

3ª EDICIÓN

MANUAL SEOM DE CUIDADOS CONTINUOS

SEOM

Sociedad Española
de Oncología Médica



© 2019 Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)

Reservados todos los derechos.

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: 978-84-09-15223-0

Diseño y Maquetación: Gonext Producciones S.L.

Edita: Gonext Producciones S.L.



Gracias a la colaboración sin restricciones de*:



Investigamos para crecer en salud



*Los patrocinadores no han intervenido en los contenidos de este manual

COMITÉ EDITORIAL

Coordinadores científicos

- **Dr. Ramón de las Peñas Bataller.** H. Provincial. Castellón
- **Dr. Javier Pérez Altozano.** H. Virgen de los Lirios de Alcoy. Alicante
- **Dr. Pedro Pérez Segura.** H. Universitario Clínico San Carlos. Madrid

Comité editorial científico

- **Dr. Ramón de las Peñas Bataller.** H. Provincial. Castellón
- **Dra. Carmen Beato Zambrano.** H. Universitario Virgen Macarena. Sevilla
- **Dr. Alberto Carmona Bayonas.** H. J.M. Morales Meseguer. Murcia
- **Dra. Ana Casas Fernández de Tejerina.** Complejo Hospitalario Virgen del Rocío. Sevilla
- **Dra. Olga Donnay Candil.** H. Universitario de La Princesa. Madrid
- **Dra. Cristina Grávalos Castro.** H. Universitario 12 de Octubre. Madrid
- **Dr. Carlos Jara Sánchez.** H. Universitario Fundación Alcorcón. Madrid
- **Dra. Margarita Majem Tarruella.** H. de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona
- **Dr. Javier Pérez Altozano.** H. Virgen de los Lirios de Alcoy. Alicante
- **Dr. Pedro Pérez Segura.** H. Universitario Clínico San Carlos. Madrid

Asesor editorial científico

- **Dr. Carlos Camps Herrero.** H. General Universitario. Valencia

ÍNDICE

MÓDULO 1: SITUACIÓN DE LOS CUIDADOS CONTINUOS

1. CUIDADOS CONTINUOS EN ONCOLOGIA: HISTORIA, EVOLUCIÓN, CONCEPTOS Y ESTADO ACTUAL	
Dr. Antonio Antón Torres. Servicio Oncología Médica. Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza	10
2. CONCEPTO DE CALIDAD DE VIDA. MÉTODOS EVALUATIVOS Y ESCALAS DE VALORACIÓN	
Dra. Isabel Ruiz Martín. Sección de Oncología Médica. Complejo Asistencial Universitario de Palencia	
Dr. César A. Rodríguez Sánchez. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL	20
3. DOCENCIA EN CUIDADOS CONTINUOS	
Dr. Carlos Camps Herrero. Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Valencia	
Ihsan Shaheen. Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Valencia	
Dra. Cristina Caballero Díaz. Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Valencia	
Dra. Vega Iranzo González-Cruz. Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Valencia	29
4. OBJETIVOS Y PLANIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN EN CUIDADOS PALIATIVOS	
Dr. Javier Espinosa Arranz. Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Ciudad Real	
Dr. José Carlos Villa Guzmán. Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Ciudad Real	
Dr. Jaime Portela Gutiérrez. Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Ciudad Real	37
5. REAL WORLD DATA EN EL ÁMBITO DE LOS CUIDADOS CONTINUOS	
Dr. Andrés García Palomo. Servicio de Oncología Médica. Complejo Asistencial Universitario de León	
Dra. Ana López González. Servicio de Oncología Médica. Complejo Asistencial Universitario de León	41
6. MODELOS DE INTEGRACIÓN ENTRE LOS CUIDADOS PALIATIVOS Y ONCOLOGÍA	
Dr. Juan Antonio Virizuela Echaburu. Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Regional Virgen Macarena de Sevilla	
Dra. Carmen Beato Zambrano. Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Regional Virgen Macarena de Sevilla	
Dr. Tomás Camacho. Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Regional Virgen Macarena de Sevilla	47
MÓDULO 2: MANEJO DE TOXICIDADES	
7. MANEJO DE LA TOXICIDAD NEUROLÓGICA	
Dr. Ramón de las Peñas Bataller. Servicio de Oncología Médica. Consorcio Hospital Provincial de Castellón	
Dra. Raquel Ten Benajes. Servicio de Oncología Médica. Consorcio Hospital Provincial de Castellón	
Dra. Silvia Rubio Novella. Servicio de Oncología Médica. Consorcio Hospital Provincial de Castellón	52
8. TOXICIDAD GASTROINTESTINAL DEL TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO	
Dra. Beatriz Castelo Fernández. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz, Madrid	
Dr. Ismael Ghanem Cañete. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz, Madrid	
Dr. Jaime Feliu Battle. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz, Madrid	60
9. EMESIS INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA	
Dra. Margarita Majem Tarruella. Servicio de Oncología Médica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona	
Dra. María Borrell Puy. Servicio de Oncología Médica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona	68
10. TOXICIDAD HEMATOLÓGICA DE LOS TRATAMIENTOS ONCOLÓGICOS: ANEMIA Y TROMBOPENIA	
Dra. Paula Sampedro Domarco. Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense	
Dr. Miguel Ángel Alonso Bermejo. Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense	
Dr. Jesús García Mata. Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense	77
11. NEUTROPENIA FEBRIL.	
Dr. Alberto Camona Bayonas. Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital J.M. Morales Meseguer, Murcia	
Dra. Paula Jiménez Fonseca. Servicio de Hematología y Oncología Médica. HUCA (Hospital Universitario Central de Asturias)	
Dra. Elisa García Vázquez. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia	85
12. TOXICIDAD RENAL Y GENITOURINARIA	
Dr. Ángel Vizcay Atienza. Servicio de Oncología Médica. Clínica Universidad de Pamplona, Pamplona	
Dr. Ignacio Ortego Zabalza. Servicio de Oncología Médica. Clínica Universidad de Pamplona, Pamplona	
Dr. Alfonso Gúrpide Ayarra. Servicio de Oncología Médica. Clínica Universidad de Pamplona, Pamplona	96
13. CARDIOTOXICIDAD POR FÁRMACOS ONCOLÓGICOS	
Dr. Carlos Jara Sánchez. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Fundación Alcorcón - URJC, Madrid	
Dra. Julia Calzas Rodríguez. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid	
Dra. Teresa López-Fernández. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario La Paz, Madrid	104

14. TOXICIDAD PULMONAR.	
Dra. Ainhoa Hernández González. Servicio de Oncología Médica. Hospital de Mataró, Barcelona	
Dra. Montserrat Velasco Capellas. Servicio de Oncología Médica. Hospital de Mataró, Barcelona	
Dra. Pilar Lianes Barragán. Servicio de Oncología Médica. Hospital de Mataró, Barcelona	114
15. TOXICIDAD CUTÁNEA, ALOPECIA Y ÓRGANOS DE LOS SENTIDOS	
Dra. Hae Jin Suh Oh. Servicio de Dermatología. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra	
Dr. Alvaro Iglesias Puzas. Servicio de Dermatología, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra	
Dra. Ángeles Flórez Menéndez. Servicio de Dermatología, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra	121
16. TOXICIDAD ENDOCRINOLÓGICA Y METABÓLICA	
Dra. Pilar García Alfonso. Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón	
Dra. Iria Gallego Gallego. Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón	
Dra. Laura Ortega Morán. Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón	127
17. EXTRAVASACIONES Y TOXICIDAD VASCULAR	
Dr. Alfonso Gúrpide Ayarra. Departamento de Oncología. Clínica Universidad de Navarra de Pamplona	
Dra. M ^a Ángeles García del Barrio. Servicio de Farmacia. Clínica Universidad de Navarra de Pamplona	
Dr. Ignacio Ortego Zabalza. Departamento de Oncología. Clínica Universidad de Navarra de Pamplona	135
MÓDULO 3: CUIDADOS CONTINUOS ESPECÍFICOS	
18. METÁSTASIS ÓSEAS Y EVENTOS ESQUELÉTICOS. TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN	
Dr. José Ángel Arranz Arija. Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón	
Dra. Cristina López López. Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón	
Dra. Sara Pérez Ramírez. Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón	
Dra. Gema Aguado. Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón	143
19. SÍNDROME DE COMPRESIÓN MEDULAR, METÁSTASIS CEREBRALES E HIPERTENSION CEREBRAL	
Dr. Antonio Viana Alonso. Sección de Oncología Médica. Hospital Universitario de Guadalajara	150
20. DERRAMES NEOPLÁSICOS PLEURAL, PERICÁRDICO Y ASCITIS NEOPLÁSICA	
Dra. Patricia Cordeiro González. Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC)	
Dra. María Gorety Pazos. Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC)	
Dr. Francisco Javier Barón Duarte. Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC)	160
21. SÍNDROME DE VENA CAVA SUPERIOR	
Dr. David Cumplido Burón. Servicio de Oncología Médica. Hospital Vinalopó, Elche	
Dra. Aránzazu González Vicente. Servicio de Oncología Médica. Hospital Vinalopó, Elche	166
22. SÍNTOMAS DIGESTIVOS	
Dr. Roberto Morales Giménez. Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Elche	
Dr. Javier Pérez Altozano. Servicio de Oncología Médica. Hospital Virgen de los Lirios, Alcoy	
Dra. Teresa Quintanar Verdúñez. Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Elche	174
23. TÉCNICAS PARA EL MANEJO DE LA COLESTASIS EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO	
Dr. Manuel Sánchez Cánovas. Servicio de Oncología Médica. Hospital J.M. Morales Meseguer, Murcia	182
24. URGENCIAS METABÓLICAS E HIDROELECTROLÍTICAS EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO	
Dr. Fernando Henao Carrasco. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla	
Dr. Alberto Torres Zurita. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla	
Dra. Lourdes Sevilla Ortega. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla	188
25. DETERIORO COGNITIVO, ALTERACIONES DEL SUEÑO Y DEL ESTADO DEL ÁNIMO EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO	
Dra. M ^a Ángeles Vicente Conesa. Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer de Murcia	
Dra. Marta Zafra Poves. Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer de Murcia	
Dra. Pilar de la Morena Barrio. Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer de Murcia	197
26. FÍSTULAS, SONDAJES Y OSTOMÍAS	
Dra. Laura Sande Sardina. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Basurto. Bilbao	
Dra. Carla Antonilli Pérez. Servicio de Oncología Médica. Hospital Dr.Negrín. Gran Canaria	
Dr. Ramón Barceló Galindez. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Basurto. Bilbao	205
27. ASTENIA: PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO	
Dra. Araceli Sabino Álvarez. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz	
Dr. Salvador Gámez Casado. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz	
Dra. Carmen Beato Zambrano. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla	214
28. HEMORRAGIAS Y SANGRADOS	
Dr. Javier Ballesteros Bargaes. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario del Sureste, Arganda del Rey	
Dr. Víctor Manuel Díaz Muñoz de la Espada. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario del Sureste, Arganda del Rey	
Dr. José Rafael Carrión Galindo. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario del Sureste, Arganda del Rey	220

29. ACCESOS VENOSOS: TIPOS, INDICACIONES, MANEJO Y CUIDADOS	
Dra. Pilar Diz Tain. Servicio de Oncología Médica. Complejo Asistencial Universitario de León	
Dra. Soledad Medina Valdivieso. Servicio de Oncología Médica. Complejo Asistencial Universitario de León	
Dra. Manuela Pedraza Moreno. Servicio de Oncología Médica. Complejo Asistencial Universitario de León	225
30. NUTRICIÓN EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO. SÍNDROME DE ANOREXIA-CAQUEXIA	
Dra. Paula Jiménez Fonseca. Servicio de Oncología Médica. HUCA (Hospital Universitario Central de Asturias)	
Dra. Marta Izquierdo Manuel. Servicio de Oncología Médica. HUCA (Hospital Universitario Central de Asturias)	
Dr. Oscar Alfredo Castillo Trujillo. Servicio de Oncología Médica. HUCA (Hospital Universitario Central de Asturias)	235
31. LINFEDEMA, ÚLCERAS Y FÍSTULAS CUTÁNEAS MALIGNAS	
Dra. Carmen Beato Zambrano. Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Regional Virgen Macarena	
Dr. Francisco José Valdivia García. Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Regional Virgen Macarena	
Dra. Araceli Sabino Álvarez. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Puerta del Mar	244
32. MANEJO DEL PACIENTE ONCOLÓGICO CRÍTICO EN LAS UNIDADES DE URGENCIAS Y CUIDADOS INTENSIVOS	
Dra. Ana Blasco Cordellat. Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Valencia	
Dra. Milagros Franco. Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Valencia	
Dra. Cristina Caballero Díaz. Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Valencia	252
33. ONCOGERIATRÍA: MANEJO DEL ENFERMO CON COMORBILIDADES Y CON POLIFARMACIA. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS	
Dra. María José Molina Garrido. Sección de Oncología Médica. Hospital General Virgen de la Luz, Cuenca	
Dra. María del Carmen Soriano Rodríguez. Sección de Oncología Médica. Hospital General Virgen de la Luz, Cuenca	
Dra. María del Mar Muñoz Sánchez. Sección de Oncología Médica. Hospital General Virgen de la Luz, Cuenca	263
MÓDULO 4: DOLOR ONCOLÓGICO	
34. DEFINICIONES, CLASIFICACIONES, ETIOLOGÍA Y EVALUACIÓN DEL DOLOR, SÍNDROMES DE DOLOR ONCOLÓGICO	
Dra. Aránzazu González Vicente. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Torrevieja	
Dr. David Cumplido Burón. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario del Vinalopó, Elche.	272
35. FÁRMACOS ANALGÉSICOS: MANEJO Y EFECTOS SECUNDARIOS	
Dra. Yolanda Escobar Álvarez. Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid	
Dra. Inmaculada Aparicio Salcedo. Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid	
Dra. Marta Arregui Vallés. Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid	279
36. TITULACIÓN, ROTACIÓN OPIOIDEA Y DOLOR IRRUPTIVO	
Dra. Lucía Gómez González. Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Elche	
Dra. Teresa Quintanar Verdúñez. Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Elche	
Dr. Javier Pérez Altozano. Servicio de Oncología Médica. Hospital Virgen de los Lirios, Alcoy	289
37. TÉCNICAS INVASIVAS Y NEUROMODULADORAS EN EL CONTROL DEL DOLOR	
Dr. César Margarit Ferri. Unidad del Dolor. Hospital General de Alicante	
Dra. Concepción Pérez Hernández. Unidad del Dolor. Hospital La Princesa de Madrid	
Dra. Noelia Sánchez Martínez. Unidad del Dolor. Hospital La Princesa de Madrid	299
38. RADIOTERAPIA ANTIÁLGICA	
Dra. Araceli Moreno Yubero. Servicio de Oncología Radioterápica. Fundación Instituto Valenciano de Oncología. Unidad de Alcoy	
Dr. José Clemente. Servicio de Oncología Radioterápica. Fundación Instituto Valenciano de Oncología. Unidad de Alcoy.	307
MÓDULO 5: ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA	
39. EPIDEMIOLOGÍA, ETIOPATOGENIA, DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA	
Dr. Jesús González Olmedo. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid	
Dra. Carmen Díaz Pedroche. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid	
Dra. Carme Font Puig. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínic I Provincial de Barcelona	313
40. PROFILAXIS PRIMARIA DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA	
Dra. Elena María Brozos Vázquez. Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela	
Dr. Javier Álvarez Fernández. Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela	
Dr. Martín Pérez Martelo. Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela	322
41. TRATAMIENTO INICIAL Y A LARGO PLAZO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA. NUEVOS FÁRMACOS.	
Dra. Irene Torres Ramón. Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza	
Dra. Elisa Quílez Bielsa. Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza	
Dra. Belén López Roldán. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza	327
42. SITUACIONES ESPECIALES DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA: RECURRENCIA, ETV INCIDENTAL, QUIMIOTERAPIA Y TRATAMIENTOS DE SOPORTE. RIESGOS Y COMPLICACIONES DE LA ANTICOAGULACIÓN	
Dr. Jacobo Rogado Revuelta. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid	
Dra. Alicia Lorenzo. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Complejo Asistencial de Segovia	
Dra. Berta Obispo Portero. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid	333



MÓDULO 6: CUIDADOS AL FINAL DE LA VIDA

43. EL FINAL DE LA VIDA.

Dra. Nuria Calvo i Vergés. Servicio de Oncología Médica. Hospital de la Santa Creu I Sant Pau
D^a Mercè Pintor Prado. Servicio de Oncología Médica. Hospital de la Santa Creu I Sant Pau
D^a Pilar Jimeno Saenz. Servicio de Oncología Médica. Hospital de la Santa Creu I Sant Pau 341

44. TRATAMIENTO DE SINTOMAS REFRACTARIOS EN EL FINAL DE LA VIDA. SEDACION PALIATIVA Y TERMINAL, SUS INDICACIONES Y CONSIDERACIONES ETICAS

Dr. Albert Tuca Rodríguez. Unidad de Cuidados de Soporte y Paliativos. Hospital Clinic I Provincial de Barcelona 349

45. EL NIÑO Y EL ADOLESCENTE EN SITUACIÓN DE FINAL DE LA VIDA

Dra. Ester Pérez Lledó. Servicio de pediatría. Hospital General Universitario de Alicante
Dra. Rosa Gil Aparicio. Servicio de pediatría. Hospital General Universitario de Alicante
Dra. María Eli Valerio Alonso. Servicio de pediatría. Hospital General Universitario de Alicante 354

46. ATENCIÓN PALIATIVA EN EL DOMICILIO

Dra. Mercedes Liras García. PADES (Equipo de soporte atención domiciliaria) Delta Llobregat: L´ Hospitalet de Llobregat, El Prat de Llobregat y Litoral
D^a M. Adela Gejo Bartolomé. PADES (Equipo de soporte atención domiciliaria) Delta L´ Hospitalet de Llobregat
D^a Isabel Márquez Aguedo. PADES (Equipo de soporte atención domiciliaria) Delta L´ Hospitalet de Llobregat 361

47. BIOÉTICA EN CUIDADOS CONTINUOS

Dra. M^a Teresa García García. Sección de Oncología Médica. Hospital Santa Lucía de Cartagena
Dr. Hernán Gioseffi. Servicio de Oncología Médica. Hospital de Manacor
Dra. M^a José Martínez Ortiz. Sección de Oncología Médica. Hospital Santa Lucía de Cartagena 371

MÓDULO 7: LOS LARGOS SUPERVIVIENTES

48. CUIDADOS CONTINUOS EN LARGOS SUPERVIVIENTES: RIESGOS, COMPLICACIONES Y SEGUIMIENTO.

Dr. Emilio Alba Conejo. Unidad de Gestión Clínica de Oncología. Hospital Universitario Regional y Virgen de la Victoria de Málaga
Dr. Javier Baena Espinar. Unidad de Gestión Clínica de Oncología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria Málaga.
Dra. Andrea Terrón Sánchez. Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Colonia Santa Inés Teatinos (Área Sanitaria del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga). 379

49. DISFUNCIÓN GONADAL Y VIDA SEXUAL EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

Dra. Paloma Peinado Martín. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid
Dr. Pedro Pérez Segura. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid 386

MÓDULO 8: HABILIDADES

50. PSICOONCOLOGÍA: EL PAPEL DE LA COMUNICACIÓN Y DE LA INFORMACIÓN

D^a Beatriz Galván Martínez. Psicooncóloga. Coordinadora Grupo Psicooncología COP CV. Alicante 394

51. LA FAMILIA DEL PACIENTE ONCOLÓGICO. DUELO EN EL ÁMBITO ONCOLÓGICO

Dra. Olga Donnay Candil. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de La Princesa, Madrid
Dra. Beatriz Vera Cea. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de La Princesa, Madrid
Dra. Patricia Toquero Díez. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de La Princesa, Madrid 399

52. SINDROME DEL BURNOUT EN EL ONCÓLOGO

Dra. Cristina Grávalos Castro. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Dra. M^a del Carmen Riesco Martínez. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Dr. Jorge Adeva Alfonso. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid 406

APÉNDICE

53. FÓRMULAS MAGISTRALES

Dra. M^a Dolores Mediano Rambla. Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Regional Virgen Macarena de Sevilla
Dra. M^a del Carmen Álamo de la Gala. Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Regional Virgen Macarena de Sevilla
Dra. Lourdes Sevilla Ortega. Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Regional Virgen Macarena de Sevilla 412

54. GUÍA DE USO DE LA VÍA SUBCUTÁNEA

Dr. Ricardo Sánchez-Escribano Morcuende. Unidad de Oncología médica. Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Dra. Beatriz Peláez Lorenzo. Unidad de Oncología médica. Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Dr. Antonio del Arco Luengo. Medicina Familiar y Comunitaria. C.S. Garrido Sur, Salamanca 419

55. FORMACION ONLINE, WEBS Y APPS DE INTERÉS

Dra. Natalia Ramírez Merino. Servicio de Oncología Médica. Centro Integral Oncológico Clara Campal Madrid (CIOCC) 424

PRÓLOGO

La Oncología Médica, como especialidad responsable del cuidado integral del paciente con cáncer ha evolucionado durante los últimos años con el objetivo de curar al enfermo, producir menos efectos secundarios, prestar apoyo y asesoramiento al paciente y sus familiares e incrementar la calidad de vida de los pacientes.

El oncólogo médico realiza una atención integral a sus pacientes, valorando en todo momento el estadio de la enfermedad, buscando los mejores tratamientos y controlando los síntomas derivados de los mismos.

Los Cuidados Continuos en Oncología representan un auténtico compromiso con la vida del paciente. La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) se implica activamente en ofrecer una atención integral e individualizada a los pacientes con cáncer en todas las fases de la enfermedad, ofreciendo cuidados de soporte desde el mismo momento del diagnóstico y cuidados paliativos de calidad en las fases avanzadas, incluyendo la etapa final de la vida.

En SEOM trabajamos para garantizar la seguridad de los pacientes y para que reciban los tratamientos más actuales y eficaces y tenemos la responsabilidad de que los profesionales que tratan el cáncer tengan una formación óptima y puesta al día.

Editamos periódicamente guías clínicas, recomendaciones, posicionamientos, manuales y documentos de consenso para generar estándares, protocolos y criterios de calidad en el abordaje de los pacientes con cáncer.

En definitiva, proporcionamos una formación médica estandarizada de calidad e independiente para que los oncólogos médicos conozcan las últimas novedades terapéuticas, así como el manejo de los efectos secundarios y toxicidades y puedan conseguir completando su formación como especialistas.

En Oncología se han producido muchos avances en los últimos años que han permitido cambiar el pronóstico de muchos tipos de cáncer. El conocimiento de los diferentes subtipos moleculares en muchos tumores, la innovación en los tratamientos dirigidos, la inmunoterapia, los tratamientos multimodales y la Medicina de Precisión han permitido mejorar la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento del cáncer y han logrado cifras de supervivencia impensables hace unos años. Estos avances no deben hacernos olvidar del cuidado integral del paciente con cáncer.

Por todo ello, hemos considerado importante editar una nueva edición del Manual SEOM de Cuidados que contempla todos estos procesos y sirve como referencia para nuestra práctica clínica diaria.

150 autores de reconocido prestigio hacen un repaso exhaustivo y práctico por todas las áreas de los Cuidados Continuos a través de los 55 capítulos que engloban este Manual. Esta 3ª edición ofrece como novedades un enfoque multidisciplinar y unos contenidos más didácticos y específicos. Se ha incrementado el uso de tablas y gráficos y se ha incluido un cuadro resumen o algoritmo al final de cada capítulo para facilitar la lectura. Sin duda, se trata de una obra de referencia para mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes con cáncer.

