito este recurso humorístico. También existe el humor maligno definido por la ironía. Es la burla fina y disimulada dirigida a los demás. En la **tabla 1** recogemos las diferencias de valores entre humor e ironía.

IRONÍA	HUMOR
ES UN ARMA	ES UNA VIRTUD
ES DESPRECIO	ES AMOR
DOMINA	LIBERA
DESPIADADA	MISERICORDIOSO
HUMILLANTE	HUMILDE
LLEVA PARTE DE MALA FE	NUNCA HAY MALA FE
VA EN CONTRA DE ALGO	RÍE DE UNO MISMO
HACE SUFRIR	AYUDA A VIVIR
CREA AMARGURA Y RESENTIMIENTO	DA FELICIDAD Y CREA BUEN RECUERDO
ES MALEFICENTE	ES BENEFICENTE

¿CUÁNDO Y CÓMO UTILIZAR EL HUMOR SIN COMPROMETER EL RESULTADO?

En esta tarea difícil debemos tener en cuenta varias circunstancias. En primer lugar nuestros recursos personales. *"Conócete a ti mismo"* dice el antiguo aforismo griego, analiza tus capacidades en ese campo. Para utilizar adecuadamente el humor se deberá creer en él. El sentido del humor se puede cultivar y crear, por lo tanto, debemos adquirir destrezas en este sentido. El acto creativo está en manos de cualquier persona que se lo proponga y a veces sin proponérselo. Es necesario un aprendizaje y experiencia personal previa. Al ser una forma de estar en la vida el carácter de la persona también tiene su importancia. No todos los humanos están dotados de iguales dones y por lo tanto, no debemos incomodarnos ante la ausencia de algunas habilidades. Esta condición tampoco debe impedirnos intentarlo. Para iniciarse en el proceso de aprendizaje desde hace siglos se conoce que cuando puedes reírte de ti mismo o de tu situación estás en el buen camino. Nos resulta difícil reírnos de los propios errores, de nuestras limitaciones o minusvalías, pero en esas situaciones embarazosas el humor sirve para quitarles hierro. De este modo dejan de tener poder sobre uno, y los demás se ríen con nosotros en lugar de reírse de nosotros. *"Bienaventurados los que se ríen de sí mismos porque nunca les faltará motivo de qué reírse"*. Ser el primero en reírse de una circunstancia problemática de la que somos protagonistas es una técnica muy eficaz para superar momentos difíciles. Nuestro estado de ánimo juega un importante papel cuando queremos utilizar el sentido del humor. Debemos estar distendidos y sin preocupaciones previas. Muchas veces lo que fluye de forma espontánea suele ser adecuado. Tenemos que disponer de la suficiente agilidad mental para reaccionar adecuadamente según el resultado obtenido, ya que nunca conocemos de antemano el efecto terapéutico que se va a producir. Por parte del paciente siempre es necesario conocer que tipo de personalidad tiene y que ambiente cultural le rodea. Antes de introducirnos en la terapia del humor debemos explorar si la persona o personas a que va dirigida tienen y creen en el valor del sentido del humor. Conocer como ha respondido a ese tipo de estímulos en otras etapas de su vida ayuda a seleccionar los candidatos y predecir los resultados. Por último mucha prudencia, sensibilidad, oportunidad (kairos) y brevedad. Mi última reflexión: *"No entiendo por qué la gente no reconoce sus defectos. Si yo los tuviera lo reconocería"* (Anónimo). *"Si humor gastar pudiera, con más salud sospecho que viviera"* esta máxima de Lope de Vega hecha en el siglo XVII mantiene su vigencia en el siglo XXI.

BIBLIOGRAFÍA

1. Humor y Salud: historia de una idea. En: El poder curativo de la risa. Raymond- A. Moody Jr.(ed). EDAF S. A. Madrid 1979: pp: 27-28
2. El imperio de la Seriedad. Jáuregui Narváez E. En: El Sentido del Humor. Eduardo Jáuregui Narváez (ed). 2007 RBA Libros S.A. Barcelona: pp: 17-26
3. Programa para mejorar el sentido del humor. García Larrauri B (ed). Ediciones Pirámide Madrid 2006: pp 27-29
4. Bienvenido a la clínica de la Risa. Holden R. En: La risa la mejor medicina. Robert Holden (ed). Ediciones Oniro S.A. 1999 Barcelona, pp: 2
5. Clark A, Skidder A, Miller M. Inverse association between sense of humour and coronary heart disease. Int J Cardiol 2001; 80 (1): 87-8.
6. Hampers WP. Relation between humour and empathic concern. Psychol Rep 2001; 88 (1): 241-4
7. 7.Wender RC. Humor in medicine. Prim Care 1996; 23 (1): 141-54
8. Citados en: El valor terapéutico del humor. Ángel Rz Idígoras (ed). Editorial Desclée De Brouwer S. A. 2002. Bilbao, pp 17
9. 9. ¿Qué es el humor? García Walker D. En: Los efectos terapéuticos del humor y la risa. David García Walker (ed). Editorial Sirio S.A. 1999 Málaga, pp 11.
10. Rodríguez Cabeza A. Efectos del humor: consideraciones médicas. En: Ángel Rz Idígoras (ed). Editorial Desclée De Brouwer S. A. 2002. Bilbao, pp: 43-61.
11. La insufrible gravedad del rostro. Temprano E. En: El arte de la risa. Emilio Temprano (ed). Seix Barral 1999. Barcelona, pp 159.
12. Sander K, Scheich H. Auditory perception of laughing and crying activates human amygdala regardless of attentional state. Brain Res Cogn Brain Res 2001; 12(2): 181-98.
13. Una sonrisa el mejor paraguas. Klein A. En: ¿Y tú de que te ríes? Allien Klein (ed). Ediciones B, S. A. Barcelona 1991. pp:151-152
14. Foley E, Matheis R, Schaefer C. Effect of forced laughter on mood. Pychol Rep 2002; 90(1): 184
15. El peor enemigo del humor: la importancia personal. García Wolker D: En: Los efectos terapéuticos del Humor y de la Risa. David García Wlker (ed). Sirio S. A. Málaga: pp: 25

SEOM
Sociedad Española
de Oncología Médica