En nombre de la junta directiva de SEOM felicitamos a los autores, a los coordinadores del Manual: Dres. Ramón de Las Peñas, Javier Pérez Altozano y Pedro Pérez Segura y a todo el Comité y asesor editorial por el excelente trabajo realizado y os invito a todos los oncólogos médicos a que tengáis como referente este Manual en vuestras consultas.

Dra. Ruth Vera

Presidenta SEOM 2017-2019

CUIDADOS CONTINUOS EN ONCOLOGIA

Antonio Antón Torres.

Servicio Oncología Médica. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

INTRODUCCIÓN

Es de sobra conocido que el Cáncer es un problema de salud a nivel mundial. Desde hace años, se le considera entre las causas principales de muerte y una de las enfermedades que más recursos sanitarios consume en la población occidental. A pesar de los avances continuos en su diagnóstico y tratamiento, persistentemente sigue ocupando esas primeras posiciones entre las causas de mortalidad.

Según los datos del Global Cancer Observatory (GCO), elaborado por la International Agency for Research on Cancer (IARC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que recogen a su vez los datos de GLOBOCAN junto a otras bases de datos, y que se encuentran disponibles en la página web: <http://gco.iarc.fr/>, durante el año 2018 la incidencia del cáncer a nivel mundial ha sido de más de 18 millones y en Europa ha estado por encima de los 4 millones. España ha seguido aumentando la incidencia y ha superado los 270.000 casos (tabla 1). Recordar que a principios de siglo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) había vaticinado que alcanzaríamos los 20 millones de nuevos diagnósticos de cáncer para el año 2020, cifra que afortunadamente no alcanzaremos en esa fecha tan señalada, aunque probablemente nos quedaremos cerca, rondando los 19 millones.

Respecto a la mortalidad por cáncer, a nivel Mundial se han superado los 9,5 millones y en Europa está cercana a los 2 millones de muertes (1.943.478). En España, según el Instituto Nacional de Estadística (INE), se han registrado 113.584 muertes por cáncer en el año 2018 (Tabla 1).

	Incidencia	Mortalidad
Mundial	18.078.957	9.555.027
Europa	4.229.662	1.943.478
España	270.363	113.584

Al igual que a principios de siglo se hizo una aproximación sobre lo que iba a suceder en años venideros (2020), el Observatorio Global del Cáncer, perteneciente a la IARC, en su aplicación "Tomorrow Cancer", predice para el año 2040 una incidencia de cáncer a nivel mundial de 29.532.994 (que representa un incremento del 63%), correspondiendo 5.208.951 (+23%) casos en Europa, de los que 370.913 (+37%) serán en España. Respecto a la mortalidad proyectada para esa fecha, se esperan 16.388.459 a nivel mundial, de los que 2.568.947 serán en Europa y 168.063 en España. Los porcentajes brutos de mortalidad por cáncer respecto al número de diagnósticos es del 55,5% a nivel mundial; 49,3% en Europa y un 45,3% en España.

La previsión para España es incrementar un 37% los casos diagnosticados actualmente y un aumento de 55.000 muertes más por cáncer, alcanzando las 168.063, o lo que es igual a un 47% más que los fallecimientos por cáncer actuales.

Con estas previsiones, lamentablemente, la carga asistencial de los Servicios de Oncología, está asegurada para los años venideros, independientemente de los logros y avances de la Medicina en esta área, dado que a pesar de los esfuerzos realizados en educación y prevención, la incidencia del cáncer sigue aumentando.

Los requerimientos asistenciales para poder atender a esta población en continuo crecimiento, debería aumentar proporcionalmente, sin embargo los datos de diferentes informes de Sociedades Médicas, entre las que incluimos SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica) y SECPAL (Sociedad Española de Cuidados Paliativos), no son nada halagüeños.

CONCEPTO

Históricamente el tratamiento de los síntomas de los pacientes con cáncer a todo lo largo de la enfermedad, ha sido abordado desde diferentes puntos de vista y por distintos especialistas. Su denominación y contenido ha variado dependiendo del momento temporal de aplicación de los mismos, la disponibilidad de alternativas terapéuticas específicas y la previsible evolución de la enfermedad.

Varias entidades consideran que existe confusión y solapamiento entre las diferentes definiciones y conceptos que hacen referencia al tratamiento sintomático global de los pacientes con cáncer. Pero esta situación, no solamente es conceptual, sino que en muchas ocasiones afecta los diferentes profesionales y proveedores de cuidados de los pacientes y como no, en sus actuaciones.

Denominamos **tratamiento sintomático**, aquel que utilizamos para calmar o aliviar los síntomas en aquellas enfermedades que se desconocen o que no tienen un tratamiento eficaz.

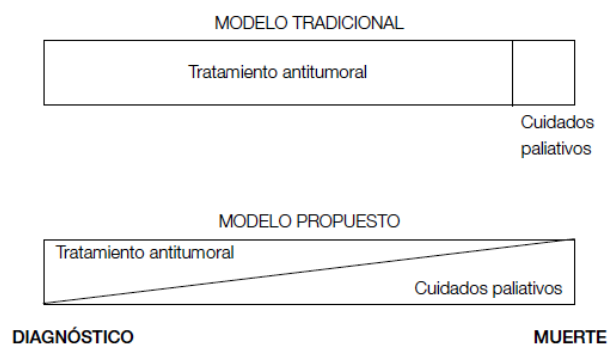
“**Tratamientos de soporte**” son aquellos que se integran para la mejora de los síntomas y el apoyo social a los pacientes y sus cuidadores en cualquiera de las fases de la enfermedad (desde el diagnóstico), siendo aplicados de forma concomitante con las terapias específicas antineoplásicas, con el objetivo de hacer más llevaderos los efectos secundarios de los tratamientos y conseguir alcanzar el cumplimiento terapéutico previsto inicialmente.

Clásicamente, hemos denominado **cuidados paliativos** aquellos que tenían lugar cuando se había dado por finalizado el tratamiento activo de la enfermedad y tan solo disponíamos de tratamiento sintomático para intentar controlar los diferentes y cambiantes síntomas de la enfermedad. Estos síntomas eran tanto físicos, como psicológicos y espirituales y podían afectar al paciente y a sus familiares, por lo que se recomendaba realizar un abordaje global, basado en la confianza y en la comunicación con el paciente y familia.

Dentro de los cuidados paliativos, diferenciábamos dos situaciones diferentes, aquellos que se proporcionaban cuando ya no disponíamos de tratamientos oncológicos específicos y que estaban enfocados a controlar los síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes y los “cuidados en la etapa final de la vida”, que tienen lugar cuando la muerte es inminente y atienden a los síntomas físicos, psíquicos y necesidades espirituales tanto de los pacientes, como de sus familiares.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1990 adoptó, en un documento clave para el desarrollo de los cuidados paliativos, la definición propuesta por la Asociación Europea de Cuidados Paliativos como: el «cuidado total activo de los pacientes cuya enfermedad no responde a tratamiento curativo. El control del dolor y de otros síntomas y de problemas psicológicos, sociales y espirituales es primordial». Destacaba que los cuidados paliativos no debían limitarse a los últimos días de vida, sino aplicarse progresivamente a medida que avanza la enfermedad y en función de las necesidades de pacientes y familias (figura 1).

Fig.1 Modelos organizativos de atención a los pacientes oncológicos y de los cuidados paliativos propuestos por la OMS



Posteriormente, la OMS ha ampliado la definición de cuidados paliativos, modificando diferentes aspectos: «Enfoque que mejora la calidad de vida de pacientes y familias que se enfrentan a los problemas asociados con enfermedades amenazantes para la vida, a través de la prevención y alivio del sufrimiento por medio de la identificación temprana e impecable evaluación y tratamiento del dolor y otros problemas, físicos, psicológicos y espirituales».

La definición se completa con los siguientes matices sobre los cuidados paliativos:

- Proporcionan alivio del dolor y otros síntomas.
- Afirman la vida y consideran la muerte como un proceso normal.
- No intentan ni acelerar ni retrasar la muerte.
- Integran los aspectos espirituales y psicológicos del cuidado del paciente.
- Ofrecen un sistema de soporte para ayudar a los pacientes a vivir tan activamente como sea posible hasta la muerte.
- Ofrecen un sistema de soporte para ayudar a la familia a adaptarse durante la enfermedad del paciente y en el duelo.
- Utilizan una aproximación de equipo para responder a las necesidades de los pacientes y sus familias, incluyendo soporte emocional en el duelo, cuando esté indicado.
- Mejoran la calidad de vida y pueden también influenciar positivamente en el curso de la enfermedad.
- Son aplicables de forma precoz en el curso de la enfermedad, en conjunción con otros tratamientos que pueden prolongar la vida, tales como quimioterapia o radioterapia, e incluyen aquellas investigaciones necesarias para comprender mejor y manejar situaciones clínicas complejas.

La OMS, con esta ampliación del concepto, adelanta los cuidados a fases más tempranas de la enfermedad y no especifica que sea necesario haber agotado las alternativas terapéuticas específicas. Es más, resalta que pueden ser aplicables precozmente y en conjunción con otros tratamientos antineoplásicos. Destacar que pone el foco de su atención en el alivio del dolor.

La definición de "Cuidados Continuos", preconiza la atención integral de la persona enferma en su realidad total: biológica, psicológica, familiar, laboral y social. Realizando un manejo integral y atendiendo a las necesidades de cada una de las fases de la enfermedad oncológica, sin que se produzca una ruptura en la atención del paciente y aplicando tratamientos de soporte, control sintomático, cuidados paliativos del enfermo en fase avanzada y atención en la etapa final de la vida. Esta atención debe incluir tanto al paciente como a los familiares.

El concepto de cuidados continuos se refiere a la atención de todos aquellos síntomas o problemas del paciente oncológico, ya sean relacionados con el tumor, con su tratamiento o con factores coincidentes en el tiempo, que alteran su calidad de vida desde el mismo momento del diagnóstico del cáncer. A diferencia de los cuidados paliativos, los cuidados continuos se proyectan y se realizan desde el comienzo de la asistencia médica y se prolongan a lo largo de todo el proceso, hasta la curación o cronificación de la enfermedad y la muerte. (Fig. 2)

Fig. 2 Atención integral multidisciplinar

Desde varias organizaciones (ASCO, ESMO, SEOM) se propugna que debe ser el Oncólogo Médico, el que coordine los cuidados, desde las fases iniciales de la enfermedad, exigiendo a los oncólogos experiencia en el manejo de los síntomas



físicos y psicológicos y haciendo énfasis en que los Servicios de Oncología Médica deben ofrecer los cuidados continuos (soporte y paliación) como una parte más de su actividad clínica y asistencial.

La presencia de los cuidados continuos en la práctica clínica oncológica habitual debería considerarse un estándar de calidad de un servicio, tan valioso como cualquiera de los demás parámetros que habitualmente se tienen en cuenta. Los cuidados continuos son cruciales para la calidad de vida y la capacidad de sobrellevar la enfermedad y los tratamientos. Tras la publicación de Temel J en NEJM (2010) otros estudios han confirmado que los cuidados continuos precoces tienen impacto en la supervivencia, al margen de los tratamientos específicos antitumorales.

Los cuidados continuos deberían ser proporcionados por el equipo médico que trata al paciente en cada momento. Sin embargo, varios factores dificultan que puedan llevarse a cabo: la saturación de las consultas de Oncología Médica con la consiguiente limitación de tiempo para atender al enfermo y la familia, la falta de formación específica en el control de síntomas por parte del personal sanitario e incluso la falta de motivación o de capacidad para abordarlos. En España, los cuidados continuos no están suficientemente instaurados porque requieren personal, tiempo y una organización destinada a su desarrollo, objetivos que no se consideran una prioridad en el contexto de la atención a los pacientes oncológicos a pesar de ser coste-efectivos, dado que ahorran asistencias en Urgencias e incluso gasto hospitalario.

Cuidados simultáneos, es un término más reciente y que hace referencia a la situación real en diversos países y Sistemas de Salud en la que coexisten recursos asistenciales de medicina paliativa y los Servicios de Oncología que han desarrollado competencias de atención continuada al paciente oncológico.

La cuestión que se plantea es si el enfoque multidisciplinar y la atención conjunta de ambos servicios puede añadir valor y mejorar la atención de los pacientes y sus familias y a su vez disminuir la carga asistencial de los especialistas en Oncología.

HISTORIA y EVOLUCION

No podemos hablar de la historia de los Cuidados Continuos sin hacer referencia a los Cuidados Paliativos. Aunque conceptualmente son diferentes, hay una serie de nexos y aspectos comunes que es preciso revisar para entender el desarrollo y situación actual de los mismos. Ambos conceptos nacen con un objetivo común: el cuidado y tratamiento sintomático de los pacientes (en nuestro caso diagnosticados de cáncer) y el soporte a sus familiares. Las mayores diferencias entre ambos, son temporales: el momento en la evolución del paciente y la enfermedad en la que se indica dicho tratamiento y quien es el proveedor que realiza la prestación de la atención asistencial.

¿Quién realiza esta labor asistencial? no es un aspecto banal y diversas asociaciones científicas han abordado su problemática. Actualmente el abordaje del paciente con cáncer, es multidisciplinar, pero no debemos perder de vista la posición privilegiada de la Oncología Médica, en la implantación y dirección de todos los actores que intervienen en la asistencia del paciente con cáncer.

El desarrollo de los cuidados paliativos tiene su origen en el "movimiento Hospice", liderado en el Reino Unido por Cicely Saunders a finales de los años setenta. Su libro *Cuidados de la enfermedad maligna terminal* recoge toda la experiencia del equipo del St Christopher's Hospice en sus primeros años de trabajo. Posteriormente se desarrollaron de forma progresiva equipos de atención a domicilio, centros de día y equipos de soporte hospitalario. Todo este trabajo realizado, hizo que en 1987, la Medicina Paliativa fuese establecida como especialidad en el Reino Unido.

En el resto de Europa, los cuidados paliativos se desarrollan a partir de finales de los setenta. Los trabajos de Vittorio Ventafridda en Milán sobre el tratamiento del dolor en el cáncer, el establecimiento de la Asociación Europea de Cuidados Paliativos y el desarrollo de políticas institucionales por algunos gobiernos, han sido algunos de los hitos determinantes de su desarrollo.

El concepto de unidad de cuidados paliativos en hospitales para enfermos agudos surge en Canadá, en el Royal Victoria Hospital, en Montreal. El término «cuidados paliativos» parece más apropiado para describir la filosofía del cuidado que se otorga a los pacientes en fase terminal, mientras que el concepto "hospice" se refiere más a la estructura física de una institución.

En España, numerosos profesionales de ambos niveles asistenciales (primaria y especializada) han contribuido al desarrollo de los cuidados paliativos. Recordar la labor pionera del Servicio de Oncología del Hospital Marqués de Valdecilla de Santander, que en 1985 publicó un artículo que abordaba el tema de los enfermos en fase terminal, «Los intocables de la medicina», basado en sus propias experiencias con la medicina paliativa en enfermos de cáncer.

En los años siguientes, varios hospitales españoles iniciaron actividades asistenciales de cuidados paliativos en diferentes servicios y unidades, siendo en muchas ocasiones experiencias unipersonales. Destacar entre otras, las de los Hospitales Santa Creu de Vic (Barcelona), el Sabinal de Las Palmas de Gran Canaria y algo más tarde y con una estructura y apoyos institucionales diferentes, la Unidad de Cuidados Paliativos del Hospital General Gregorio Marañón de Madrid. Todos estos centros y sobre todo la dedicación e implicación de sus responsables, pioneros en la medicina paliativa en España, fueron extendiendo e impregnando de "paliación" a los diferentes servicios de oncología médica.

La Oncología Médica fue reconocida en España en 1978 y en parte surge de la necesidad de cubrir aspectos asistenciales médicos, de los pacientes con cáncer, diferenciándose de los tratamientos quirúrgicos y radioterápicos ya consolidados y presentes en los hospitales desde hacía años.

La Oncología Médica, se define como una especialidad troncal de la Medicina para la que se requiere una formación básica y fundamental en Medicina Interna, y que capacita al especialista en la evaluación y manejo de los pacientes con cáncer. El Oncólogo Médico se especializa en la atención del enfermo con cáncer como un "todo". Su objetivo es el cuidado del enfermo desde el diagnóstico, incluyendo el tratamiento y el seguimiento, hasta la curación o la muerte.

Hoy en día no entenderíamos la oncología sin la figura de los comités de tumores y unidades funcionales, en los que se aborda de forma multidisciplinar los pacientes con cáncer. Dentro del marco de cooperación con otros especialistas en el diagnóstico y tratamiento del cáncer, el papel de los oncólogos médicos consiste en establecer un diagnóstico, realizar un estudio de extensión adecuado, plantear las opciones terapéuticas, consensuar y compartir las opciones terapéuticas con el paciente, así como prevenir, diagnosticar y tratar las complicaciones del cáncer y sus tratamientos. Además, el oncólogo debe tener buenas habilidades de comunicación para hacer partícipes a los pacientes y sus familias de las decisiones terapéuticas.

En España, como ocurre en otros países, los servicios de Oncología Médica, si el número de oncólogos lo permite, se organizan en equipos de expertos, que participan en unidades multidisciplinarias para intentar proporcionar la mejor atención a los pacientes.

Como hemos visto, los cuidados continuos, tal y como se expresa en las dos ediciones anteriores de este manual, los entendemos como una atención continua en el tiempo, evitando que se produzca una ruptura en los cuidados del paciente y teniendo en cuenta todas las facetas de la persona, incluyendo a los familiares.

Este concepto, históricamente nace a finales del siglo pasado, cuando la Sociedad Americana de Oncología (ASCO) pone de manifiesto la necesidad de que el Oncólogo Médico sea el responsable del cuidado de sus pacientes a lo largo del curso de la enfermedad. Coincidiendo en el tiempo, la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) pone en marcha una iniciativa "Palliative Care Workgroup" cuyo objetivo principal es establecer las bases para el cuidado integral del paciente oncológico.

Previamente a estas iniciativas, quisiera destacar una publicación realizada por Marie M Lauria en 1991 en la revista Cancer (presentado previamente en la American Cancer Society National Conference on Cancer and the Changing Healthcare System, en San Francisco, California en mayo de 1990) en el que plantea la necesidad de que los oncólogos presten atención no solo al conocimiento y tratamiento del cáncer como enfermedad, sino también a los cuidados de la persona enferma, haciendo hincapié en la continuidad de los mismos. Destaca la importancia de centrarse en el paciente enfermo y no solo en la enfermedad en sí misma y reconoce que a pesar de ser un concepto universalmente aceptado, los cuidados continuos en cáncer, son complejos y difíciles de proporcionar.

Se plantea una serie de preguntas que considera clave y que deberían ser analizadas y contestadas, antes de ofertar este tipo de atención, siempre que la continuidad de cuidados se considere "la marca" de calidad y excelencia de los cuidados oncológicos. Entre otras, destacaría: ¿Qué significa e implica cuidados continuos? ¿Cómo podemos proporcionarlos? ¿Quién tiene la responsabilidad de asegurarlos? ¿Quién pagará sus costes? ¿Cómo se medirán y evaluarán sus resultados?... Estas mismas preguntas, en un contexto diferente, son las que se plantea la guía ASCO de cuidados paliativos precoces 25 años después.

Identifica varios aspectos esenciales para ofrecer unos cuidados continuos de calidad: equidad en el acceso, planificación médica y psicosocial integral, atención centrada en el paciente y su familia, disponibilidad de recursos, coordinación de servicios, monitorización de resultados y responsabilidad ante el paciente y sus familiares.

Reflexiona sobre la importancia y necesidad de que los profesionales no ofrezcan algo que no exista, por el mero hecho de que haya un acuerdo universal sobre su conveniencia. Enfatiza que este hecho, no garantiza la disponibilidad de asistencia a todos los pacientes.

La SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica), que siempre había sido sensible a esta postura integradora, apoyándose en la propia definición de la especialidad en España, crea en el año 2000 el Grupo de Trabajo de Cuidados Paliativos, con el objetivo de analizar la asistencia al paciente paliativo en los Servicios y Unidades de Oncología Médica en España, recogiendo la estructura organizativa y los recursos destinados a los mismos.

En el año 2004, la Junta Directiva de la Sociedad, decide transformar dicho grupo de trabajo en la primera sección de la SEOM, que fue ratificada por la Asamblea General celebrada el 29 de mayo de 2004, constituyéndose la Sección SEOM de Cuidados Continuos (soporte y paliación). Los objetivos de la misma, era potenciar estos cuidados desde la propia Oncología, uniéndose a la corriente marcada por las Sociedades europea y americana, así como facilitar la formación de los oncólogos en cuidados de soporte y paliación. Fruto de su trabajo, fue la publicación en 2004 del Manual SEOM de Cuidados Continuos, que se actualizará en esta tercera edición y el Simposio de Cuidados Continuos que anualmente se celebra en Valencia, para los MIR de oncología.

La filosofía de los Cuidados Continuos, se basan en evitar una ruptura en el cuidado de los pacientes oncológicos. Como hemos visto cerca del 50% de los pacientes con cáncer, acaban falleciendo por su proceso neoplásico. La mayoría de estos pacientes requieren tratamiento sintomático y soporte multidisciplinar a lo largo de su enfermedad.

Los pacientes con cáncer y sus familias, atraviesan distintos momentos y etapas que precisan atención médica y de otros profesionales de la salud, como enfermeras, psicólogos, trabajadores sociales, etc. Clásicamente hemos dividido esas etapas en tratamiento sintomático, tratamiento de soporte y tratamiento paliativo, que incluía la denominada etapa al final de la vida.

Los pacientes que se beneficiaban de este tipo de atención, eran sobre todo los que estaban en estadios avanzados de la enfermedad y más concretamente los que habían dejado de responder al tratamiento antineoplásico. En España hay varias sociedades que compiten por el tratamiento y seguimiento de estos pacientes: SECPAL, SEOM, SEOR, SEMFYC, etc .

EVOLUCIÓN

El trabajo de Jennifer Temel, publicado en NEJM tras haber sido presentado en el congreso de ASCO, puso de manifiesto que en pacientes diagnosticados de cáncer no microcítico de pulmón metastásicos, cuando se compara la asociación temprana de cuidados paliativos junto con el tratamiento específico oncológico estándar frente al tratamiento oncológico estándar solo, hay un beneficio estadísticamente significativo en la mejoría de la calidad de vida y en supervivencia. Adicionalmente, los pacientes del grupo experimental (tratamiento oncológico + cuidados paliativos tempranos) tiene menos síntomas depresivos y los cuidados al final de la vida son menos agresivos.

En 2012, dado el impacto que dicho trabajo había supuesto en la práctica clínica, la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) publica la "provisional clinical opinión" (PCO) sobre el beneficio de la integración precoz de los cuidados paliativos con el tratamiento oncológico estándar y su impacto en supervivencia y calidad de vida.

La guía de ASCO sobre la integración de los cuidados paliativos con los tratamientos oncológicos, publicada en 2017, recomienda que los pacientes hospitalizados y ambulatorios con cáncer avanzado deberían recibir tratamiento sintomático - paliativo precozmente en el curso de su enfermedad, junto con el tratamiento activo oncológico estándar. La derivación de pacientes a equipos de cuidados paliativos interdisciplinarios es una oportunidad para ofrecer una atención óptima, que en algunos casos podría complementar los programas ya existentes de cuidados continuos desde los Servicios de Oncología.

Esta guía utiliza la definición de cuidados paliativos del National Consensus Project: "Cuidados paliativos significa atención centrada en el paciente y la familia que optimiza la calidad de vida al anticipar, prevenir y tratar el sufrimiento. Los cuidados paliativos continuos, a lo largo de todo el proceso de la enfermedad, implica abordar las necesidades físicas, intelectuales, emocionales, sociales y espirituales, así como facilitar la autonomía del paciente, el acceso a la información y capacidad de elección".

Metodológicamente, plantean 6 preguntas que intentan contestar tras realizar una revisión bibliográfica de la evidencia hasta 2016. Localizan 9 trabajos aleatorizados controlados fase III, dos publicaciones de otro trabajo amplio "cuasi experimental" y 5 publicaciones secundarias basadas en trabajos previamente publicados.

1.- ¿Qué forma es más eficaz para atender a los pacientes sintomáticos con cáncer avanzado?

La evidencia científica apoya la integración interdisciplinar de los servicios de cuidados paliativos al tratamiento oncológico estándar de los pacientes con cáncer avanzado. Hay evidencia robusta de que los cuidados paliativos tempranos, mejoran la calidad de vida, reduce la depresión y mejora la satisfacción de los pacientes y familiares (cuidadores). Además, disminuye el uso de quimioterapia al final de la vida en los pacientes con cáncer de pulmón y aumenta la supervivencia.

2.- ¿Qué modelo de atención paliativa es más adecuado? ¿Quien debería proporcionarlos?

Aunque los modelos de atención en cuidados paliativos son variados, los expertos consideran que deben ser proporcionados por un equipo multidisciplinar que este disponible, tanto para pacientes externos como ingresados. La mayoría de equipos, actúan de forma integrada dentro de los servicios de oncología. Consideran que es posible que se alcancen los mismos beneficios, si son los especialistas en oncología quienes proporcionan estos cuidados, pero sería imprescindible utilizar la misma metodología que la de los ensayos clínicos que han demostrado dicho beneficio.

3.- ¿Cómo se contextualizan los cuidados paliativos en oncología?

Los cuidados paliativos en oncología son clave, para mejorar la calidad de vida y conocer las necesidades de los pacientes y sus familiares y poder ayudarles a tomar decisiones sobre su enfermedad. La información proporcionada debe ser variable en el tiempo y adaptarse a las necesidades de cada momento.

4.- ¿Cómo pueden los servicios de cuidados paliativos relacionarse en la práctica con otros servicios de apoyo existentes o emergentes (incluyendo equipos de enfermeras, atención primaria y domiciliaria, oncogeriatría, psicooncología y unidades del dolor)?

Recomiendan utilizar todos aquellos recursos emergentes que puedan complementar los que disponga el programa asistencial. Los profesionales que mas frecuentemente participan en la provisión de servicios y cuidados, son enfermería. Alerta sobre la limitación del beneficio en algunos estudios, realizados por ellas, por falta de cumplimiento de los pacientes y el porcentaje elevado de retirada temprana en otros.

5.- ¿Qué actividades e intervenciones son útiles para los cuidadores y familiares?

El tratamiento paliativo precoz, puede mejorar emocional y psicológicamente a los cuidadores y/o familiares, disminuyendo los niveles de estrés, depresión, carga de trabajo como cuidador y las alteraciones psicológicas. Algunas acciones dirigidas hacia ellos que pueden ser beneficiosas, entre otras mencionan apoyo de enfermería y trabajadores sociales, programas de apoyo telefónico, enseñanza de cuidados, consultas telefónicas, etc.

6.- ¿Qué pacientes deben derivarse a servicios de cuidados paliativos y en que momento de su enfermedad? ¿Hay situaciones o signos de alarma que nos ayuden a identificar pacientes que requieran ser remitidos a cuidados paliativos especializados?

Los expertos consideran que los pacientes sintomáticos con cáncer avanzado deben acceder de forma temprana a los cuidados paliativos y que los oncólogos y todos los profesionales que trabajan con enfermos graves deberían tener conocimientos básicos y competencias en cuidados paliativos. Sería deseable preguntar a los pacientes de forma reglada, sobre aspectos que pudieran detectar necesidades no resueltas para remitirlos a los servicios y unidades especializadas de cuidados paliativos.

El concepto de continuidad asistencial de los cuidados sintomáticos y paliativos sumados a la necesidad de que se adelanten en el tiempo, concomitantemente con el tratamiento oncológico específico, ha provocado un aumento de interés por la puesta en marcha de unidades coordinadas de cuidados (continuos – paliativos – simultáneos) que se encarguen de ofrecer las mejores opciones terapéuticas desde el momento del diagnóstico de la enfermedad neoplásica avanzada metastásica.

ESTADO ACTUAL

La situación actual de los cuidados continuos oncológicos en España, esta rodeada de incertidumbres, destacando la falta de datos actualizados, tanto de estructura organizativa, como de recursos humanos. Las previsiones epidemiológicas, no hacen más que indicar el incremento de la incidencia y mortalidad por cáncer en los próximos años. Si unimos esta situación con la dificultad de crecimiento de la oncología en España (situación más marcada en los últimos años por la crisis económica) y la mayor atracción del oncólogo por otros aspectos de la especialidad, centrados en el conocimiento biológico del cáncer y la implementación de novedades diagnóstico terapéuticas, nos encontraremos en un escenario difícil para desarrollar y proporcionar el tratamiento sintomático – paliativo por parte de los oncólogos.

Los últimos datos disponibles sobre cuidados continuos en España, fueron publicados en 2006, en el Libro Blanco de la Oncología Médica, tras realizar una encuesta a todas las Unidades y Servicios, que figuraban en el directorio SEOM. Se enviaron 104 encuestas y contestaron 58 centros (55%), considerando los autores, que constituían una muestra representativa a nivel estatal.

Entre los resultados obtenidos, destacar que el 52% de los centros que contestaron la encuesta (32/58) no disponían de UCP hospitalaria de forma diferenciada, mientras que 26 centros si que tenían, dependiendo de Oncología Médica en 11 de ellas (19%) y 15 eran independientes (26%). Respecto a la existencia de programas de atención domiciliaria al paciente oncológico avanzado, el 19% no disponían y un 81% tienen algún tipo de atención, siendo estos muy variados: ESAD, AECC, Oncología, PADES, hospitalización domiciliaria, etc.

Indicar que todas las unidades de oncología asumían los cuidados continuos como una práctica habitual, con un seguimiento hasta la fase final en el 94% de los casos; realizando ingresos de pacientes en situación muy avanzada en las camas asignadas a oncología.

Como hemos comentados, la actividad asistencial en los Servicios y Unidades de Oncología Médica está sobrecargada, tal y como se refleja en el Informe SEOM "Las funciones y cargas de trabajo de los oncólogos médicos". Sin embargo, llama la atención que en este mismo informe, no hay ningún apartado específico que haga mención al tiempo que precisa dedicar el oncólogo a los cuidados continuos - paliativos de sus pacientes. Tampoco se cuantifica el tiempo invertido en la participación del oncólogo en el equipo multidisciplinar de cuidados paliativos, ya sea durante la fase tardía (post-progresión) y final de la vida, como en la aplicación de los cuidados paliativos precoces, cuyo impacto en la supervivencia nadie pone en duda desde los trabajos de Temel J et al. (2010)

El informe "Plan de futuro de la Oncología Médica", publicado en julio 2015 por SEOM, analiza de forma pormenorizada las necesidades futuras para afrontar una asistencia oncológica de calidad en los diferentes Servicios hospitalarios: menciona la supra-especialización de los oncólogos y la atención multidisciplinar; la adquisición de nuevas competencias sobre inmunoterapia, biomarcadores y medicina personalizada; la explotación de datos de la historia clínica electrónica; la mayor coordinación entre profesionales de atención especializada y atención primaria para el seguimiento del paciente; la definición de indicadores de calidad, etc. Lamentablemente no hay ninguna referencia a las necesidades de atención paliativa, ni a los cuidados continuos, independientemente del tipo de organización que los suministre.

El informe "RECALOM", sobre recursos y calidad en oncología médica, realizado por la SEOM en colaboración con el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, analiza la situación de la asistencia en las unidades y servicios de Oncología Médica en España, utilizando la base de datos de altas hospitalarias y los resultados de una encuesta dirigida a los responsables de las unidades asistenciales de Oncología Médica, sobre los recursos, actividad y calidad asistencial. Entre otros datos, y en relación con los cuidados continuos / paliativos, resaltar:

1.- Existe variabilidad en todos los indicadores de estructura (camas dedicadas, número de oncólogos médicos, asignación de la unidad de cuidados paliativos, etc.) y procesos (apoyo a los hospitales locales, dedicación específica a planta, etc.) en los SOM (Servicios de Oncología Médica) que pueden obedecer a diferentes modelos organizativos y de gestión.

2.- Se han encontrado variaciones importantes en indicadores relevantes (frecuentación, tasa bruta y ajustada de mortalidad, estancia media ajustada, reingresos) cuando se comparan entre Comunidades Autónomas. Pueden existir múltiples explicaciones a estos hallazgos, como el hecho de no incluir a los servicios quirúrgicos y que haya diferencias en la estructura de cuidados paliativos y en el patrón del lugar de fallecimiento, ya sea en el hospital o en el domicilio y centros sociosanitarios.

3.- El 89% de los casos el hospital disponía de Unidad del Dolor.

4.- El 49% de los hospitales que contestaron la encuesta disponía de una unidad de cuidados paliativos de agudos (UCP), que generalmente no estaba adscrita al servicio de OM. El promedio de camas de UCP es de 10.

La definición de Unidad Hospitalaria de cuidados paliativos de agudos en el Hospital: Organización de profesionales sanitarios, que ofrece atención multidisciplinaria de cuidados paliativos mediante diferentes modalidades de asistencia que incluyen necesariamente la hospitalización en camas específicas, y que cumple unos requisitos funcionales, estructurales y organizativos, que garantizan las condiciones adecuadas de calidad, seguridad y eficiencia, para realizar esta actividad (Unidad de Cuidados Paliativos. Estándares y recomendaciones).

5.- El 52% de las unidades que contestaron a la pregunta, disponían de oncólogo dedicado a la actividad de planta.

Leyendo entre líneas todos estos aspectos, denotan una falta de interés de los oncólogos médicos a los cuidados continuos, ya que solo la mitad de los hospitales dedicaban oncólogos al "pase de planta" (paciente ingresado) y el 50% de los servicios que contestaron la encuesta, reconocían que había una unidad de cuidados paliativos de agudos, que no estaba adscrita al servicio de oncología.

Los propios autores indican que la variabilidad de una serie de indicadores, como mortalidad y estancia media, entre los hospitales participantes, podrían explicarse por las diferencias estructurales en la organización de los cuidados paliativos y el lugar de fallecimiento de los pacientes: en el hospital o en el domicilio y/o en centros sociosanitarios de apoyo o concertados.

Si analizamos los datos de solicitudes de reconocimiento por ESMO de centros de excelencia en cuidados continuos desde su creación en 2003 hasta la actualidad, (ESMO designated centres of integrated oncology and palliative care coordination program), ponen de manifiesto el escaso interés que han demostrado los centros españoles. Actualmente están reconocidos 14 hospitales, destacando que en los últimos 5 años, solo se ha acreditado uno.

Por último, quisiera poner de manifiesto los resultados del informe "EAPC Atlas of Palliative Care in Europe 2019", en el que ha colaborado la SECPAL y varios investigadores españoles. Este trabajo analiza los recursos en cuidados paliativos de los países europeos y a diferencia del publicado anteriormente en el que ocupábamos el 7º puesto sobre 27 países, en el último publicado, España sale muy malparada, al haber retrocedido hasta el puesto 31 del ranking sobre un total de 51 países europeos analizados y revela que 80.000 personas mueren cada año sin posibilidad de acceder a cuidados paliativos. España, en este informe se encuentra al mismo nivel que Georgia o Moldavia en cuanto a servicios y recursos específicos de paliativos por habitante.

El Atlas no sólo registra el estancamiento –y retroceso en algunas variables– de los cuidados paliativos en España en los últimos ocho años, con 0,6 servicios especializados por cada 100.000 habitantes, muy alejados de los 2 puntos que recomiendan los organismos internacionales, sino también "una preocupante falta de equidad entre las comunidades autónomas y entre el medio rural y el urbano".

Esta situación de deterioro y pérdida de interés por los cuidados continuos, no es exclusiva de España. En un artículo reciente, la AIOM (Asociación Italiana Oncología Médica) publica los resultados de una encuesta a sus asociados sobre la implantación de los cuidados simultáneos (integración temprana cuidados soporte y sintomáticos) al paciente con cáncer avanzado en Italia.

Esta encuesta pretende recoger datos sobre la práctica clínica y aptitudes de los oncólogos italianos en relación con la aplicación del tratamiento paliativo precoz en los pacientes con cáncer avanzado y analizar las potenciales barreras, en ocasiones debidas a los propios oncólogos, para la provisión óptima de estos cuidados.

La encuesta se realizó entre marzo y julio de 2013. Contestaron un 40% de encuestados (449/1119). Destacar entre otros aspectos:

El 69% estaba totalmente de acuerdo en que los Servicios de Oncología fueran los que ofreciesen los cuidados simultáneos.

El 86% considera que la integración de los cuidados paliativos y los tratamientos oncológicos precozmente en los pacientes diagnosticados de cáncer avanzado, es útil para ofrecer un tratamiento coordinado a dichos pacientes. El modelo que creen que es más efectivo, sería el definido por Bruera como tipo "C": La Unidad de Oncología Médica se centra en la evaluación y el tratamiento del cáncer y colabora con el equipo de cuidados paliativos, que proporciona el control de los síntomas y participa en los comités de tumores multidisciplinares.

Solo el 34% de las respuestas indican que este modelo de cooperación estuviera disponible en el momento de realizarla. La mayor dificultad para poder aplicar este modelo, es la carencia de unidades de cuidados paliativos en los hospitales italianos.

Probablemente esta situación explicaría que el 36% de los oncólogos, se definan como una especialidad global, que atiende desde la prevención hasta la muerte y que la mayoría de oncólogos atiendan "de facto" la enfermedad terminal. Indican que hay diferencias geográficas en las respuestas entre los servicios del norte y sur de Italia, donde las unidades de paliativos son más escasas. También hay diferencias sobre la definición de la especialidad entre las distintas franjas de edad y donde los especialistas más jóvenes son más proclives a la integración temprana de los cuidados sintomáticos-paliativos.

El sesenta y tres por ciento de los oncólogos creía que debería haber una integración a nivel departamental bien estructurada entre las Unidades de Oncología y las Unidades de Cuidados Paliativos, mientras que el 34% pensaba que la cooperación podría garantizarse mediante reuniones periódicas y discusión de casos en comités multidisciplinares.

Los autores recomiendan que se debería hacer un esfuerzo por parte de ambas especialidades para modificar la percepción de los cuidados paliativos como sinónimo de atención a la enfermedad terminal.

CONCLUSIONES

Los cuidados continuos al paciente con cáncer deberían estar entre las prioridades de los Servicios de Oncología. Unos cuidados de calidad, marcan la diferencia en la percepción de excelencia del servicio y la satisfacción del paciente y sus familiares.

La atención médica del paciente oncológico debe realizarse en el marco de un equipo multidisciplinar, que se encargue de coordinar la acción diagnóstica y terapéutica a lo largo de la evolución de la enfermedad y donde el papel del oncólogo como director del plan terapéutico debe prevalecer.

La evidencia del beneficio de la integración precoz de los cuidados paliativos y el tratamiento oncológico en la evolución de los pacientes con cáncer, ha hecho que haya un incremento de interés por parte de los oncólogos en su desarrollo, sin embargo "pasar del por qué al cómo", requiere un esfuerzo organizativo y cultural de los Servicios de Oncología, para que estos cuidados sean proporcionados por el equipo que trata al paciente en cada momento.

La presencia de varios factores, como la sobrecarga de las consultas y la limitación temporal de las mismas, hace imposible que podamos dedicar el tiempo necesario a los pacientes y sus familiares en el día a día, a lo largo de la enfermedad. Es necesario incluir en el equipo multidisciplinar a otros profesionales capacitados y colaborar con ellos, para poder realizar de forma adecuada estos cuidados sintomáticos continuos.

En España, los cuidados paliativos han sufrido una merma en los últimos años y los cuidados continuos no están suficientemente instaurados en los Servicios de Oncología, porque requieren personal, tiempo y una organización destinada a su desarrollo. El papel de la Sección de Cuidados Continuos de la SEOM es clave para poder clarificar el modelo organizativo y asistencial que conviene a los pacientes con cáncer en España.

BIBLIOGRAFIA

1. Manual SEOM de Cuidados Continuos 2ª edición. Accesible online: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/MANUAL_SEOM_CUIDADOS_CONTINUOS_Segunda_edicion.pdf
2. Multinational Association of Supportive Care in Cancer. MASCC strategic plan, 2007. www.mascc.org
3. Libro blanco sobre normas de calidad y estándares de cuidados paliativos de la Sociedad Europea de Cuidados Paliativos. Monografías SECPAL 2012
4. Stjersnward, J. Teoh N. Current status of the global cancer control program of the World Health Organization. *Journal of Pain and Symptom Management*. 1993; 8(6):340
5. World Health Organization. Cancer pain relief and palliative care. Ginebra:WHO,1994. Technical Report Series: 804.
6. Estrategia en cuidados paliativos del Sistema Nacional de Salud: Ministerio de Sanidad y Consumo 2007. Madrid
7. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Política Social 2010. Madrid
8. Sepulveda C, Marlin A, Yoshida T, Ulrich A. Palliative Care: the World Health Organization's global perspective. *World Health Organization. J pain Symptom Manage* 2002; 24 (2): 91-6.
9. Cancer care during the last phase of life. *J Clin Oncol*. 1998;16:1986-96.
10. Cherny N, Catane R, Schrijvers D, et al. European Society for medical oncology (ESMO) program for the integration of oncology and palliative care: a 5-year review of the designated centers' incentive program. *Ann Oncol*. 2010; 21: 362-9.
11. Lauria MM. Continuity of cancer care. *Cancer* 1991 Mar 15;67(6 Suppl)1759-66
12. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 363(8):733-42, 2010
13. Smith TJ, Temin S, Alesi ER, et al: American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: The integration of palliative care into standard oncology care. *J Clin Oncol* 30:880-7, 2012
14. Ferrell BR, Temel JS, Temin S, Alesi ER, Balboni TA, Basch EM, Finn JI, Paice JA, Peppercorn JM, Phillips T, Stovall ES, Zimmermann C, and Smith TJ. Integration of Palliative Care Into Standard Oncology Care: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update . *J Clin Oncol* 35:96-112, 2016
15. Bruera E, Hui D. Integrating supportive and palliative care in the trajectory of cancer: establishing goals and models of care. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 4013-17.
16. Camps C, Carulla J; Valentin V. Los cuidados continuos (terapia de soporte y cuidados paliativos). En Libro Blanco de la Oncología Médica en España. Pg 337-354; 2007
17. Accesible online en: <https://seom.org/publicaciones/generales/2272-libro-blanco-de-la-oncologia-medica-en-espana#vpeqTbxAcXdt6J.03>
18. Informes SEOM accesibles online <https://seom.org/publicaciones/generales#rP6v7x6lokvkQGYo.03>
19. "Las funciones y las cargas de trabajo en los oncólogos médicos" (2012)
"Primer Plan de Futuro de la Oncología Médica" (2015)
"Informe RECALOM: Recursos y Calidad en Oncología" (2015)
20. Palliative care in the European Union. Policy Department. Economic and Scientific Policy. European Parliament. Mayo, 2008
21. Arias-Casais N, Garralda E, Rhee JY, Lima L de, Pons JJ, Clark D, Hasselaar J, Ling J, Mosoiu D, Centeno C. EAPC Atlas of Palliative Care in Europe 2019. Vilvoorde: EAPC Press; 2019. Consult or download at: <http://hdl.handle.net/10171/56787>
22. Vittorina Zagonel, Riccardo Torta, Vittorio Franciosi et al Early Integration of Palliative Care in Oncology Practice: Results of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM) Survey. *Journal of Cancer* 2016,7(14):1968-1978 doi: 10.7150/jca.14634

CONCEPTO DE CALIDAD DE VIDA. MÉTODOS EVALUATIVOS Y ESCALAS DE VALORACIÓN

Isabel Ruiz Martín.

Sección de Oncología Médica. Complejo Asistencial Universitario de Palencia.

César A. Rodríguez Sánchez.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL.

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, lo que ha hecho crecer notablemente el interés por los "resultados percibidos por el paciente" (Patient Reported Outcomes, PRO), en referencia a los resultados de salud notificados directamente por el paciente (o su cuidador), sin el filtro de un profesional sanitario o cualquier otro mediador¹.

La información que proporcionan los PRO 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 ha demostrado mejorar significativamente la satisfacción del paciente y su comunicación con el médico, facilitando la toma de decisiones compartidas². Algunos estudios han relacionado el uso de los PRO con un incremento de la supervivencia global^{3,4}, así como con una mejor gestión de los recursos sanitarios.

Dentro de los ensayos clínicos, la cuantificación de la experiencia del paciente ha cobrado también especial relevancia y cada vez con más frecuencia los PRO son incorporados en el diseño de los estudios, 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 PRO 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"⁵. 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 adversidades⁶. 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:

- 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 a través de los PRO 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 enfermedad⁷, y a evaluar la efectividad de las intervenciones llevadas a cabo y sus efectos secundarios, 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 antitumorales⁸, complementando los datos de eficacia y seguridad evaluados habitualmente. Además, diferentes estudios sugieren que la CVRS puede tener un valor pronóstico en diferentes tipos de tumores^{5,9}, 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"), 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, 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.

La incorporación de los PRO en la práctica clínica habitual se ve limitada por diferentes factores, como, por ejemplo, los problemas técnicos con el acceso y utilización de los instrumentos de medida, la ausencia de métodos estandarizados específicos o la dificultad para interpretar los resultados, minimizando su redundancia con la historia clínica y el tiempo dedicado. La monitorización de resultados a través de dispositivos electrónicos (ePRO)¹⁰, el diseño de herramientas de medición adecuadas al objetivo, el entrenamiento de los profesionales sanitarios y la elaboración de instrucciones comprensibles para los pacientes¹¹, puede facilitar la implementación de PRO en el manejo diario del paciente oncológico.

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)¹.

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

Los **instrumentos genéricos** pueden ser aplicados tanto a pacientes con una amplia variedad de enfermedades, como a individuos de la población general, mayoritariamente sana, dado que suelen incluir un amplio espectro de dimensiones de la CVRS. Sin embargo, no permiten detectar adecuadamente los cambios en poblaciones específicas. 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) **Medidas de utilidad o preferencia** (por ejemplo, EuroQoL-5D), basadas 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 diseñados para 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 castellano¹². 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 autocompletarse en menos de 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 castellano¹³.

- **EuroQoL-5D (EQ-5D).**

Se trata de una medida genérica, simple, cuyo diseño permite su uso como autocuestionario, 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 estados de salud hipotéticos sobre una escala visual analógica igual a la anterior. Ha mostrado su validez y fiabilidad como medida de salud, pero su versión original presentaba algunas limitaciones, como el efecto techo y el escaso poder discriminatorio, por lo que se desarrolló la versión EuroQoL-5D-5L, validada en población española¹⁴. Es el único instrumento adaptado al castellano 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) (Anexo 1).

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) (Anexo 2).**

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, FAAC 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 la evaluación de CVRS de 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.

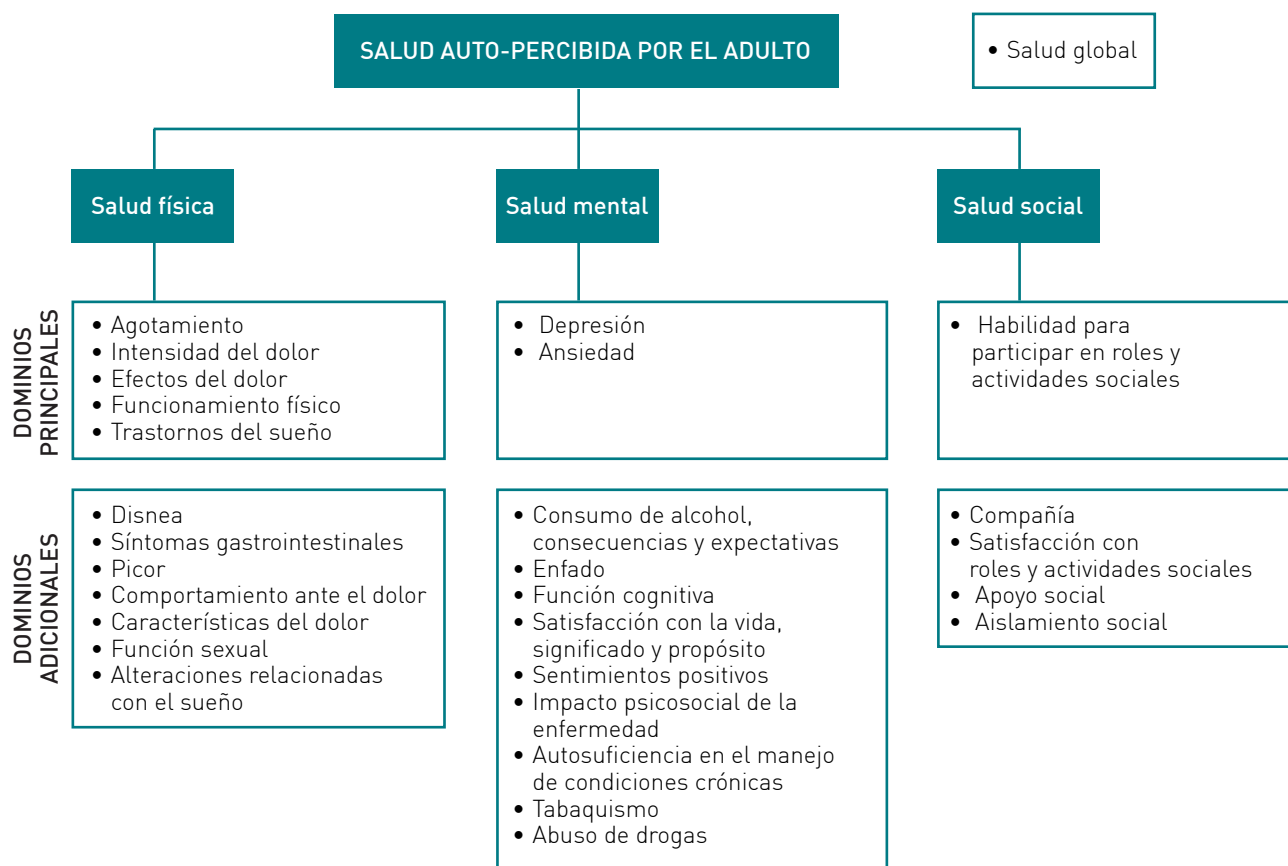
	Población	Dimensiones CVRS	Formato	Comentarios
CUESTIONARIOS DE CV GENÉRICOS				
SF-36	General	Física, emocional, funcional, social y salud general	36 ítems Likert/dicotómicos	Uso generalizado Validado en castellano Puntuaciones altas = mejor CV
NHP	General	Física, emocional, social y repercusión vital	45 ítems	Incluye evaluación de función sexual Validado en castellano Puntuaciones altas = peor CV
EQ-5D-5L	General	Física, emocional, funcional, salud general y valoración de estados de salud	5 dominios, 5 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; EQ-5D-5L: EuroQoL-5D-5L; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy Scale, General; RSCL: Rotterdam Symptom Checklist; CARES: Cancer Rehabilitation Evaluation System.

En los últimos años, con el fin de facilitar la utilización de los instrumentos que evalúan la CVRS, se ha diseñado un sistema de **cuestionarios adaptativos informatizados** (computer adaptive tests, CAT). 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) desarrolló un nuevo modelo conceptual para medir las diferentes dimensiones de la CVRS, el **sistema de información de resultados percibidos por el paciente** (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System, PROMIS), un sistema de evaluación estandarizado que utiliza terminología y métrica común de los síntomas y del funcionamiento humano, lo que posibilita la comparación entre dominios, entre enfermedades crónicas y con la población general¹⁵. Sus principales ventajas respecto a los instrumentos genéricos son su adaptabilidad y su mayor precisión, permitiendo al mismo tiempo realizar comparaciones e interpretaciones universales. El sistema de medida PROMIS define 3 grandes áreas de salud (física, mental y social), que engloban diferentes dominios (dolor, fatiga, trastornos emocionales, funcionamiento físico y participación en roles sociales), representados por bancos de ítems sobre áreas específicas, a partir de los cuales se obtienen un perfil de salud y una evaluación global estandarizada (Figura 1). Estos dominios e ítems se han desarrollado tanto para adultos como para niños y cuentan con versiones en español.

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



La gran variedad de instrumentos PRO existentes en la actualidad dificulta la selección de la herramienta más adecuada para un uso o una población específica. Para facilitar esta tarea, se han creado bases de datos de instrumentos, entre las que destaca PROQOLID, centrada en los instrumentos de investigación para evaluación de resultados clínicos, con un contenido elevado de instrumentos PRO, especialmente de aquellos que miden la CVRS, o BiblioPRO, una biblioteca virtual de cuestionarios PRO validados en español, que recopila y ofrece acceso gratuito a estos cuestionarios, además de evaluar su validez y divulgar los resultados de la investigación en este ámbito.

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.

En la evaluación de la CVRS juega un papel fundamental la utilización de instrumentos PRO, que permiten incorporar las percepciones del paciente acerca de su propia salud y situación. Su aplicación puede ser útil 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, como complemento a las evaluaciones de eficacia que se realizan mediante parámetros radiológicos y datos de supervivencia.

Existen diferentes instrumentos PRO 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. Las bases de datos de instrumentos PRO pueden facilitar la selección de la herramienta en cada situación, permitiendo conocer mejor la perspectiva del paciente sobre su estado de salud. Su aplicación en la práctica clínica, su incorporación a los protocolos de ensayos clínicos y su adaptación a nuestro entorno constituyen puntos importantes a tener en cuenta a la hora de mejorar la atención sanitaria.

CUADRO RESUMEN.

- La CVRS es un concepto subjetivo y multidimensional, definido 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.
- La incorporación de los PRO a la práctica clínica habitual y a los ensayos clínicos, permite incorporar las percepciones del paciente acerca de su propia salud y situación, complementando la visión que ofrecen los datos de eficacia y seguridad analizados de forma aislada.
- En la medida de la CVRS generalmente se utilizan cuestionarios validados, que deben cumplir unas características psicométricas adecuadas: validez, fiabilidad y sensibilidad al cambio.
- Existe una amplia variedad de instrumentos PRO destinados a medir la CVRS, diferenciándose dos tipos: genéricos o específicos para una enfermedad particular.
- Entre los instrumentos específicos para medir la CVRS en el paciente oncológico destacan el cuestionario EORTC QLQ-C30 y el FACT-G, ambos validados en la población española.
- Actualmente existen bases de datos de instrumentos PRO que facilitan la selección de la herramienta más adecuada para cada uso o situación, y entre las que destacan BiblioPRO y PROQOLID.

BIBLIOGRAFÍA

1. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration 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>.
2. Kotronoulas G, Kearney N, Maguire R, Harrow A, Di Domenico DD, Croy S, et al. What is the value of the routine use of patient-reported outcome measures toward improvement of patient outcomes, processes of care, and health service outcomes in cancer care? A systematic review of controlled trials. *J Clin Oncol* 2014;32: 1480-1501.
3. Denis F, Lethrosne C, Pourel N, Molinier O, Pointreau Y, Domont J, et al. Randomized trial comparing a web-mediated follow-up with routine surveillance in lung cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109: 1-8.
4. Basch E, Deal AM, Dueck AC, Scher HI, Kris MG, Hudis C, et al. Overall survival results of a trial assessing patient-reported outcomes for symptom monitoring during routine cancer treatment. *JAMA* 2017; 318: 197-198.
5. Cella DF. Measuring quality of life in palliative care. *Semin Oncol* 1995; 22: 73-81.
6. Testa MA, Simonson DC. Assessment of quality-of-life outcomes. *N Engl J Med* 1996; 334: 835-840.
7. Fiteni F, Cuenant A, Favier M, Cousin C, Houede N. Clinical relevance of routine monitoring of patient-reported outcomes Versus clinician-reported outcomes in Oncology. *In Vivo* 2019; 33: 17-21.
8. Basch E, Abernethy AP, Mullins CD, Reeve BB, Smith ML, Coons SJ, et al. Recommendations for incorporating patient-reported outcomes into clinical comparative effectiveness research in adult Oncology. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4249-55.
9. Quinten C, Martinelli F, Coens C, Sprangers MA, Ringash J, Gotay C, et al. A global analysis of multiracial data investigating quality of life and symptoms as prognostic factors for survival in different tumor sites. *Cancer* 2014; 120: 302-11.
10. Schwartzberg L. Electronic patient-reported outcomes: the time is ripe for integration into patient care and clinical research. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2016; 35: e89-96.
11. Yang LY, Manhas DS, Howard AF, Olson RA. Patient-reported outcome use in oncology: a systematic review of the impact on patient-clinician communication. *Support Care Cancer* 2018; 26: 41-60.
12. Vilagut G, Ferrer M, Majmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana JM, 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.
13. Alonso J, Prieto L, Antó JM. The Spanish version of the Nottingham Health Profile: a review of adaptation and instrument characteristics. *Qual Life Res* 1994; 3: 385-393.
14. Hernandez G, Garin O, Pardo Y, Vilagut G, Pont Á, Suárez M, et al. Validity of the EQ-5D-5L and reference norms for the Spanish population. *Qual Life Res* 2018; 27: 2337-48.
15. Cook KF, Jensen SE, Schalet BD, Beaumont JL, Amtmann D, Czajkowski S, et al. PROMIS measures of pain, fatigue, negative affect, physical function, and social function demonstrated clinical validity across a range of chronic conditions. *J Clin Epidemiol* 2016; 73: 89-102.

Anexo 2. Cuestionario FACT-G (4ª versión).

Marque un solo número por línea para indicar la respuesta que corresponde a los últimos 7 días.

ESTADO FÍSICO GENERAL DE SALUD		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
GP1	Me falta energía	0	1	2	3	4
GP2	Tengo náuseas	0	1	2	3	4
GP3	Debido a mi estado físico, tengo dificultad para atender a las necesidades de mi familia	0	1	2	3	4
GP4	Tengo dolor	0	1	2	3	4
GP5	Me molestan los efectos secundarios del tratamiento	0	1	2	3	4
GP6	Me siento enfermo (a)	0	1	2	3	4
GP7	Tengo que pasar tiempo acostado (a)	0	1	2	3	4

AMBIENTE FAMILIAR Y SOCIAL		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
GS1	Me siento cercano(a) a mis amistades	0	1	2	3	4
GS2	Recibo apoyo emocional por parte de mi familia	0	1	2	3	4
GS3	Recibo apoyo por parte de mis amistades	0	1	2	3	4
GS4	Mi familia ha aceptado mi enfermedad	0	1	2	3	4
GS5	Estoy satisfecho(a) con la manera en que se comunica mi familia acerca de mi enfermedad	0	1	2	3	4
GS6	Me siento cercano(a) a mi pareja (o a la persona que es mi principal fuente de apoyo)	0	1	2	3	4
Q1	Sin importar su nivel actual de actividad sexual, conteste a la siguiente pregunta. Si prefiere no contestarla, marque esta casilla y continúe con la siguiente sección.					
GS7	Estoy satisfecho(a) con mi vida sexual	0	1	2	3	4

Marque un solo número por línea para indicar la respuesta que corresponde a los últimos 7 días.

ESTADO EMOCIONAL		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
GE1	Me siento triste	0	1	2	3	4
GE2	Estoy satisfecho(a) de cómo me estoy enfrentando a mi enfermedad	0	1	2	3	4
GE3	Estoy perdiendo las esperanzas en la lucha contra mi enfermedad	0	1	2	3	4
GE4	Me siento nervioso(a)	0	1	2	3	4
GE5	Me preocupa morir	0	1	2	3	4
GE6	Me preocupa que mi enfermedad empeore	0	1	2	3	4

CAPACIDAD DE FUNCIONAMIENTO PERSONAL		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
GF1	Puedo trabajar (incluya el trabajo del hogar)	0	1	2	3	4
GF2	Mi trabajo me satisface (incluya el trabajo del hogar)	0	1	2	3	4
GF3	Puedo disfrutar de la vida	0	1	2	3	4
GF4	He aceptado mi enfermedad	0	1	2	3	4
GF5	Duermo bien	0	1	2	3	4
GF6	Disfruto con mis pasatiempos de siempre	0	1	2	3	4
GF7	Estoy satisfecho(a) con mi calidad de vida actual ..	0	1	2	3	4

DOCENCIA EN CUIDADOS CONTINUOS

Carlos Camps Herrero.

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Valencia.

Ihsan Shaheen.

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Valencia.

Cristina Caballero Díaz.

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Valencia.

Vega Iranzo González-Cruz.

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Valencia.

El cáncer es un problema sanitario de primera magnitud debido a su elevada incidencia y mortalidad. En los últimos 20 años, el número de pacientes ha crecido de manera constante en España, debido al aumento de la población, a la mejora en las técnicas de detección y al aumento de la esperanza de vida¹. Estas cifras desvelan los importantes retos que afronta la Oncología del futuro como: mejorar la prevención, el diagnóstico precoz, garantizar el acceso a tratamientos, la medicina personalizada y de precisión, o el adecuado soporte para pacientes y familiares en el final de la vida. Por todo ello, la formación adecuada de los oncólogos continúa siendo una prioridad².

La Oncología es una especialidad profunda y extensa, basada en la Medicina Interna, en la que se integran numerosos aspectos, y que requiere interacción continua con el resto de especialidades. Es imprescindible realizar una atención integral de los pacientes, y teniendo en cuenta que la mayoría de los síntomas están relacionados con el estadio tumoral y que van aumentando conforme avanza la enfermedad, es fundamental realizar un adecuado control sintomático en todo momento.

Los tratamientos curativos y sintomáticos no son excluyentes entre sí, sino que forman parte del todo que supone la atención integral de los pacientes oncológicos. A pesar de la importancia que los cuidados paliativos han ido adquiriendo en la práctica asistencial, los planes de estudio siguen centrados en la curación y se explica poco el control sintomático, la comunicación con el paciente o el proceso de la muerte.

La docencia y formación en cuidados continuos es un proceso constante y diferenciado; y para su correcta planificación debe estar estructurado en diferentes niveles de exigencia: un primer **nivel, básico o de impregnación**, adecuado para la enseñanza en pregrado con conocimientos fundamentales en cuidados paliativos exigibles a cualquier médico; un segundo **nivel, intermedio o postgrado**, que cubriría los aspectos asistenciales para el cuidado adecuado de enfermos oncológicos a lo largo de la evolución de su enfermedad, competencias adquiridas durante el programa de Formación Sanitaria Especializada para Oncólogos Médicos y Radioterápicos; y por último, un **nivel superior**, mediante programas de formación continuada que abarcaría los conocimientos necesarios para lograr una asistencia clínica especializada, gestión específica e investigación en cuidados paliativos.

A continuación, por nivel de exigencia en formación desarrollaremos la situación actual y los retos y recomendaciones de futuro para la docencia en cuidados continuos.

FORMACIÓN BÁSICA

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 atiende en primera instancia al 90% de estos pacientes y se ve involucrado en la atención continuada y paliación en el 50% de los pacientes oncológicos. 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.

En 1981, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la International Against Cancer (UICC) señalaron, por primera vez, la importancia que la formación oncológica de pregrado tiene en la lucha contra el cáncer. Las recomendaciones más destacadas de ese encuentro fueron:

1. El propósito de la educación de pregrado en cáncer deber ser producir graduados con suficiente conocimiento práctico en biología y patología tumoral, epidemiología, prevención, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación para prepararlos para el ejercicio futuro de la profesión, especialmente en el ámbito de la atención primaria.
2. Todas las facultades de medicina deben revisar sus objetivos educativos sobre la base de las tareas a desarrollar por los médicos de Atención Primaria y sus competencias profesionales.
3. Los servicios de Oncología deben cooperar con las universidades en la educación oncológica de pregrado mediante: la formación directa de los pregraduados con prácticas; y la participación de los especialistas en las clases.
4. Se debe dedicar una parte específica del currículum a Oncología.
5. La formación coordinada en cáncer debe ser impartida en los últimos cursos.
6. Los decanos y otros responsables de la elaboración de programas docentes deben ser animados a coordinar la información oncológica que los pacientes reciben y que se disemine en varias disciplinas.

Desde entonces, se han llevado a cabo múltiples estudios para analizar cómo es la formación de pregrado y postgrado en Oncología para los estudiantes de medicina. Un ejemplo de ello, es el estudio publicado en 2014 por Tam V.C. y colaboradores³ realizado en Canadá que concluye que la formación es inadecuada y requiere importantes mejoras tanto de currículum en Oncología como de rotación en los distintos servicios de oncología médica de los hospitales. Estos resultados son consistentes con otros estudios europeos previos, donde solo el 40% de las universidades presentaban un currículum en Oncología³.

De forma similar en 1986 en Europa, bajo los auspicios del Advisors Committee on Medical Training, se celebró una mesa redonda sobre "aprendizaje en cáncer" concluyendo que en la enseñanza pregrado existía falta de uniformidad en los programas de formación y una clara insuficiencia en su contenido.

En 1989 la Comisión Europea, en el marco de la iniciativa de "Europa contra el Cáncer", se identifica la necesidad de incidir en la formación en Oncología durante el grado y postgrado y, junto a la European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), publica el "Curriculum in Oncology for Medical Students in Europe"⁴. La propuesta pretendía dar respuesta a los déficits detectados en formación y a las crecientes necesidades de habilidades en términos de prevención, diagnóstico, tratamiento y cuidados paliativos del paciente oncológico⁴. En este informe "Acción contra el cáncer: una asociación europea" se establecen las siguientes recomendaciones: coordinación multidisciplinar de la enseñanza; presencia académica de un profesor de Oncología; evaluación específica para Oncología; formación básicamente clínica; y énfasis en la aproximación multidisciplinar de la atención al paciente oncológico⁵.

En Europa, estudios recientes han objetivado que la formación de pregrado en Oncología presenta importantes diferencias entre países. La Oncología Médica se incluía en el programa de formación pregraduado en el 56% de los países analizados en el estudio MOSES II (2006)⁶: siendo estándar en los países del norte de Europa (100%), mayoritariamente presente en los países mediterráneos (80%) y en alrededor de la mitad en los países de Europa Central (63%) y centro-este (57%). Este estudio halló que la Medicina Paliativa formaba parte de la formación pregrado en solo un 28% de los países; existía como asignatura en el 75% de los países nórdicos, siendo al contrario en los países mediterráneos. Estos datos se vieron mejorados notablemente en 2008, en el estudio MOSES III⁷ en el que se objetivó que la situación de la formación de pregrado en Oncología había mejorado notablemente: 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. La asignatura se imparte entre 4º y 6º normalmente, con unas 30 horas aproximadamente de dedicación. MOSES III señala, asimismo, que la Medicina Paliativa está siendo lentamente reconocida como una parte indispensable de la enseñanza multidisciplinar de la Oncología, impartándose ya en el 53.3% de los 15 países en comparación con el 28% de MOSES II; también se imparte en los últimos cursos, pero está más restringida (mediana 7.5 horas)^{6,7}.

A raíz de los cambios derivados de la implantación del Espacio Europeo de Educación Superior (EEES), y con el objetivo de favorecer la mejor formación posible para los futuros médicos, la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) auspició entre 2006 y 2010 varias reuniones de Oncólogos Médicos docentes de universidades españolas para analizar cuál era la situación real en nuestras universidades. Se realizó una encuesta dirigida a los decanos de las facultades de Medicina de toda España, con objeto de realizar un diagnóstico de la situación de la formación de pregrado en Oncología Médica y como conclusiones más importantes se obtuvieron: 20 facultades (55.54%) tienen un programa específico e independiente, en 15 de ellas es obligatoria o troncal y en 5, optativa. En 9 facultades (25%) el programa es específico, pero no independiente y en 7 (19,4%) no hay programa específico. En general, se concluyó que la enseñanza en Oncología Médica en nuestro país se imparte generalmente en 4º curso, que existe una falta de homogeneidad en el contenido de los programas y un déficit de recursos docentes de los futuros médicos, especialmente en cuidados paliativos y cuidados al final de la vida. Como resultado de estas reuniones se elaboró un documento de consenso sobre el programa formativo de oncología, con las siguientes recomendaciones: necesidad de que el oncólogo médico sea el profesor responsable de la formación y se propone un programa sobre oncología para las Facultades de Medicina, con dos alternativas posibles: Programa de Oncología Médica y Cuidados Paliativos en el enfermo oncológico o un Programa de Oncología Médica, incluyendo temas de soporte y paliativos⁸. El informe final SEOM publicado en 2013, de formación de grado de Oncología, como principales recomendaciones incluía, la necesidad de definir un currículum específico de Oncología, impartido en una asignatura troncal u obligatoria de 6 créditos ECTS, en los últimos cursos del grado de Medicina (5º o 6º) y con una calificación independiente; y contenidos prácticos de la asignatura, planteando una distribución óptima de créditos teóricos y prácticos. Por último, se propone acreditar los servicios de Oncología preparados para impartir la enseñanza práctica en las unidades docentes y hospitales concertados y promocionar la docencia a profesores con perfil específico y dedicación clínica en Oncología⁸.

En 2017, desde SEOM se impulsó un nuevo proyecto orientado a actualizar la situación sobre la formación en Oncología Médica durante el grado de Medicina². En este estudio se revisó la información correspondiente a los planes docentes de las 42 Facultades de Medicina existentes en España en el curso 2016-2017. El informe considera de forma global que existe una evolución positiva en los últimos años en la docencia y formación de grado pero que sigue siendo llamativo: el bajo número de docentes oncólogos médicos; la dispersión y heterogeneidad en los contenidos; el insuficiente número de créditos dedicados a la Oncología; la falta de sistemas de evaluación adecuados para las competencias prácticas; y el excesivo peso en la evaluación de los contenidos teóricos. Así en 40 de las 42 facultades españolas se imparte el grado de Oncología (80% públicas) y en 33 de las 42 facultades al menos hay un oncólogo médico en el equipo docente. Aunque el número de facultades con programa específico y obligatorio de ha aumentado hasta el 90%, la mayoría de los programas son compartidos con otras especialidades (61% de las facultades), por lo que, no se realiza una evaluación y calificación final de manera independiente. Por otro lado, se observa que el número medio de créditos dedicados a Oncología Médica se mantiene relativamente constante con 3,2 créditos ECTS de media en 2016, en cualquier caso, lejos de la recomendación de 6 ECTS dedicados a la Oncología Médica recogida en el informe de 2013². En la mayoría de los grados, los contenidos se encuentran fragmentados, dificultando una visión integral de la misma y solamente en un 51,3% de los casos las asignaturas con contenidos en Oncología se imparten durante los dos últimos cursos de la formación de grado².

En el marco de este proyecto SEOM se han identificado 139 oncólogos docentes de asignaturas con contenidos de Oncología y 1216 oncólogos médicos asistenciales en España en 2014, sólo 11,43% estarían implicados en la docencia de grado. De estos, únicamente 8 son catedráticos y 15 profesores titulares. La docencia continúa impartándose como clases magistrales, con diferentes tipos de prácticas y seminarios con mayor o menor contenido teórico. El 69% de las asignaturas con contenidos en Oncología ofrecen la realización de prácticas clínicas en un servicio de Oncología (media 22,67 horas). De los servicios que participan en las prácticas clínicas, sólo en el 48% todos los oncólogos del servicio están implicados en estas prácticas.

Las propuestas SEOM² para la mejora de la formación de grado en el informe de 2018 "Formación de grado en Oncología. Situación, retos y recomendaciones de futuro" son:

1. Implantar un programa específico dedicado a Oncología en todos los grados de Medicina con una visión integral y transversal de la materia, incluyendo una evaluación específica. SEOM, en su reunión de docentes de 2010 definió un programa de Oncología Médica con una propuesta de contenidos consensuada que sigue siendo válido, adecuado y adaptable al contexto actual, integrado en una asignatura obligatoria, de al menos 4-6 ECTS, en los últimos cursos de grado, preferiblemente³⁰, cuando el alumno tiene una visión general de la patología; con un oncólogo médico como docente; con objetivos específicos para la formación de competencias adecuadas para médicos de Atención Primaria y futuros especialistas en diversas patologías con mayor contacto en pacientes con cáncer; y coordinado con los contenidos sobre cáncer de otras asignaturas, evitando redundancias; y con prácticas en Servicios de Oncología Médica en el 100% de las asignaturas.
2. Promover la participación de los estudiantes en prácticas en actividades ambulatorias, hospitalización, largo superviviente, comités de tumores y consejo genético.
3. Promover contenidos orientados a la formación para la aplicación en la práctica clínica evitando sobrecarga de conocimientos propios de superespecialista en oncología.
4. El Oncólogo Médico debe tener un papel relevante en la docencia de la Oncología Médica a nivel de grado. SEOM promoverá la participación de los especialistas en la formación, así como facilitará el acceso a la acreditación de Oncólogos como profesores por parte de ANECA.

FORMACION BÁSICA EN CUIDADOS CONTINUOS

La necesidad de conocimiento en cuidados paliativos es cada vez mayor debido al envejecimiento de la población mundial y al aumento de la incidencia de cáncer. Gran parte de los médicos que trabajan en área hospitalaria, ambulatoria, domiciliaria o de urgencias, a menudo tienen que tratar a estos pacientes. A pesar de la creciente necesidad en habilidades en cuidados paliativos, los estudiantes de medicina refieren tener pocas habilidades y conocimientos en el campo de la 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. Sin embargo, la educación de pregrado en cuidados paliativos en Europa muestra una gran variación y no existe un plan de estudios básico estandarizado para su desarrollo.

El proyecto «Educación médica internacional en cuidados paliativos: investigación sobre estudiantes universitarios», realizado por un grupo de trabajo del Grupo directivo de la Asociación Europea de Cuidados Paliativos (EAPC, European Association for Palliative Care) ha desarrollado traducciones estructuradas de herramientas de evaluación validadas (autoeficacia en la escala de cuidados paliativos, escala de tanatofobia⁹ en varios idiomas y posibilidad de utilizar estas herramientas para evaluar los efectos de la formación de pregrado). Este proyecto busca extender la metodología desarrollada a nivel nacional para establecer líneas de referencia para comparar la preparación de médicos recién calificados para practicar cuidados paliativos.

En 2013 la asociación europea de cuidados paliativos publica un informe con recomendaciones para optimizar y estandarizar la docencia de pregrado en cuidados paliativos en todas las universidades europeas.

A nivel europeo, el estudio MOSES III, demostró que la medicina paliativa estaba siendo incluida lentamente en la formación pregrado en Medicina, apareciendo en un 28% de los países analizados, la mayoría de ellos, nórdicos (75%). Progresivamente estos datos han ido mejorando y un estudio europeo posterior, que incluye 43 países europeos demostró que el 65% de los mismos, ya incluyen, formación en medicina paliativa en el currículo de al menos una de sus facultades de Medicina, pero la asignatura fue obligatoria en solo seis países (14%)⁷.

Existen múltiples estudios que han intentado evaluar cuál es la situación de las universidades europeas en la formación pregrado en cuidados paliativos, de éstos se puede concluir que aunque algunas de ellas tienen currículum en cuidados paliativos, la mayoría de ellos no cumplen con los criterios establecidos por la EAPC. El estudio llevado a cabo por Lehto y colaboradores en 2017, con los datos de la universidad de Tampere en Finlandia, se presenta adecuadamente integrada en la formación de grado el currículum en cuidados paliativos¹⁰.

En los últimos años, en algunas facultades de Medicina en España se está introduciendo la Medicina Paliativa como una asignatura independiente o bien en el programa de Oncología. La docencia de esta disciplina debería considerarse como un objetivo prioritario en aquellas facultades donde todavía no se realiza.

En 2014 se publicó un estudio 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», y se objetivó que 20 de 39 facultades de medicina 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 y por tanto que la medicina paliativa va incorporándose progresivamente a la formación de los futuros médicos españoles¹¹.

Los datos del estudio ATLAS 2019¹² de cuidados paliativos en Europa muestran que el porcentaje de escuelas de Medicina por país que imparten Medicina Paliativa en pregrado y la forma en que se enseña varía enormemente; siendo asignatura obligatoria en 9 países (Austria, Reino Unido, Bélgica, Estonia, Francia, Alemania, Luxemburgo, República de Moldova y Suiza), y en otros 7 países, obligatoria, pero en combinación con otras asignaturas. Destacar que son muy pocos los países que ofrecen más de 20 horas de enseñanza y práctica clínica con 14 países donde se han asignado profesores especializados para la asignatura.

Pese a la tendencia a la mejoría, el estancamiento e, incluso, el retroceso en España en los cuidados paliativos registrado en los últimos ocho años sitúa a nuestro país a la cola de Europa y con 0,6 servicios especializados por cada 100.000 habitantes está bastante alejado de las recomendaciones internacionales. Así Atlas de Cuidados Paliativos en Europa 2019 coloca a España en el puesto 31 de los 51 países europeos analizados en cuanto a servicios por habitante, al mismo nivel que Georgia o Moldavia, y en séptimo lugar en número de servicios especializados, con 260. En toda Europa hay 6.388 servicios especializados en cuidados paliativos. Concretamente, España cuenta con 260, superada por Alemania (914), Reino Unido (860), Francia (653), Polonia (587), Italia (570) y Rusia (321), países que concentran el 47 por ciento del total de servicios. A diferencia de otros países en Europa, en España, en los últimos ocho años, no se han abierto nuevos servicios e, incluso, en algunas comunidades autónomas hay menos. Además, la Estrategia Nacional de Cuidados Paliativos no se ha renovado y, aunque hay algunas de éxito en diversas comunidades autónomas, como Murcia o Extremadura, dependiendo del sitio en que vivas recibirás estos cuidados o no.

En cuanto a la formación de los profesionales, el estudio ATLAS 2019 ha evidenciado que el 50% de las facultades españolas de Medicina y casi el 60% de las de Enfermería ha incorporado esta enseñanza de manera obligatoria. Existe pues una clara necesidad de formación que queda por cubrir por lo que se deberá obligar a todas las universidades implantar una asignatura obligatoria de cuidados paliativos y un proceso de especialización en Medicina Paliativa para facultativos. La Medicina Paliativa es reconocida ya como especialidad, subespecialidad o área de competencia específica en Portugal, Francia, Italia y la mayoría de los países de Europa occidental¹².

Por otra parte, el estudio ha puesto de manifiesto que el 63% de los estados europeos analizados tiene alguna ley o decreto que regula los cuidados paliativos. Es España es prioritario que se apruebe una ley de cuidados paliativos ya que se ha demostrado que esta atención mejora la calidad de vida tanto del paciente como de los familiares. Finalmente, el ATLAS 2019 ha mostrado por primera vez que 12 países tienen sistemas para identificar en Atención Primaria a pacientes con necesidad de recibir cuidados paliativos, si bien la mayoría los proporciona en el último mes de vida. Además, 10 estados integran de forma temprana este servicio en el departamento de Oncología, ocho en el de Cardiología, y 14 en residencias de ancianos¹².

FORMACIÓN DE ESPECIALIZACIÓN O DOCENCIA POSTGRADO

CUIDADOS PALIATIVOS

Los Cuidados Paliativos solo son reconocidos como especialidad médica en 18 de los 53 países europeos; El informe Specialisation in Palliative Medicine for Physicians in Europe publicado en 2014¹³, suplemento del estudio ATLAS, recoge informes sobre las características de la especialidad, en qué países está reconocida y desde cuándo, teniendo en cuenta que en 10 de los 18 países ésta se ha reconocido en los últimos cinco años. De la misma forma datos actualizados del ATLAS en 2019 muestran que los programas de formación especializada para médicos de familia incorporan ya algún tipo de capacitación en cuidados paliativos en 22 países (65%); y que hasta en 17 países (50%) estos componentes están incluidos en las prácticas para médicos generales¹².

En España, los Cuidados Paliativos no son especialidad ni área de capacitación específica ni subespecialidad. De hecho es una de las principales reivindicaciones de la Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL) desde donde consideran de suma importancia que los profesionales que trabajan en este ámbito vean reconocido su trabajo y formación específica con el fin de garantizar los máximos estándares de calidad en la asistencia a los pacientes más frágiles,

ONCOLOGÍA MÉDICA

La Oncología Médica, especialidad troncal de la Medicina, 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.

Según la Comisión Nacional de Especialidades Médicas, y de acuerdo con la Orden SCO/3370/2006. BOE núm. 262 del 2 de noviembre de 2006, el oncólogo médico, con una amplia formación en Medicina Interna, se especializa en la atención del enfermo con cáncer como un «todo»; 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 periodo terminal del paciente, incluido el duelo familiar. Su objetivo es el cuidado del enfermo con cáncer desde el diagnóstico, incluyendo el tratamiento y el seguimiento, hasta la curación o durante el periodo terminal del enfermo. El oncólogo médico, pues, dedica su atención a tres áreas principales: cuidado del enfermo, docencia e investigación.

ONCOLOGIA MÉDICA, MÁS DE 40 AÑOS DE ESPECIALIDAD

La base para el establecimiento de Oncología Médica como especialidad viene impulsada tras la creación de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) en 1965; el primer sistema uniforme de formación formulado por la Junta Americana de Medicina Interna en 1973 y un primer documento especificando los recursos que se han de adquirir para el desarrollo de un plan de estudios de la especialidad de Oncología Médica en EEUU.

En España, de forma similar, en 1970 se crea la SEOM, como sociedad multidisciplinar de Oncología de ámbito nacional solicitando el reconocimiento oficial de la especialidad en julio de 1977 a los Ministerios de Educación y de Sanidad. Así España es en uno de los primeros países de la UE que apostó por la docencia reglada y programada de Oncología Médica siendo la primera convocatoria de plazas de formación de la especialidad en 1978. La 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. Desde entonces, la evolución de la Oncología Médica en España ha sido vertiginosa. A nivel europeo, la ESMO desde 1989, realiza un examen en Oncología Médica para los médicos que trabajan activamente en el campo del cáncer y garantizar el mantenimiento y la actualización de los conocimientos, habilidades y actitudes; y desde 1998, cuenta con un programa estándar de certificación y capacitación según los requisitos impuestos por la UE reconociendo la Oncología como disciplina independiente. Dado el reciente avance en el campo de la investigación del cáncer y las innovaciones diagnósticas y terapéuticas, junto con la aparición de las terapias dirigidas y la inmunoterapia, que requieren capacitación especializada para médicos especialistas en Oncología, desde 2016 ESMO/ASCO han lanzado las nuevas recomendaciones para el curriculum global de la especialidad, donde se menciona de forma específica la formación y docencia en cuidados paliativos¹⁴

CUIDADOS CONTINUOS DURANTE FORMACION POSTGRADO EN ONCOLOGIA

El programa de formación de especialistas en Oncología Médica de 2013, publicado en el BOE Núm. 89 de 13 de abril de 2013 Sección III, establece una serie de bloques y contenidos de aprendizaje a adquirir durante los 5 años de residencia. Competencias, conocimientos y habilidades genéricas en: bioética; comunicación clínica; habilidades clínicas generales; manejo de fármacos; determinantes de salud y enfermedad y promoción de la salud; manejo de información clínica; investigación; docencia y formación; trabajo en equipo; gestión clínica y de la calidad; protección y seguridad; e idiomas; junto a competencias específicas en Oncología con un apartado para los Cuidados Paliativos.

En este apartado específico dedicado a los Cuidados Paliativos del paciente con cáncer, se establecen las siguientes competencias: realizar una historia dirigida y global para el control de síntomas; diagnosticar e iniciar el tratamiento de los síntomas en las últimas fases de la vida; aplicar escalas del dolor e iniciar tratamiento; conocer indicaciones de los diferentes tratamientos invasivos y no invasivos para el control del dolor; evaluar el grado de dependencia y limitación funcional; y evaluar y prevenir la sobrecarga del cuidador; siendo los objetivos específicos de la rotación en las Unidades de Cuidados Paliativos: realizar una valoración emocional del paciente y familia; manejar adecuadamente los síntomas más frecuentes del paciente terminal: dolor, insomnio, astenia, estreñimiento, disnea, delirium, etc.; identificar necesidades sociales y espirituales del paciente y facilitar su solución; evaluar adecuadamente al paciente terminal; utilización de escalas de valoración de síntomas; y conocer la indicación y el manejo adecuado de la sedación en el paciente terminal.

Y aunque el elemento fundamental de la formación teórica del Residente de Oncología es el estudio individual realizado de forma sistemática, es fundamental el asesoramiento del tutor o mentor. En este contexto, la SEOM realizó el año pasado una encuesta acerca de la situación actual y la opinión sobre la actividad de los tutores o mentores de residentes de Oncología revisando las regulaciones nacionales y autonómicas comunitarias vigentes donde se revela la dedicación sustancial y la creciente complejidad de las tareas de mentoría; y donde se emiten una serie de recomendaciones para mejorar las condiciones en las que ésta se lleva a cabo¹⁵ Además, a día de hoy, es posible tener un mentor internacional; ASCO, ESMO, y programas de mentoring como IDEA en EEUU facilitan estancias en otros centros para satisfacer necesidades no cumplidas del residente con rotaciones específicas en unidades de Cuidados Paliativos^{16,17}.

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 diagnóstico hasta las fases avanzadas, incluyendo la atención en la etapa final de la vida. Actualmente, 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, toma de decisiones, y dotar 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 deberá 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, siendo deseable complementar la formación a través de la realización de cursos monográficos sobre distintos aspectos de los cuidados continuos y comunicación. En este sentido, SEOM realiza en Valencia desde 2005 un simposio anual para residentes, en el que de forma específica se abordan 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 ya se ha dicho son imprescindibles en la formación curricular del oncólogo.

FORMACIÓN MÉDICA CONTINUADA EN CUIDADOS CONTINUOS

La formación continuada de los especialistas es crítica en una especialidad en la que los avances en diagnóstico, estadiaje, métodos de pronóstico y tratamiento evolucionan tan rápidamente. La formación médica continuada en Oncología está impulsada por las asociaciones médicas, las universidades, las sociedades científicas y los hospitales, entre otros; distintas instituciones se encargan, impulsan y establecen directrices en la formación médica continuada para que los profesionales en Oncología se mantengan al día.

Dentro de este contexto, SEOM realizó en 2017 una encuesta online entre sus profesionales para identificar los principales retos de futuro de la especialidad y realizar así una propuesta de recomendaciones para obtener la máxima garantía de calidad en la prestación de asistencia sanitaria y equidad de acceso basado en la mejor evidencia disponible. En este trabajo se concluye que: existe una creciente demanda y complejidad de los servicios de Oncología con un crecimiento anual del 2,5% de la fuerza laboral hasta 2035; que es necesario el desarrollo y aplicación de indicadores de calidad más precisos para el tratamiento del cáncer y los resultados de salud junto a la creación de equipos multidisciplinares, alianzas con atención primaria, superespecialización de los oncólogos, planes específicos para largos supervivientes y pacientes con necesidades especiales como los ancianos, pacientes con comorbilidades y los cuidados paliativos; así como las necesidades de generar biobancos, laboratorios de biología molecular y diagnóstico, integración de TICs, historia clínica electrónica, etc¹⁸

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, comunicación e información, cursos de formación continuada sobre cuidados continuos tanto en el hospital como en los centros de atención primaria dirigidos a todo el personal sanitario que atiende 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; y masters en medicina paliativa y tratamiento de soporte del enfermo con cáncer.

Entre las actividades que lleva a cabo SEOM destacar el Máster de Oncología Médica; el Simposio en Cuidados Continuos que se realiza desde 2010 cada dos años; y la puesta en marcha de jornadas intensivas, cursos y plataformas on-line, como el curso que organiza e-Oncología centrado en el enfoque multidisciplinar del 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.

Y 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 programas de formación continuada para la actualización de su personal en los conocimientos relativos a calidad asistencial, y conseguir una oferta docente que se integre en el programa de formación continuada dirigido a los facultativos del hospital, dedicados o no de forma específica a los cuidados paliativos.

RESUMEN

- La docencia en cuidados continuos ha de considerarse un requisito fundamental, tanto en los programas de grado en Medicina como en los de formación de residentes de como en los de formación continuada de los especialistas implicados en la atención integral del paciente oncológico para mejorar la calidad asistencial de nuestros pacientes.
- A nivel pregrado, aunque en los últimos años está cambiando el panorama de la medicina paliativa en la universidad española y aunque dentro del programa de formación en Oncología Médica ya existen competencias específicas con un apartado para los Cuidados Paliativos, aún queda un enorme trabajo por hacer y conseguir que los futuros médicos tengan la oportunidad de aprender los Cuidados Paliativos como una asignatura más de su currículum.
- Y a nivel de formación especializada y posgrado, es una vieja reivindicación la creación y dotación de especialistas en Cuidados Paliativos siendo necesario el desarrollo de programas de entrenamiento que identifiquen la complejidad y necesidad de la multidisciplinaridad y el trabajo en equipo; así como reconsiderar el sufrimiento y la muerte en nuestra sociedad para conseguir una atención integral en soporte, cuidados paliativos y cuidados al final de la vida del paciente con cáncer.

BIBLIOGRAFÍAS

1. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Informe SEOM: Las cifras del Cáncer en España 2019. Disponible en: <https://seom.org/dmccancer/wp-content/uploads/2019/Informe-SEOM-cifras-cancer-2019.pdf>
2. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Informe SEOM: Formación de grado en oncología: situación, retos y recomendaciones. Julio 2018. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Informe_Formacion_de_pregrado_en_Oncologia.pdf
3. Tam VC, Berry S, Hsu T, North S, Neville A, Chan K et al. Oncology education in Canadian undergraduate and postgraduate medical programs: a survey of educators and learners. *Curr Oncol* 2014; 21: 75-88.
4. Peckham M. A Curriculum in Oncology for Medical Students in Europe. *Acta Oncol.* 1989; 28(1): 141-7.
5. Lara P, Calvo FA, Guedea F, Bilbao P, Biete A. Undergraduate cancer education in Spain: The debate, the opportunities and the initiatives of the University Forum of the Spanish Society of Radiation Oncology (SEOR). [Rep Pract Oncol Radiother.](#) 2013 Nov 9;18(6):405-13
6. Labianca R(Chair). Medical Oncology Status in Europe Survey (MOSES). Phase II. Prepared by The ESMO MOSES Task Force. September 2006.
7. Labianca R(Chair). Medical Oncology Status in Europe Survey (MOSES). Phase III. Prepared by The ESMO MOSES Task Force. September 2008.
8. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Informe SEOM. Formación de Pregrado en Oncología. Una asignatura pendiente. 21 de enero de 2013. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/FORMACION_PREGRADO.pdf
9. Mason SR, Ellershaw JE. Assessing undergraduate palliative care education: validity and reliability testing of two scales examining perceived efficacy and outcome expectancies in palliative care. *Journal of Medical Education* 2004; 38: 1103-1110.
10. Lehto JT, Hakkarainen K, Kellokumpu-Lehtinen PL and Saarto T. Undergraduate curriculum in palliative medicine at Tampere University increases student's knowledge. *BMC Palliative Care* 2017; 16:13-22
11. Vaquero JA, Centeno C. Panorama actual de la enseñanza de medicina paliativa en la universidad española. *Med Paliat.* 2014;21(1):3-8.
12. Arias-Casais N, Garralda E, Rhee JY, Lima L de, Pons JJ, Clark D, et al. EAPC Atlas of Palliative Care in Europe 2019. Vilvoorde: EAPC Press; 2019
13. Bolognesi D, Centeno C., Biasco G. Specialisation in Palliative Medicine for Physicians in Europe 2014 - A supplement of the EAPC Atlas of Palliative Care in Europe. Milan: EAPC Press,
14. Dittrich C, Kosty M, Jezdic S, Svetlana J, Pyle D, Berardi R, et al. ESMO / ASCO Recommendations for a Global Curriculum in Medical Oncology Edition 2016. *ESMO Open* 2016; 1: e000097. doi:10.1136/esmoopen-2016-000097
15. Elez E, Quintanar T, BoschBarrera J, Corral J, Lainez N, Moreno V, et al. The Medical Oncology resident mentor: situation and workload. *Clinical and Translational Oncology* [2019] 21:304-313..
16. Srivastava R, Mukherji D, Bourlon, MT. Caring for Our Trainees: Lessons From Around the World. In: *ASCO EDUCATIONAL BOOK*; 2019: 599-608.
17. Glode LM. ASCO Connection: A continuing commitment: A look into the IDEA Program. <https://connection.asco.org/magazine/exclusive-coverage/continuingcommitment-look-idea-program>. Accessed February 11, 2019.
18. Rivera F, Andres R., Felip E, Garcia-Campelo R, Lianes P, Llombart A, et al. Medical oncology future plan of the Spanish Society of Medical Oncology: challenges and future needs of the Spanish oncologists. *Clin Transl Oncol* (2017) 19:508-518.

OBJETIVOS Y PLANIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN EN CUIDADOS PALIATIVOS

Javier Espinosa Arranz.

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Ciudad Real.

José Carlos Villa Guzmán.

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Ciudad Real.

Jaime Portela Gutierrez.

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Ciudad Real.

El cáncer constituye uno de los mayores problemas de salud en el mundo desarrollado y es la segunda causa de mortalidad tras las enfermedades cardiovasculares. El avance en el conocimiento de la etiopatogenia y del tratamiento del cáncer ha sido espectacular en los últimos 20 años, siendo el progreso más reciente el conocimiento de la inmunopatología las células cancerígenas y la inmunoterapia, entre otros. 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 2019¹ se diagnosticarán 277.234 casos nuevos de cáncer (casi 30.000 casos más que en 2015) y en 2017 fallecieron por cáncer en España 113.266 personas. En consecuencia, 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 (CP), son un conjunto de medidas médicosociales 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.

En general, la investigación clínica 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 objetivo² 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 continua que analicen la calidad de vida en esta fase tan compleja de la enfermedad en la que como hemos referido anteriormente, el objetivo fundamental es 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 esto cobra su máximo exponente. A modo de ejemplo, sabemos que los anticolinérgicos 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 clara y concisa, exponiendo con claridad los objetivos del estudio y las diferentes opciones. Es preciso formular un plan de cuidados que deberá consensuarse con el enfermo. Es vital escuchar las prioridades y objetivos del 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 autores Roy y McDonald¹ describen algunas de las peculiaridades de la investigación en CP en las que inciden los componentes éticos y que debemos tener en cuenta a la hora de planificar un estudio. Entre estas peculiaridades se encuentran:

1. El objetivo siempre ha de estar correlacionado con conceptos como bienestar, calidad de vida o con factores que los condicionen.
2. La vulnerabilidad de los pacientes. Los pacientes oncológicos suelen ser pacientes muy frágiles, con una elevada 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. Existe un riesgo potencial de manipulación que debe ser evitado a toda costa.
3. La competencia del paciente. Los participantes en la investigación deben comprender sus opciones y ser capaces de tomar una decisión y comunicarla. A veces los pacientes presentan déficits enmascarados de la función cognitiva debido a los fármacos, a las localizaciones metastásicas, etc., que deben ser identificadas para que en el proceso de obtención del consentimiento informado se recurra a la ayuda de testigos.
4. La 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:

1. 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.
2. Para el profesional de CP es fundamental salvaguardar el bienestar del paciente y esto se hace 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.
3. El consentimiento informado puede resultar problemático. En ocasiones éste puede estar influenciado por el estado emocional del paciente sin ser un consentimiento como tal.
4. Los pacientes de los CP son vulnerables y cabe la posibilidad de que al firmar el consentimiento informado se creen una expectativa 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.
5. 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 en el paciente al darse cuenta de déficits importantes tanto físicos como psíquicos 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:

1. 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.
2. La competencia del sujeto para otorgar consentimiento informado debe estar asegurada.
3. Debemos preguntarnos explícitamente si la participación en la investigación compromete el objetivo de mejora de bienestar del paciente, pues ésta es la primera prioridad.
4. 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.
5. 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.
6. Siempre serán preferibles los procedimientos observacionales frente a los invasivos.
7. Es aconsejable, con permiso del paciente, informar y buscar el acuerdo de los familiares, para evitar posibles y futuros conflictos.
8. 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.
9. 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 Callahan⁴ 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.

Por otro lado, debemos hacer una consideración final. El método científico, ha llevado a los clínicos a buscar conocimiento basado en datos medibles, 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 del paciente. Los CP surgen como un desafío para cuidar al paciente y familia en todas las esferas, física, psíquica y espiritual. 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 afectivas⁵ 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.

Finalmente, hemos de planificar una investigación en CP que sea factible y fácilmente reproducible. Así es necesario formar comités multidisciplinares dentro de los distintos Hospitales 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.

Finalmente, la investigación sobre CP durante muchos años se ha centrado en emesis^{6,7}, en dolor⁸ pero ha tenido un desarrollo muy importante en los últimos años con la aparición de nuevos fármacos. En este sentido se ha investigado mucho sobre la toxicidad secundaria a estos nuevos agentes con un mecanismo de acción diferente a la quimioterapia antineoplásica descubriendo toxicidades nuevas y sus posibles tratamientos. Por otro lado, sigue habiendo déficits en el conocimiento del papel que juegan las llamadas terapias alternativas tales como la musicoterapia, la acupuntura, el reiki, el yoga, etc en el control de síntomas del paciente oncológico pues tenemos evidencia de que pueden ser útiles pero su eficacia no está contrastada en estudios clínicos bien diseñados. 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.

En resumen, podemos concluir que la investigación en CP ha tenido un desarrollo importante en los últimos años con la incorporación de nuevos fármacos en el manejo del paciente oncológico; que la investigación en CP es necesaria para ofrecer el máximo bienestar a los pacientes y que 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 cuidadores.

CUADRO RESUMEN

La investigación en Cuidados Paliativos se debe planificar en torno al proceso de comunicación médico-paciente-familia, a las estrategias encaminadas al control de los síntomas físicos-psíquicos-espirituales del paciente y al apoyo a la familia antes de la muerte y durante el proceso del duelo.

El objetivo siempre ha de estar correlacionado con conceptos como bienestar o calidad de vida y los participantes en la investigación deben comprender el fundamento del estudio estar capacitados para decidir su participación en el estudio.

La investigación en CP debe ser factible y fácilmente reproducible.

BIBLIOGRAFÍA

1. <https://seom.org/dmccancer/wp-content/uploads/2019/Informe-SEOM-cifras-cancer-2019.pdf>
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. Nathan Cherny, Marie Fallon, Stein Kaasa, Russell Portenoy, and David Currow, Editors. The Oxford Textbook of Palliative Medicine, 5th edition. Oxford: Oxford University Press, 2015.
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* 95, 137-152 (2002).
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 Sci*1999;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.

REAL WORLD DATA EN EL ÁMBITO DE LOS CUIDADOS CONTÍNUOS

Andrés García Palomo.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de León.

Ana López González.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de León.

A pesar de los avances tecno-científicos, el envejecimiento y otros factores relacionados con el medio ambiente y el estilo de vida han elevado la incidencia y prevalencia de las enfermedades crónicas evolutivas. Aproximadamente el 75% de la población muere a causa de una de ellas, y una de cada cuatro por cáncer¹. Aunque en su historia natural pueden ser inicialmente controlables, en su evolución se caracterizan por una pérdida progresiva de sensibilidad a los tratamientos específicos y una evolución inexorable hacia su fase terminal, caracterizada ésta por su fuerte impacto en la esfera física, y su profundo sufrimiento emocional, social y espiritual asociado a una muerte mas que previsible².

Se define la fase terminal de una enfermedad crónica evolutiva como aquella situación clínica progresiva y sintomática que ya no tiene posibilidades de un tratamiento curativo o capacidad objetiva para frenar su evolución y que conduce a la muerte en un tiempo variable pero inexorable³. Curar y cuidar son los objetivos de toda atención sanitaria. Pero cuando ya no es posible lo primero, cuidar se convierte en la tarea única y fundamental del equipo sanitario. En este sentido las necesidades de esta población enferma y terminal son muy diferentes a la de los pacientes que no cumplen esa condición clínica. Se centran no solo en el control de los síntomas físicos y la preservación de las capacidades para el desempeño de las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria, sino también en aspectos relacionados con el amplio y difuminado concepto de la calidad de vida, en dilemas ético-clínicos que tienen que ver con la toma de decisiones y en necesidades de la esfera psico-social y espiritual, como la dignidad, la autonomía o el afecto.

A estos problemas se añade el coste económico de la fase terminal. Es posible afirmar que una persona con una enfermedad crónica evolutiva genera en dicha fase mucho más gasto sanitario que durante el resto de su existencia. Así, los costes sociales se disparan durante el último año, mientras que los sanitarios directos lo hacen en los últimos 6 meses, sobre todo en fármacos y en consumo de recursos médicos urgentes. Tal es así que el 40% del total del gasto sanitario de toda una vida ocurre en esos últimos 6 meses⁴. Estudios en nuestro medio y en el contexto del cáncer lo corroboran⁵.

La OMS define "Cuidados Paliativos" como una disciplina sanitaria interprofesional cuyo objetivo es mejorar la calidad de vida de la unidad paciente-familia cuando ésta se enfrenta a una enfermedad mortal, a través de la prevención y alivio del sufrimiento por medio de la identificación precoz y la esmerada valoración y tratamiento del dolor y de otros problemas de la esfera física, psicosocial y espiritual. Nacida en los años 80, está sujeta, como toda atención sanitaria dirigida a pacientes individuales, a la dictadura de la evidencia científica.

LAS EVIDENCIAS EN LA ATENCION PALIATIVA

La práctica de la atención sanitaria se ha movido hasta hace muy poco entre dos únicos límites bioéticos referenciales, los principios de beneficencia y no maleficencia, los cuales han delimitado la autonomía profesional⁷. Ambos principios se refieren a información sobre la eficacia y la seguridad de las intervenciones sanitarias a las que se somete a los pacientes. La Medicina Basada en Pruebas, mal traducida como Medicina basada en la Evidencia (MBE), nacida en los 90 en el seno de la Universidad de McMaster de Canadá, es un movimiento paradigmático que considera que cualquier decisión clínica aplicada a un paciente individual debería basarse en sólidas pruebas cuantitativas procedentes de una investigación sistematizada basada en el método científico⁸. El ensayo clínico aleatorizado (ECA) y sus combinaciones, metanálisis y revisiones sistemáticas, son su gold estandar (figura nº 1).



Figura nº 1: Pirámide de la Evidencia. Elaboración propia

Con una formulación de objetivos sencilla, relevante y específica, actuando en una población homogénea en donde las variables de confusión se distribuyen al azar, bajo intervención controlada y con medición de resultados usando la estadística inferencial, el ECA es capaz de eliminar explicaciones alternativas y convertirse en una evidencia de asociación causal de alta validez interna para determinar eficacia y seguridad en la población estudiada. Los principios de beneficencia y maleficencia encuentran en la MBE una base sólida que intenta reducir la incertidumbre de las decisiones clínicas.

Sin embargo, la Medicina actual ha entrado en una nueva era en la que todos los actores implicados, financiadores, gestores, clínicos y pacientes, han comenzado a entender e incorporar en sus programas y necesidades el concepto del valor de la atención sanitaria, entendida como los resultados obtenidos en relación con la inversión necesaria para conseguirlos⁹. La medición del valor necesita incorporar dos nuevos principios bioéticos, el de justicia, sustentado en el plano social y el de autonomía, perteneciente al ámbito de las preferencias y expectativas del paciente. No hay resultados de valor y, por tanto, atención sanitaria de excelencia si tales resultados no se consiguen con eficiencia o no interesan y convienen al paciente. Es, en definitiva, el paciente el que da la medida exacta del valor de la intervención, y no las pruebas que sustentan la eficacia y seguridad de la misma.

Como consecuencia de este cambio de paradigma, la propia MBE ha evolucionado a un nuevo modelo, propuesto inicialmente por Sackett¹⁰ y completado por Haynes que transita desde la mera evaluación de la fuerza de la evidencia hacia su aplicabilidad. El modelo incluye no sólo la evidencia científica, sino también las preferencias y expectativas del paciente, así como el contexto clínico, social y psicológico en el que se va a desplegar la intervención como elementos decisivos del mismo nivel de importancia. Los tres deben ser interpretados, modulados e integrados por el expertise del clínico, que será el que aplicará esas evidencias. (Fig nº 2)



Figura nº 2: Modelo actual de MBE. Creación propia

La atención sanitaria en el marco de los Cuidados Paliativos casa a la perfección con este nuevo modelo de MBE. El clínico, utilizando su expertise, entendido como la suma de las habilidades de la práctica clínica, la capacidad de escucha y comunicación y la experiencia profesional interpreta y modula la situación clínica y el contexto socio-sanitario en el que se desarrolla la atención con las evidencias científicas relevantes y las preferencias del paciente para que se produzca un resultado satisfactorio para éste. Pero éste es sólo un modelo teórico.

LIMITACIONES DE LA MBE EN EL MARCO DE LOS CUIDADOS PALIATIVOS

La aplicabilidad del modelo MBE propuesto por Haynes y Sackett es limitada en el contexto y circunstancias en las que se desenvuelve el desempeño de la disciplina Cuidados Paliativos. Varias son las razones.

La dificultad de traslación de los resultados unidimensionales y poblacionales de los ECA con su alta validez interna al individuo concreto, multidimensional, poliédrico y multifacético, inserto en unas coordenadas culturales, sociales y psicológicas específicas, es un reto que lejos de reducir la incertidumbre la aumenta y multiplica. La práctica clínica contesta a las necesidades de enfermos individuales, la MBE da respuesta a enfermedades.

Con excepción del tratamiento del dolor y de alguna otra circunstancia clínica, las evidencias científicas que soportan las intervenciones diagnóstico-terapéuticas en el marco de los cuidados paliativos son limitadas, heterogéneas y muchas veces con un bajo rango de calidad metodológica. Si en el contexto de la Oncología solo el 4% de los pacientes son reclutados en ECA¹², el número de pacientes paliativos o en fase terminal que participan en este tipo de estudios no está cuantificado, pero es infinitamente menor por razones obvias. Por tanto, la mayoría de ellos son tratados sin ningún tipo de control de resultados o a lo sumo son integrados en registros observacionales, constituyendo "experiencia clínica no sistematizada" con aspecto de raw data, es decir, datos sin formato, desorganizados y contenidos en múltiples repositorios, muchos de ellos sin posibilidad de extracción, organización y análisis para convertirlos en información accionable. Los raw data ocupan la base de la pirámide de la MBE y carecen de calidad para ser evidencia. Sin embargo, son sin duda los de mayor relevancia clínica.

A estas dos dificultades se añade el tipo de resultados que se miden en este marco. Superadas las medidas cuantitativas de eficacia relacionada con variables evento-tiempo, como supervivencia y otras del estilo, los resultados más buscados son del tipo medida de la satisfacción, calidad de vida relacionada con la salud y estado funcional, los tres, retos no muy bien resueltos. La medida de la satisfacción captura un tipo de información, la valoración personal de los usuarios de la atención sanitaria que reciben en relación con sus preferencias y expectativas, difícil de aprehender con instrumentos de cuantificación, sobre todo porque no hay unanimidad en su definición¹³.

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), que mediría el impacto de la enfermedad y sus tratamientos sobre el bienestar del paciente, es un concepto muy intuitivo, pero difícil de medir ya que solo puede ser valorado por el paciente y en donde la cuantificación por el profesional no solo es inadecuada sino también inexacta. Se añade a sus dificultades de medición la multidimensionalidad, la subjetividad, el dinamismo evolutivo y la influencia del entorno en su cuantificación. El concepto de CVRS alude a aspectos de la función física como la capacidad para las actividades de la vida diaria, las limitaciones para la movilidad, el autocuidado y el esfuerzo, además de otras. Incorpora además indicadores cognitivos y afectivos, aspectos de la interacción social, así como la función social y familiar. La CVRS es un predictor de mortalidad. Su indudable utilidad está fuera de toda duda para analizar e integrar las necesidades y expectativas del paciente a la toma de decisiones. Pero su aplicabilidad a la práctica clínica habitual es escasa, por las restricciones de tiempo y operatividad, por su eminente diseño para fines de investigación y por la influencia de los sesgos como el del entrevistador, el efecto Hawthorne, el de obsequiosidad, el de respuesta invariable, el de falseamiento o el de cuestionario¹⁴, entre otros.

A pesar de todas estas dificultades, la necesidad de evidencias para actuar con excelencia en cuidados paliativos es radicalmente necesaria. Y existen soluciones para mitigar las barreras.

REAL WORLD DATA (RWD)

Quizá la definición más acertada de RWD sea la de Garrison¹⁵, que los define como todos aquellos datos que son necesarios para la toma de decisiones en la práctica clínica y que se generan fuera del ámbito de los ECA. Los RWD no convierten la información procedente del ECA en irrelevante porque ésta sigue y seguirá siendo fundamentales para la toma de decisiones sobre comercialización y reembolso. Sin embargo, y a pesar de su altísima validez interna sus resultados carecen de validez externa.

Hay muchas razones para dudar de que los datos del mundo de la eficacia (ECA) puedan extrapolarse sin crítica alguna al de la efectividad (RWD). Primero, la población sobre la que se toman decisiones en la práctica clínica no se parece a la del ECA. Éstos, respondiendo a una lógica regulatoria y de retorno de beneficios, incluyen una población homogénea de individuos con alta especificidad para su enfermedad y baja complejidad clínica. Mientras, en la práctica clínica predominan sujetos heterogéneos, complejos, en los que se usan pautas no habituales de tratamiento a las que se asocian intervenciones no contempladas en el ECA y no se tiene en cuenta la diversidad farmacocinética y farmacodinámica, la experiencia del equipo sanitario y el denostado pero real "efecto placebo"¹⁶.

Pero quizá y junto al sesgo ecológico, o probablemente como explicación de dicho sesgo, subyace un diferente modelo epistemológico para explicar la realidad. El modelo elegido para el mundo de la eficacia (ECA) es causal, determinista y lineal, basado en la simplicidad de una causa para cada efecto. Mientras, el mundo RWD se basa en la complejidad, donde no hay una sola causa para cada efecto, donde puede haber múltiples efectos mediados por una sola causa y donde la relación causa-efecto es estocástica. Los procesos del mundo real son caóticos, se construyen sobre redes con interacciones dinámicas locales no lineales y se traducen en patrones, tendencias y algoritmos no intuibles por la razón humana y solo abordables desde el procesamiento matemático de las máquinas. Por ello, los procesos que rigen el mundo determinista se entienden desde una lógica estadística convencional, pero cuando nos trasladamos al mundo real, la dinámica de sistemas y el análisis Big Data son conceptos, conocimientos y herramientas imprescindibles¹⁷. El enfoque de la causalidad basado en la complejidad es una teoría en construcción.

REAL WORLD DATA Y REAL WORLD EVIDENCE (RWE) EN CUIDADOS PALIATIVOS

RWD puede categorizarse de tres maneras. Una primera que los divide por el tipo de resultado que informan, bien clínico, económico o reportado por el paciente. Una segunda que los clasifica usando las jerarquías clásicas de la MBE. Finalmente, una tercera que permite diferenciarlos por su fuente de origen. Cada una tiene ventajas e inconvenientes, pero parece que el mayor consenso está en la fusión de la primera con la tercera, obviando la segunda e intentando salvar las barreras metodológicas que separan unas jerarquías de otras¹⁸.

Hay que tener en cuenta que RWD es solo materia prima que se genera mientras acontece la práctica clínica. Por sí solos no son informativos de nada. Precisan un plan de investigación preconcebido que busca, al igual que en el diseño de ECA, contestar a preguntas relevantes para constituir evidencias, la RWE. Por ello, el paso del RWD a RWE necesita de la extracción de datos relevantes separándolos del ruido, de la organización jerárquica de los mismos y del análisis que transforme el raw data en información accionable, en "evidence"²⁰.

Las fuentes de origen de RWE son numerosas. Suplementos de ECA, bases de datos administrativos o encuestas de salud brindan información interesante. De mayor interés son los registros, estudios observacionales de cohortes de pacientes con una patología dada y/o que estén recibiendo un tratamiento concreto. Cuando son prospectivos o incluso en tiempo real, con cuaderno electrónico de recogida de datos y disponen de audits externos que controlan la calidad de los datos y los tiempos de evaluación, se convierten en estudios pragmáticos, grandes ensayos clínicos, catalogados como fase IV o estudios postautorización (EPA). Sin embargo, requieren de grandes recursos para asegurar la exhaustividad, veracidad y validez de los datos introducidos para asegurar una calidad de la evidencia²¹.

Pero de todas las fuentes de datos posibles, la interacción e integración de la Historia Clínica Electrónica (eHC) con la heurística Big Data en un entorno mHealth es la clave de la implementación del RWD y su transformación en RWE de calidad. Y esto es aún más cierto en el ámbito de los Cuidados Paliativos, donde el desarrollo de ECA o EPA no es posible por numerosas razones: falta de financiación, pacientes con extrema heterogeneidad clínica y socio-sanitaria, atención en entornos asistenciales a diferentes niveles, participación multidisciplinar y multiprofesional y obligatoriedad de medir resultados por procesos asistenciales y con una perspectiva multidimensional.

BARRERAS PARA IMPLEMENTAR RWE EN CUIDADOS PALIATIVOS

Dadas las limitaciones que la MBE tiene para reducir la incertidumbre en el marco de los Cuidados Paliativos, RWD y su producto, la RWE emergen como una gran oportunidad y un marco incomparable para vencer las resistencias y las barreras que impiden su implementación. Existen globalmente tres barreras: las metodológicas, las instrumentales y las culturales.

- **Barreras metodológicas:** RWD es un área de innovación metodológica porque el aspecto de la investigación en este campo se asemeja al de los estudios observacionales, donde la ausencia de randomización se convierte en una fuente muy importante de sesgo que reduce la calidad de la evidencia que aportan. Por tanto, RWD necesita afrontar este sesgo tanto en la fase de diseño como en la de análisis. En la primera incluyendo una gran muestra de población heterogénea para luego en la fase de análisis usar sistemas adecuados de estratificación, emparejamiento como el propensity score y métodos potentes y fiables de regresión logística multivariante²². Junto al sesgo de randomización coexisten otros como el sesgo de información (clasificaciones inadecuadas por exposiciones erróneas, inclusión de datos erróneos, incumplimiento de tratamientos o tiempo de exposición inadecuados), pérdida de datos por codificación inadecuada, falta de captura, etc. La estandarización en la recogida de datos mediante registros electrónicos bien diseñados y capaces de capturar información de todos los repositorios puede ser una solución a la que se añade la investigación y los recursos metodológicos e instrumentales que algunas organizaciones proporcionan: ISPOR, PCORI, la iniciativa francesa BRIDGE TO DATE o el ENCePP europeo son ejemplos de recursos para salvar esta barrera.
- **Barreras Instrumentales:** la falta de una eHC adecuada, más allá de un mero gestor de documentos y PDFs limita sobremanera la posibilidad de un RWD de calidad. A esto se añade las limitaciones técnicas para capturar información

en el punto de atención, como ocurre en Cuidados Paliativos donde la atención domiciliaria es pieza clave en el proceso asistencial. Una eHC de calidad y bien diseñada debe integrar los Registros Médicos Electrónicos (EMR) de los distintos niveles asistenciales en un único cloud interoperable, el Registro Electrónico de Salud (EHR) que agrupa información multidimensional procedente de diferentes inputs: registros ómicos, registros radiológicos, constantes vitales clínicas y de laboratorio, datos demográficos, notas clínicas no estructuradas y datos procedentes de los repositorios de tratamiento. La EHR debe incorporar los Registros Personales del Paciente (PHR) que, a diferencia de EMR y EHR son operados por el propio paciente y puede integrar datos de diversas fuentes, como sus propias opiniones sobre la atención percibida (PROMs), o información proporcionada por dispositivos tipo wearables, redes sociales, apps de salud, etc. Los PHR cuando se organizan e interoperan se convierten en los denominados PPRN, plataformas dirigidas por los propios pacientes para recopilar y organizar datos clínicos controlados por ellos. Cuando toda la información EMR+EHR+PHR se integra en un entorno Big Data, surge la RWE con información accionable en el punto de atención e indicadores basados en RWD, ambos operados por el clínico que aplicará su expertise para resolver problemas complejos.

RWD necesita procesamiento Big Data porque aún las 4B que caracterizan y definen Big Data: el volumen de datos actual es sólo de Gigabytes, pero la incorporación de los inputs ómicos y de las IoT transformará esos gigabytes en niveles de tera e incluso petabytes; la velocidad a la que se producen que ahora es en intermitencia, pero será en tiempo real cuando la interacción paciente – EHR sea real; la variedad de procedencia de los inputs, que ahora son sólo de la EMR en el mejor de los casos y finalmente la veracidad de los mismos. Con la incorporación de la heurística Big Data nuestro nivel de procesamiento descriptivo que solo nos permite el análisis de eventos ya ocurridos pasará a un procesamiento predictivo y a la prescripción preventiva mediante el análisis de tendencias y la construcción de algoritmos. De esta manera Big Data y RWD nos acerca a la medicina 4P, una medicina preventiva mediante algoritmos y tendencias, prescriptiva porque aprende y se adelanta a los acontecimientos, personalizada porque aporta datos individuales en el punto de atención incorporando múltiples inputs de la red de salud y participativa porque desde los PHR el paciente dirigirá su atención.

- **Barreras ético-legales:** serán necesarios mecanismos armonizadores de la necesaria privacidad de los datos y los aspectos éticos ligados a su uso con la necesidad de avanzar en el conocimiento y la información de los procesos de salud y enfermedad. Son básicos mecanismos que aseguren confidencialidad, autenticidad, integridad y anonimización, así como los controles de acceso y sus revocaciones.

CONCLUSIONES

Quizá no seamos conscientes de que la Medicina Basada en Pruebas tiene tantas limitaciones que las decisiones que tomamos en el día a día están basadas en pruebas de escasa aplicabilidad en enfermos individuales. Esta situación es mucho más evidente en pacientes afectados de enfermedades crónicas evolutivas en su fase terminal, donde la representación de los ECA es prácticamente nula por múltiples razones. RWD y su transformación en RWE es la alternativa necesaria y transformadora. RWD supone el salto desde lo estadísticamente significativo a lo clínicamente relevante y la transformación de una medicina reactiva, reduccionista y centrada solo en la fascinación tecnológica en una Medicina proactiva, integradora, transversal y personalizada, donde el paciente es el centro de la atención y dirige con sus expectativas y necesidades el proceso asistencial. RWD es Medicina Centrada en el Paciente.

BIBLIOGRAFIA

1. https://www.ine.es/infografias/infografia_fallecidos_cancer.pdf (último acceso: 19.06.2019)
2. http://ico.gencat.cat/web/.content/minisite/ico/professionals/documents/qualy/arxiu/doc_principios_basicos_de_la_atencion_paliativa_vf.pdf (ultimo acceso: 18.06.2019)
3. <https://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>
4. P. May, M. Garrido, B. Cassel, et al. Palliative care teams' cost-saving effect is larger for cancer patients with higher numbers of comorbidities. *Health Aff.*, 35 (2016), pp. 44-53
5. Nuño-Solinís R., Herrera Molina E., Librada Flores S., Orueta Mendía, JF., Cabrera-León A. Actividad asistencial y costes en los últimos 3 meses de vida de pacientes fallecidos con cáncer en Euskadi. *Gaceta Sanitaria*. 2017. 31(6):524-530,
6. WHO Definition of Palliative Care. WORLD Health Organization.2002. Disponible On line: <https://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>
7. Gracia D. Consideraciones éticas de la gestión sanitaria. En: Del Llano J, Ortún V, Martín JM, Millán J, Gené J, eds. *Gestión sanitaria: innovaciones y desafíos*. Barcelona: Masson, 1998; 148-162.
8. Evidence- Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA*. 1992;268(17):2420-5.
9. Porter M What is value in health care? *N Engl J Med*. 2010 Dec 23;363(26):2477-81.
10. Sackett DL, WMC R, JAM G, Haynes RB, Richardson WS. Evidence-based medicine; what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996;312:71.
11. Haynes BR, Deveraux PJ, Guyatt GH. Clinical expertise in the era of evidence-based medicine and patient choice. *BMJ*. 2002;7:36-8.
12. Eichler, H. G., K. Oye, L. G. Baird, E. y cols. Adaptive licensing: Taking the next step in the evolution of drug approval. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2012 91(3):426-437.
13. Badía X, Salamaero M, Alonso J. *La medida de la salud. Guía de escalas de medición en español (3ª edición)*. Barcelona: Edimac,2002.
14. Pita Fernandez F. ¿Qué es el sesgo? *JANO* 1996. 1:179:60.
15. Garrison LP Jr, Neumann PJ, Erickson P, Marshall D, Mullins CD. Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force report. *Value Health*. 2007 Sep-Oct;10(5):326-35.
16. Eichler HG, Abadie E, Breckenridge A, Flamion B, Gustafsson LL, Leufkens H, y cols. Bridging the efficacy-effectiveness gap: a regulator's perspective on addressing variability of drug response
17. Hassani, H., Huang, X. & Ghodsi, M. Big Data and Casuality. *Ann. Data. Sci.* [2018] 5: 133
18. Makady A, de Boer A, Hillege H, Klungel O, Goettsch W. What Is Real-World Data? A Review of Definitions Based on Literature and Stakeholder Interviews. *Value Health*. 2017 Jul - Aug;20(7):858-865.
19. <http://www.oracle.com/us/industries/life-sciences/real-world-data-real-world-br-5019223.pdf>
20. Graham S, McDonald L, Wasiak R, Lees M, Ramagopalan S. Time to really share real-world data?. *F1000Res*. 2018;7:1054. Published 2018 Jul 11. doi:10.12688/f1000research.15517.1
21. http://fgcasal.org/publicaciones/Libro_RWD.pdf
22. Jepsen,P. Johnsen, S. P., Gillman, M. W. & Sorensen, H. T. 2004. Interpretation of observational studies. *Heart*, 90, 956-60.

MODELOS DE INTEGRACIÓN ENTRE LOS CUIDADOS PALIATIVOS Y ONCOLOGÍA

Juan Antonio Virizuela.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Carmen Beato.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Tomás Camacho.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez de Huelva.

A pesar de los grandes avances en el tratamiento del cáncer en las últimas décadas, los pacientes con esta enfermedad continúan experimentando una morbilidad significativa. Diversos estudios han mostrado que estos pacientes sufren una mediana de entre 8 a 12 síntomas, muchos de los cuales están infra-diagnosticados y mal tratados. Además de los síntomas físicos, a menudo tienen otras necesidades de atención, como la ansiedad por su proceso, la necesidad de información y la planificación de su atención. Esta necesidad de apoyo se hace más importante como consecuencia del aumento de incidencia del cáncer en general, con una población que envejece y largas supervivencias como consecuencia de tratamientos cada vez más efectivos.

Tradicionalmente, los oncólogos han desempeñado un papel central en la atención y apoyo a los pacientes oncológicos a lo largo de todo el proceso y muchos de ellos consideran que esa atención en la fase de paliación es un componente esencial de la atención oncológica global y se sienten satisfechos al proporcionarla. Los oncólogos participan claramente en la paliación de los síntomas relacionados con el cáncer, controlando los efectos secundarios del tratamiento y explicando los mismos al igual que la evolución del proceso y el pronóstico, y derivan a los pacientes a otras especialidades cuando es necesario.

Sin embargo, existe una variación significativa en la atención, apoyo y derivación a cuidados paliativos entre los oncólogos.

Características del tratamiento paliativo en el paciente oncológico

El panorama terapéutico oncológico, cada vez más complejo, junto con evoluciones clínicas más variadas, llevan a que el equipo de oncología tenga cada vez más dificultades para abordar de forma integral y adecuada todas las necesidades de atención y de apoyo a los pacientes a lo largo de todo su proceso.

Esta atención integral evoluciona progresivamente hacia una mayor especialización, con un cuerpo de conocimiento y un desarrollo investigacional propio y muy dinámico. El cuidado paliativo/sintomático ha evolucionado en las últimas décadas, desde una filosofía de cuidados a pacientes moribundos, hasta el desarrollo de programas, desplegados por profesionales con una formación específica, destinados a facilitar una atención integral que responda de manera efectiva a las múltiples necesidades físicas, emocionales, sociales y espirituales que presentan los pacientes en situación terminal y sus familias, procurando una mayor dignidad y calidad de vida en el último periodo vital.

Es importante destacar que la prestación de cuidados no debe limitarse a los últimos días o semanas de la vida, sino que deben proporcionarse durante la trayectoria de la enfermedad, para mejorar la calidad de vida de los pacientes y el confort de sus familiares.

Además de mejorar el confort de pacientes y cuidadores, este modelo de atención también se asocia con una importante reducción de costos en la asistencia sanitaria. Esto se debe en parte a la tendencia de los equipos de cuidados paliativos a desarrollar un modelo de atención basado en un manejo eminentemente clínico, adecuando las medidas diagnósticas y terapéuticas a la situación clínica y expectativas de vida de los pacientes, con la finalidad de propiciar un alivio sintomático, donde predominen la comunicación y la toma de decisiones compartidas con el paciente/familia y el resto de profesionales, minimizando las intervenciones y las hospitalizaciones al final de la vida, puesto que no solo tienen beneficios cuestionables, sino que también son costosos. Estos cuidados son más efectivos cuando se introducen de forma temprana en el proceso de la enfermedad. Sus funciones en este entorno incluyen la educación del paciente, el manejo adecuado de los síntomas, la comunicación, el asesoramiento a lo largo del proceso, la atención espiritual, la mejora de la aceptación de la enfermedad, el respeto por la autonomía y el fomento de la planificación anticipada de sus decisiones.

Aunque un enfoque basado en la multidisciplinariedad es el ideal la provisión de cuidados por los equipos de cuidados paliativos interdisciplinarios es lo ideal. No obstante, los cuidados paliativos realizados por una sola disciplina pueden tener un papel en la prestación de la asistencia, en particular en entornos con recursos limitados.

Teniendo en cuenta lo anteriormente comentado, se pueden valorar diversos modelos innovadores de prestación de cuidados de atención de los enfermos oncológicos, que requieren atención paliativa.

Modelos de atención de cuidados

1. Servicios de cuidados paliativos

Atención suministrada por equipos interdisciplinarios con formación avanzada y dedicación exclusiva para la atención de pacientes en situación de cuidados paliativos mediante modelos de atención compartida en función de la complejidad, con los distintos recursos asistenciales disponibles en la zona: recursos convencionales de atención hospitalaria y atención primaria, recursos de atención urgente y recursos de hospitalización/residenciales para media y larga estancia^[8]. Dan soporte a pacientes en situación terminal, con alta complejidad, para la atención clínica integral en planta de hospitalización, consulta externa, hospital de día y domicilio. El modelo asistencial de atención compartida se basa en la correcta identificación de pacientes para valorar la situación terminal, valoración multidimensional de la unidad paciente-familia para detectar necesidades y establecer su nivel de complejidad, definida mediante herramientas validadas, lo que determinará el grado de intervención y coordinación con el resto de recursos asistenciales, desde puntual en los casos no complejos, seguimiento compartido en los casos complejos, hasta seguimiento fundamentalmente por el equipo de cuidados paliativos en los casos de alta complejidad^[9]. Para el éxito de esta estrategia, es imprescindible una estrecha y leal coordinación con los distintos recursos asistenciales de atención hospitalaria y atención primaria.

Se trata de equipos independientes con un proceso de triaje y criterios de derivación claros, muy adecuado para pacientes complejos o en su fase final. Promueven una atención de calidad, integral y coordinada con los distintos recursos asistenciales, adecuada en cada momento a la situación clínica de los pacientes con el objetivo de mejorar su calidad de vida, desarrollando una asistencia humanizada, centrada en las personas, favoreciendo la comunicación, y abordando las necesidades de los pacientes y sus familias, garantizando la equidad mediante el uso más eficiente de los recursos disponibles en cada momento, respetando la autonomía de los pacientes, facilitando la toma de decisiones compartidas y estimulando la emisión de Voluntades Vitales Anticipadas^[10]. Además, estas unidades tienen varias ventajas, ya que permiten la centralización de los servicios interdisciplinarios, una mejor planificación del día a día y un uso eficiente del dispositivo, lo cual es particularmente importante para los servicios de gran volumen y para los equipos en los que los miembros cubren simultáneamente los servicios de cuidados paliativos para pacientes hospitalizados y ambulatorios.^[7,11,12,13]

Pueden favorecer un entorno especializado para la educación y la investigación y parece un modelo adecuado para centros de cáncer grandes, que tengan un programa establecido de cuidados paliativos.

2. Unidades de cuidados paliativos integradas en Oncología

Son unidades de atención paliativa que se integran en los servicios de oncología para el seguimiento y tratamiento de los pacientes paliativos tanto de forma ambulatoria como ingresados. Puede estar compuesta por médicos que forman parte del servicio de Oncología, aunque dedicados a este fin, o médicos paliativistas, y que están dedicados a los pacientes bien en tránsito a paliativos o ya en fase de paliación. Es un modelo que facilita una buena integración entre los oncólogos y los médicos dedicados a la atención de los pacientes que requieren atención sintomática paliativa. El modelo integrado logra una mejor y más natural derivación de los pacientes para la atención de los síntomas derivados de la enfermedad oncológica, así como los cuidados paliativos a lo largo del proceso final. Al estar desde el inicio en contacto los médicos de cuidados paliativos y los oncólogos, se logra una buena comunicación y coordinación que repercute en un mejor y rápido control de los síntomas y por lo tanto en una buena atención al paciente. Por otro lado, se trata de un modelo que puede generar amplias oportunidades de desarrollo, investigación y educación.

En resumen, este modelo de unidades clínicas integradas puede ser una buena opción disponible para los centros que están desarrollando un modelo de atención paliativa dentro del equipo de oncología. Sin embargo, no parece el más apropiado para centros más grandes donde los servicios de cuidados paliativos están bien establecidos.

3. Cuidados paliativos coordinados por personal de enfermería

La incorporación de enfermería especializadas en cuidados paliativos, puede tener un impacto en el nivel de prestación de cuidados paliativos en oncología. Pueden trabajar como especialistas integradas en servicios de oncología, realizando una atención bien personal o telefónica, según sea necesario. Brindan atención y cuidados a lo largo de todo el proceso de la enfermedad. La especial preparación que tienen, debe ir unida a una buena capacitación de los oncólogos con el fin de brindar al menos un nivel básico de cuidados sintomáticos / paliativos.

Los modelos coordinados por enfermería son menos costosos que los equipos interdisciplinarios de cuidados paliativos. No obstante, permiten un apoyo especial desde el momento diagnóstico hasta el seguimiento o la paliación, y pueden tener especial implicación en el desarrollo investigacional que pudiera tener el servicio de oncología^[14]

Estos cuidados dirigidos por enfermería deberían considerarse complementarios, a los equipos interdisciplinarios de cuidados paliativos y no sustitutivos. No obstante para mantener esta idea, se necesita más investigación con el fin de evaluar el impacto de los cuidados paliativos dirigidos por enfermeras y cómo este modelo de atención se relaciona con los equipos de cuidados paliativos especializados.

4. Cuidados paliativos realizados desde los servicios de oncología

Hay datos limitados que describen modelos óptimos de cuidados paliativos primarios proporcionados solo por equipos de oncología.

Se realizó un estudio piloto con enfermeras de oncología, capacitadas mediante una formación específica, para facilitar la evaluación de los síntomas, dar un apoyo emocional a los pacientes y cuidadores y comunicarse con otros miembros del equipo de oncología para su atención. Este modelo fue viable y bien aceptado por los pacientes, familias y oncólogos. En alguno de estos estudios en los que se compara la atención de cuidados paliativos vs oncología, los pacientes percibieron diferencias claras a favor de oncología o cuando trabajaban en conjunto oncología y cuidados paliativos.^[7,16]

En uno de esos ensayos, los pacientes percibieron diferencias claras en el enfoque (enfermedad vs persona/familia), motivo (manejo del tratamiento contra el cáncer vs manejo de los síntomas) y modelo de atención (dirigido por un médico, limitado en el tiempo vs dirigido por el paciente, flexible) en oncología vs clínicas de cuidados paliativos. Estos hallazgos subrayan la complejidad de los cuidados paliativos e indican que se requiere la educación adicional de los oncólogos para abordar de manera más integral las necesidades de los cuidados paliativos. Este modelo de "práctica individual" de cuidados paliativos brindado por los equipos de oncología tiene algunas ventajas^[11]. Los pacientes se benefician de la capacidad de acceder al buen soporte de los síntomas desde el inicio de su diagnóstico, muchos pueden no requerir información de cuidados paliativos secundarios y pueden beneficiarse de una atención completamente integrada desde el diagnóstico hasta la muerte. Los equipos de oncología, a su vez, pueden obtener una satisfacción profesional adicional al poder brindar asistencia para los síntomas, especialmente en áreas donde el acceso a los equipos especializados de cuidados paliativos puede ser limitado. Las posibles limitaciones para la atención paliativa primaria por parte de los equipos de oncología incluyen el tiempo requerido en los servicios o unidades de oncología para abordar adecuadamente todos los aspectos de la atención^[16]. Mantener las competencias tanto en las modalidades de tratamiento activo contra el cáncer como en la evaluación y manejo de los síntomas puede ser un gran objetivo. Para los equipos de oncología sin acceso a apoyo multidisciplinario, la atención integral puede no ser factible y el riesgo de agotamiento puede aumentar. Las necesidades de los cuidadores pueden pasarse por alto en entornos clínicos ocupados, y el apoyo psicosocial y de duelo puede ser difícil de coordinar; los equipos de cuidados paliativos pueden estar mejor capacitados para abordar estas necesidades. El manejo de las transiciones en la atención, incluido el cambio de la terapia activa contra el cáncer a un enfoque de atención de apoyo, puede ser difícil de equilibrar en una función de atención paliativa primaria. Además, las relaciones con los pacientes pueden basarse en las expectativas de mantener la positividad y la esperanza, que pueden verse afectadas por los intentos de dirigir la atención hacia un enfoque de manejo exclusivo de control de los síntomas^[7]

5. Derivación automática a cuidados paliativos con criterios estandarizados

La derivación automática a los cuidados paliativos puede permitir una atención más personalizada. Requiere un examen de rutina, criterios de referencia estandarizados y un equipo de cuidados paliativos establecido.

En la era de la atención personalizada del cáncer, los pacientes que tienen las mayores necesidades de atención de apoyo pueden ser identificados y referidos automáticamente a los cuidados paliativos especializados. Este enfoque requiere: 1) la detección de rutina de las necesidades de atención de apoyo, 2) criterios de referencia predefinidos con respaldo clínico y 3) un sistema de derivación automático en su lugar^[7]. Parece que este enfoque más específico no debe reemplazar el juicio clínico, pero puede ayudar a informar al oncólogo tratante para aumentar la atención^[7].

Estudios recientes sugieren que la evaluación de los síntomas de rutina en el entorno de la oncología ambulatoria mejora no solo la calidad de vida sino también la supervivencia. Es probable que estos esfuerzos den como resultado una mayor conciencia de la angustia por los síntomas y una remisión puntual y específica.

Se está realizando un trabajo continuo para identificar los criterios estandarizados adecuados, en función de las necesidades de atención y/o el calendario evolutivo presumible. Los pacientes generalmente prefieren ser referidos en base a sus necesidades; un estudio encontró que aquellos que sentían que la derivación a la atención paliativa era demasiado temprana tenían una carga de síntomas limitada en el momento de la derivación^[7]. La derivación basada en las necesidades de atención del paciente también está respaldada por los resultados de un panel de consenso internacional de 2016.

Después de 3 rondas de deliberaciones, un panel de 60 expertos llegó a un consenso sobre 11 criterios principales para la derivación a cuidados paliativos ambulatorios. Los pacientes que cumplieran con cualquiera de los criterios serían apropiados para la derivación. Curiosamente, 9 de los 11 criterios se basaron en las necesidades de atención del paciente y solo 2 se basaron en el tiempo (Tabla 1). Se está trabajando activamente para validar el uso de estos criterios para facilitar el remitir a pacientes oncológicos a la referencia. En otro estudio basado en la población de más de 11,000 pacientes, se usó la escala Palliative Performance Status para asignar a los pacientes como estable (PPS, 70% -100%), transicional (PPS, 40% -60%), final de la vida (PPS, 10% -30%), o muerto. La entrada al estado de transición (PPS, \leq 60%) se consideró un indicador potencial para la derivación de cuidados paliativos ^{17,18}.

Tabla 1. Derivación automática a cuidados paliativos con criterios estandarizados

<p>Basados en los síntomas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síntoma (s) físico (s) grave (s) • Síntoma (s) emocional (es) grave (s) • Solicitud de muerte acelerada. • Crisis espiritual o existencial. • 5. Asistencia en la toma de decisiones / planificación del cuidado. • Solicitud del paciente • Delirio • Metástasis cerebrales o leptomeníngeas. <p>Basadas en el tiempo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Compresión medular • Dentro de los 3 meses posteriores al diagnóstico de cáncer avanzado/incurable para pacientes con una mediana de supervivencia \leq1 y • Diagnóstico de cáncer
--

Tabla 1. Modificada de Hui and cols Lancet Oncol 2016

CONCLUSIONES

- Existe evidencia sólida para respaldar las unidades de cuidados paliativos independientes para mejorar los resultados de los pacientes. Estos servicios cuentan idealmente con un equipo interdisciplinar en centros más grandes y representan el estándar de atención actual contra el cual se deben medir otros modelos ambulatorios.
- Las unidades de cuidados paliativos integradas en Oncología pueden ser más adecuadas en centros más pequeños con recursos limitados de cuidados paliativos.
- Se necesita más investigación para evaluar el impacto de los cuidados paliativos dirigidos por enfermeras y cómo este modelo de atención se relaciona con los equipos de cuidados paliativos especializados.
- Diversos estudios han demostrado que los equipos de oncología que brindan cuidados paliativos por sí solos obtuvieron peor resultado en cuanto a mejora en la calidad de vida en comparación con los cuidados suministrados por un equipo especializado en cuidados paliativos; sin embargo, es importante que todos los oncólogos estén capacitados para brindar un nivel básico de cuidados paliativos.
- La derivación automática a los cuidados paliativos puede permitir una atención más personalizada. Requiere un examen de rutina, criterios de referencia estandarizados y un equipo de cuidados paliativos establecido. Se han identificado algunos criterios, 9 basados en las necesidades y 2 criterios basados en el tiempo para la derivación a cuidados paliativos ambulatorios, para pacientes con cáncer avanzado, que pueden ayudar a dirimir qué pacientes podrían derivarse de forma automática.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jordhøy MS, Fayers P, Loge JH, Ahlner-Elmqvist M, Kaasa S. Quality of life in palliative cancer care: results from a cluster randomized trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3884–94.
2. Zimmermann C, Swami N, Krzyzanowska M, et al. Early palliative care for patients with advanced cancer: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2014; 383: 1721–30.
3. Ferris FD, Bruera E, Cherny N, et al. Palliative cancer care a decade later: accomplishments, the need, next steps— from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3052–58.
4. Hery NI, Catane R, Kosmidis P, ESMO Taskforce on Supportive and Palliative Care. ESMO takes a stand on supportive and palliative care. *Ann Oncol* 2003; 14: 1335–37.
5. Taylor C, Munro AJ, Glynne-Jones R, et al. Multidisciplinary team working in cancer: what is the evidence? *BMJ* 2010; 340: c951
6. Choi BC, Pak AW. Multidisciplinarity, interdisciplinarity and transdisciplinarity in health research, services, education and policy: 1. Definitions, objectives, and evidence of effectiveness. *Clin Invest Med* 2006; 29: 351–64.
7. Kassa S., Lage JH., Aapro M, Albrecht T et al. Integration of oncology and Palliative care: A Lancet Oncology C Published online October 18, 2018 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30415-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30415-7)
8. Plan Andaluz de cuidados paliativos (2008-2012) [Internet]. Sevilla: Consejería de Salud; 2007 [Acceso 13 de marzo 2019]. Disponible en: <https://bit.ly/2laSXlY>
9. Consejería de Salud. IDC-Pal. Instrumento diagnóstico de la complejidad en cuidados paliativos: documento de apoyo al Proceso Asistencial Integrado Cuidados Paliativos [Internet]. Sevilla: Consejería de Salud. 2014 [Acceso el 14 de marzo 2019]. Disponible en: <https://bit.ly/2Vfetth>
10. Fernández López A. et al. Proceso Asistencial Integrado Cuidados Paliativos 3ª Edición [Internet]. Sevilla: Consejería de Salud y Familias, 2019. Disponible en: https://www.juntadeandalucia.es/export/drupaljda/PAI%20PALIATIVOS_4_DEFINITIVO_WEB.pdf
11. Temel JS, Greer JA, El-Jawahri A, et al. Effects of early integrated palliative care in patients with lung and GI cancer: a randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2017; 35: 834–41.
12. Albrecht T, Danova N, Dimitrov P et al. EU policy recommendations for quality improvement in cancer after-care at the community level. In: Albrecht T, Kiasuwa R, Van den Bulcke M, eds. *European guide on quality improvement in comprehensive cancer control*. Slovenia: National Institute of Public Health, 2017: 105–33.
13. Matin-Moreno J, Harris M, Gorgojo J, Clark D, Normand C, Centeno C. *Transforming research into action*.
14. *National Programme of Palliative Care in Slovenia*. Ministry of Health of Slovenia, 2010.
15. Hui D, Arthur J, Dalal S, Bruera E. Quality of the supportive and palliative oncology literature: a focused analysis on randomized controlled trials. *Support Care Cancer* 2012; 20: 1779–85.
16. Albrecht T, Danova N, Dimitrov P et al. EU policy recommendations for quality improvement in cancer after-care at the community level. In: Albrecht T, Kiasuwa R, Van den Bulcke M, eds. *European guide on quality improvement in comprehensive cancer control*. Slovenia: National Institute of Public Health, 2017: 105–33.
17. Kaasa S, Radbruch L. Palliative care research—priorities and the way forward. *Eur J Cancer* 2008; 44: 1175–79.
18. Hui D, Mori M, Watanabe SM, et al. Referral criteria for outpatient specialty palliative cancer care: an international consensus. *Lancet Oncol* 2016; 17: e552–59

MANEJO DE LA TOXICIDAD NEUROLÓGICA

Ramon de las Peñas Bataller.

Servicio de Oncología Médica. Consorcio Hospital Provincial de Castellón.

Raquel Ten Benajes.

Servicio de Oncología Médica. Consorcio Hospital Provincial de Castellón.

Silvia Rubio Novella. Servicio de Oncología Médica.

Servicio de Oncología Médica. Consorcio Hospital Provincial de Castellón.

La toxicidad neurológica de los tratamientos oncológicos es actualmente la más prevalente, estimándose que la presentan en algún grado aproximadamente el 60% de los pacientes que reciben quimioterapia. Su importancia se expresa tanto en el plano físico como en el plano funcional, psicosocial e incluso espiritual y sociofamiliar. 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, ya que 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 Sistema Nervioso Central (SNC) y 2.) Sobre el Sistema Nervioso Periférico (SNP).

TOXICIDAD SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)

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. 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].

Tipos de toxicidad sobre el SNC:

- La encefalopatía aguda aparece al cabo de horas o días tras la administración del fármaco. 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 infecciones. 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 clínico³.

- La encefalopatía subaguda aparece semanas después 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 estudios que demuestran la eficacia de la administración de dextrometorfano para revertir el cuadro en niños con encefalopatía subaguda por methotrexate .
- 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 -CHOP, p.e-. 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. 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 presenta trastornos electrolíticos diversos . 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:
 - infartos cerebrales, con un perfil clínico de isquemia y que, en algunos casos, se han relacionado con una microangiopatía tóxica en el caso de los citotóxicos y como un efecto directamente vascular en el caso de los tratamientos con fármacos antiangiogénicos como los anticuerpos antiVEGF -bevacizumab-, sorafenib y sunitinib.
 - mielopatía tóxica, relacionada con la exposición directa al fármaco por su administración intratecal.
 - ceguera cortical, rara complicación tras la administración de cisplatino o fludarabine.
 - leucoencefalopatía multifocal, descrita tras la administración de capecitabina.
 - meningitis aséptica relacionada con la quimioterapia intratecal.
 - hipofisitis inmunomediada, característica del tratamiento con “check-point inhibitors” -antiCTL4, antiPD1 y antiPDL1-².

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 1), 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, táctil y propioceptiva. 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 los 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. 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 daño en 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 periférico⁶.

VALORACIÓN DE LA NPQ

1. Valoración clínica:

Un “gold standard” será 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 aspectos⁷: 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.

Tipos de escalas de valoración de la NPQ como subescala de toxicidad

Las formas más comunes de valoración de la NPQ están incluidas en las escalas de valoración de toxicidad, siendo la más utilizada la NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) y, específicamente, la subescala de toxicidad neurológica sensitiva. Es muy válida para graduar toxicidades poco o muy severas, pero no para estados intermedios de severidad.

La denominada Total Neuropathy Score (TNS) 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, por lo que actualmente se considera la escala de valoración a utilizar en la rutina clínica diaria⁸.

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, más precozmente y más intensos que las recogidas en las escalas objetivas realizadas por los clínicos.

Hay numerosos cuestionarios de autovaloración para los pacientes, entre los que destacan el **QLQ-CIPN20** de la EORTC, el **Patient Neurotoxicity Questionnaire (PNQ)** y el **Functional Assessment of Cancer/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity (FACT/GOG-Ntx)** que, quizás es el que ha demostrado mayor consistencia. Existen asimismo escalas subjetivas diseñadas específicamente para determinados citostáticos como el oxaliplatino, cisplatino, así como escalas que miden la existencia de dolor neuropático asociado a la administración de determinados citostáticos⁹.

2. 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. 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, que han demostrado utilidad en la neuropatía por oxaliplatino, ya que son capaces de demostrar alteraciones antes que los estudios de conducción nerviosa. 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.

3. 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 que codifican enzimas de detoxificación de la glutatión-s-transferasa (GSTP- 1, GSTM1) y los relacionados con el metabolismo de fármacos (ABCB1, CYP2C8, CYP3A). Recientemente se han añadido a la lista variantes de los genes EPHA 5, 6 y 8 (erythropoietin-producing human hepatocellular receptors) como contribuyentes a la neuropatía mediada por paclitaxel y con un papel también en la reparación del daño neuronal; este efecto los convierte en potenciales genes marcadores de neuropatía relacionada con fármacos neurotóxicos¹¹.

CITOSTÁTICOS ASOCIADOS CON NEUROTOXICIDAD PERIFÉRICA^{12, 1,2}:

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 fármaco - y se puede seguir de mialgias y dolor de tipo neuropático, formando parte lo que se denomina síndrome algico agudo por paclitaxel y que suele ser premonitorio de una futura neuropatía sensitiva. 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.

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-laríngeo, 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. Entre los tratamientos de la neurotoxicidad por oxaliplatino se han investigado los fármacos anticomociales, 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 aguda¹³.

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 que 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.

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 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. 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 fármaco. 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. 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. 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.

Nuevos agentes neurotóxicos:

Inhibidores de Kinasa: Imatinib, sunitinib y sorafenib provocan principalmente rampas musculares y mialgias transitorias (incidencias del 49 y del 20% respectivamente), que suelen resolver con calcio, magnesio o quinina.

Inmunoterapia14: Los efectos adversos inmunes se llegan a observar hasta en el 10-30% de los pacientes tratados con un único agente y hasta en el 55% en los tratados con terapia combinada con dos agentes. Los efectos neurotóxicos son muy raros (entre el 1 al 3% de los pacientes). En general, los efectos adversos inmunomediados se desarrollan entre las primeras semanas y hasta meses después del inicio del tratamiento.

- **Células T con receptor de antígeno quimérico (terapia CART):** La causa más frecuente de toxicidad con esta terapia es la respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) debido a una liberación incontrolada de citocinas (con un aumento cuantificable de la interleukina IL-6). La neurotoxicidad también puede aparecer incluyendo síntomas como: alucinaciones, ataxia, apraxia, parálisis facial periférica, mioclonías, temblores o síncope. La dexametasona tiene muy buena penetrancia en el sistema nervioso y se utiliza como terapia de primera línea para la neurotoxicidad inducida por terapia CART
- **Ipilimumab (Anti CTLA-4):** Sus efectos adversos suelen aparecer tras las 6 semanas del inicio del tratamiento siendo el efecto neurotóxico principal la hipofisitis. Se han reportado casos de síndrome PRES, meningitis aséptica, síndrome de Tolosa Hunt, mielitis transversa, síndrome de Guillain-Barre, neuropatía sensitiva y motora o miastenia gravis. Asimismo, también se han reportado casos de disfunción autonómica (vejiga neurógena, neuropatía entérica).
- **Pembrolizumab y nivolumab:** Ambos anticuerpos, como el ipilimumab, causan hipofisitis y se han descrito casos de vasculitis intracraneal, encefalitis límbica, síndrome PRES, miastenia gravis y neuropatía periférica.

El manejo terapéutico de la toxicidad neurológica inmunomediada es igual a la que afecta a otros órganos: corticoides a dosis moderadas/altas y/o infliximab, en función de la severidad de la misma¹⁵.

Tabla 1.- Fármacos Neurotóxicos

Fármaco		Toxicidad sobre el SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO	Toxicidad sobre el SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
Derivados del platino	Cisplatino	Daño axonal sensitivo simétrico (axones de las neuronas del ganglio de una raíz dorsal) causante de neuropatía sensitiva crónica, con efecto acumulativo ("coasting") y mielosupresión.	Ototoxicidad y tinitus en un 20% y 40% respectivamente (dosis dependiente, poco reversible).
	Oxaliplatino	Neuropatía sensitiva aguda (disestesias, parestesias orales, periroales y de extremidades, calambres).	Menos ototóxico.
	Carboplatino	Menos neurotóxico.	Ototoxicidad.
Agentes anti-microtúbulo	Taxanos (paclitaxel, docetaxel, cabalitzaxel)	Neuropatía sensitiva crónica.	
		Daño axonal sensitivo (toxicidad dependiente de dosis, dolor neuropático, fibras más finas primero afectas).	Crisis epilépticas, encefalopatía.
		Cabalitzaxel presenta menos toxicidad dependiente de dosis.	Disgeusia.
	Alcaloides de la vinca (vincristina)	Neuropatía sensitiva crónica (fibras más finas primero afectas), neuropatía motora crónica y sensitivo-motora, dolor neuropático y disfunción autonómica.	Neuropatía craneal, SIADH.
	Vinblastina, vinorelbina	Neuropatía sensitiva menos severa (raro).	
	Eribulina, Ixabepilona	Neuropatía sensitivo-motora.	
	Emtansina (usada en combinación con Trastuzumab)	Neuropatía.	
Inhibidores del proteasoma	Bortezomib	Daño axonal sensitivo reversible (dolor neuropático, fibras más pequeñas primero afectas, dosis dependiente).	
Otros fármacos inmunomoduladores	Talidomida	Neuropatía sensitiva y motora tanto fibras finas como gruesas (dependiente de tiempo de exposición).	
Antimetabolitos	Metotrexate		Meningitis aséptica, mielopatía transversa, encefalopatía aguda/subaguda, leucoencefalopatía crónica. Leucoencefalopatía necrotizante (raro).
	5-Fluoracilo	Neuropatía.	Síndrome cerebelar agudo, encefalopatía aguda (secundaria a hiperamonemia), cefalea.
	Capecitabina		Neuropatía óptica, distonía focal, parkinsonismo, crisis epilépticas. Síndrome cerebelar, encefalopatía, leucoencefalopatía multifocal.
	Ara-C (Citarabina)	Neuropatía.	Síndrome cerebelar; crisis epilépticas, encefalopatía, leucoencefalopatía, neuropatía craneal, extrapiramidalismos, mielopatía (raros).
Inhibidores de tirosina kinasa	Imatinib		
	Sunitinib	Mialgias (más raro por rabdomiolisis).	Hematomas subdurales; síndrome PRES, leucoencefalopatía posterior reversible, ictus isquémicos (raros).
	Sorafenib		
	Gefitinib/ Erlotinib		Crisis epilépticas, cefalea.
Anticuerpos	Bevacizumab	Mialgias (más raro por rabdomiolisis)	Afectación de la memoria, síndrome PRES, ictus hemorrágicos, leucoencefalopatía posterior progresiva reversible.
	Alemtuzumab	Mialgias y parestesias (raro).	Encefalopatía crónica (pérdida de memoria) y aguda (cefalea, mareo); leucoencefalopatía multifocal progresiva, encefalopatía-neuronopatía de células granulares y meningitis (raros).
	Brentuximab		
	Blinatumomab	Neuropatía, parestesias y temblores.	Encefalopatía aguda (mareo, confusión, alucinaciones, cefaleas); crisis epilépticas y afasia (raro).
	Cetuximab/ Panitumumab		Crisis epilépticas, cefalea.
Inmunoterapia: Inhibidores de los puntos de control inmune	Ipilimumab	Desmielinizantes (Guillain-Barré y polineuropatía desmielinizante crónica), miositis, miastenia gravis, disfunción autonómica.	Hipofisitis en el 18% de los pacientes, cefalea y fatiga; afectación de funciones ejecutivas, de memoria y encefalopatía aguda, meningitis aséptica, síndrome de Tolosa-Hunt, mielitis transversa (raros).
	Nivolumab	Miastenia gravis.	Efectos neuroendocrinos, afectación de funciones ejecutivas y de memoria; desmielinización del SNC, encefalitis inmunomediada (raros).
	Pembrolizumab	Miastenia gravis, Guillain-Barré, polineuropatía.	Efectos neuroendocrinos, afectación de funciones ejecutivas y de memoria; vasculitis intracraneal, encefalitis límbica, síndrome PRES (raros).
Terapia celular con células CAR-T			Cefalea, crisis epilépticas, temblor, encefalopatía crónica (más del 40%), eventos isquémicos, parálisis facial central, hipofisitis.

Ref. Li y Arrillaga-Romany, 2018; Wick et al., 2016.

Tabla 2: Cuadro resumen Manejo de Neurotoxicidad Inducida por Tratamientos Oncológicos

ASPECTOS GENERALES	Puede confundirse con la afectación metastásica y síndromes paraneoplásicos. En estos casos no necesario disminuir dosis o retirada de tratamiento.	
	Puede aparecer de forma moderada y larvada o bien de forma severa y permanente, provocando empeoramiento en la calidad de vida del paciente.	
	La afectación más frecuente es la NEUROPATÍA PERIFÉRICA (NP)	
	Factores de riesgo para NP: Dosis e intensidad de dosis, duración de tratamiento, administrar con otros agentes que provoquen neurotoxicidad, edad, vía de administración y predisposición genética.	
QT BASADA EN PLATINO	CISPLATINO	Neuropatía Periférica - Toxicidad más frecuente - Dosis acumulada 300mg/m ² - Interrupción tratamiento mejoría (algunos casos no completa). En 30% empeoramiento en los primeros meses Ototoxicidad - Pérdida auditiva bilateral e irreversible - Dosis dependiente
	CARBOPLATINO	-NP y ototoxicidad infrecuentes a dosis estándar. A altas dosis severas
	OXALIPLATINO	Neurotoxicidad Aguda -Sensibilidad al frío (tocar objetos o deglutir)+parestesias y disestesias manos, pies y región perioral. -Depende: Dosis administrada(>130mg/m ²) y tasa infusional - Puede aparecer en cada ciclo (desde el 1º) entre las 24-72h. - Puede desaparecer entre ciclos o no Neuropatía Sensitiva acumulada - Afectación sensitiva, simétrica y distal. No motora ni autonómica. - Interrupción mejoría clínica, en casos empeoramiento.
ASCO : NO RECOMIENDA NINGUNA ESTRATEGIA PREVENTIVA DOLOR NEUROPATICO: BENEFICIO USO PREGABALINA y DULOXETINA		
QT NO BASADA EN PLATINO	PACLITAXEL Y DOCETAXEL	- Neuropatía sensitiva periférica y Sd. Dolor agudo - Toxicidad: Paclitaxel (60%) vs Docetaxel (15%) - Dosis dependiente: 1000mg/m ² vs 400mg/m ² - Mejoría discontinuación tratamiento, algunos casos persistencia
	VINCRISTINA	-Neuropatía sensitiva y motora - Dosis dependiente - toxicidad: uso Azoles (inhibición CYP3A4). Usar Nanoazol. - Desaparición a los pocos meses de finalizar
	METOTREXATE	- Según la vía administración: 1. Intratecal: Meningitis aséptica y mielopatía transversa 2. Altas dosis intravenosas: Encefalopatía aguda y subaguda - Según tiempo: Aguda, Subaguda y Crónica (Leucoencefalopatía) - Se administra Leucovorin para evitar depleción de folato
	BORTEZONIB	-Neuropatía sensitiva dolorosa (50%) -Dosis dependiente - Plateau 40-45mg/m ² - Suspensión 85% recuperación 2-3 meses
	IFOSFAMIDA	-Encefalopatía (10-30%) Inicia a las 6h y dura varios días - ↑Riesgo: disfunción renal, ↓albumina, uso aprepitant como antiemético y cisplatino previamente - Prevención o tratamiento: Tiamina, azul metileno o dexmedetomidina
INHIBIDOR TIROSIN KINASA	IMATINIB	- Mialgias y calambres: mejoran con suplementos de calcio y magnesio -Hematomas subdurales espontáneos (2-7%) ausencia de anticoagulación y trauma
	SUNITINIB	-Encefalopatía hipertensiva - Cuadro confusional, alucinaciones y extrapiramidalismo en pacientes >70 años c on leucoencefalopatía arterioesclerosa
INMUNOTERAPIA	PEMBROLIZUMAB Y NIVOLUMAB	- Hipofisitis - Miastenia Gravis - Encefalitis límbica - Polineuropatía (clínica larvada)
		Tiempo prlongado de tratamiento - Interrumpir tratamiento y uso de corticoides altas dosis

BIBLIOGRAFIA

1. Ly KN and Arrillaga-Romany IC. Neurologic Complications of Systemic Anticancer Therapy *Neurol Clin* 2018; 36: 627–651.
2. Wick W, Hertenstein A, Plattenn M Neurological sequelae of cancer immunotherapies and targeted therapies. *Lancet Oncol* 2016; 16: e529–41.
3. 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.
4. Afshar M, Birnbaum D and Golden C. Review of Dextromethorphan Administration in 18 Patients With Subacute Methotrexate Central Nervous System Toxicity. *Pediatric Neurology* 2014; 50(6): 625–629.
5. How J, Blattner M, Fowler S, Wang-Gillam A and Schindler SE. Chemotherapy-associated Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: A Case Report and Review of the Literature. *The Neurologist* 2016; 21:112–117.
6. Avan A, Postma TJ, Ceresa C, Avan A, Cavaletti G, et al. Platinum-Induced Neurotoxicity and Preventive Strategies: Past, Present, and Future. *The Oncologist* 2015; 20:411–432.
7. 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.
8. Haryani H, Fetzer SJ, Wu C and Hsu Y. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Assessment Tools: A Systematic Review. *ONF* 2017; 44(3): E111–E123.
9. 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 platinum. *Cancer Nurs*. 2010; 33:173-183.
10. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, Lavoie-Smith EM, et al. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2014; 32(18): 1941–1967.
11. Frederiks CN, Lam SW, Guchelaar HJ and Boven E. Genetic polymorphisms and paclitaxel- or docetaxel-induced toxicities: A systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(10):935-50.
12. Argyriou AA, Bruna J, Marmiroli P et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): An update. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 82:51–77.
13. Argyriou AA, Cavaletti G, Antonacopoulou A et al. Voltage-gated sodium channel polymorphisms play a pivotal role in the development of oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity: Results from a prospective multicenter study. *Cancer* 2013;119: 3570–3577.
14. Postow MA, Sidlow R and Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *New Eng J Med* 2018; 378(2), 158–168.
15. Haanen JB, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; on behalf of the ESMO Guidelines Committee. *Ann of Oncol* 2017; 28: i119–i142.

TOXICIDAD GASTROINTESTINAL DEL TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO

Beatriz Castelo Fernández.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Ismael Ghanem Cañete.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Jaime Feliu Batlle.

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, doxorubicina, 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 tratamiento¹.

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, y de mucositis o ulceraciones, en los más severos¹.

Para clasificar la mucositis según su severidad se utilizan varias escalas como las de la RTOG/EORTC² o la CTCAE v5.0³ (Tabla 1 y 2). La figura 1 ilustra, a modo de ejemplo, algunos de los hallazgos que se pueden encontrar en los distintos grados de mucositis oral.

Tabla 1. Clasificación de mucositis aguda según los criterios RTOG/EORTC²

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 nalgesia	Mucositis confluyente, dolor intenso	Ulceración, hemorragia, necrosis

Tabla 2 Clasificación de mucositis aguda según los criterios CTCAE v5.0 (criterios de toxicidad común de efectos adversos)³

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. Está indicado modificar la dieta	Dolor intenso que interfiere con la ingesta oral	Consecuencias que ponen en riesgo la vida. Está indicada la intervención rgente.	Muerte

Figura 1 Hallazgos que se pueden encontrar en los distintos grados de mucositis oral



La prevención del daño mucoso es primordial. La revisión de las piezas dentales con extracción de aquéllas que estén en mal estado es obligatoria especialmente si se va a recibir tratamiento radioterápico por un tumor de cabeza y cuello. Una correcta higiene bucal reduce la incidencia y la gravedad de la mucositis. En la práctica diaria se utilizan enjuagues con manzanilla, agua con bicarbonato y antisépticos con clorhexidina, cuya finalidad es evitar la proliferación de la flora saprofita en la mucosa con daño epitelial incipiente y así evitar la sobreinfección¹. Fármacos como la glutamina, la amifostina, el factor estimulante de la proliferación de queratinocitos (palifermina) no han demostrado resultados concluyentes en ensayos clínicos¹.

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 analgésica con la escala visual analógica (EVA).

El uso del láser de baja potencia en el tratamiento de la mucositis oral demuestra una reducción media de 4.21 días en el tiempo hasta la resolución completa de la mucositis oral (CI -5.65 a -2.76), siendo mayor su evidencia en la resolución de la mucositis de niños y adolescentes que en la de los adultos⁴.

El uso de geles de lidocaína al 2%, benzidamina 0,15% (15 ml cada 2-3 horas) como anestésicos locales, antes de las comidas ayuda a realizar ingestas orales menos sintomáticas¹.

En caso de esofagitis o gastritis se recomienda el uso de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio (200mg 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 1g en suspensión cuatro veces al día, antes de las comidas y después de los antiácidos ya que requiere un medio ácido para actuar⁵.

En caso de sobreinfección por *Candida* spp., se añadirá tratamiento con Fluconazol oral (dosis de carga 100mg día 1, seguido de 50mg al día durante 7-14 días). En caso de mala evolución clínica, habrá que descartar infecciones por virus herpes simple o citomegalovirus, e instaurar el tratamiento específico¹.

DIARREA

Recientemente se han revisado las guías europeas sobre el manejo de la diarrea en el paciente oncológico por lo que nos apoyaremos en ellas para desarrollar este⁶.

La diarrea se define como un aumento en el número de deposiciones objetivamente definido como más de tres al día. Se presenta aproximadamente en un 10% de los pacientes con cáncer avanzado y es uno de los síntomas que más deteriora su calidad de vida. Entre las causas más frecuentes están las secuelas de una cirugía intestinal extensa, la toxicidad de la quimioterapia, inmunoterapia y radioterapia, la enfermedad injerto contra huésped en los trasplantes hematológicos e incluso el origen infeccioso.

La tabla 3 refleja los grados de diarrea y su significado², si bien en ocasiones esta clasificación se queda incompleta al no recoger otros síntomas digestivos acompañantes, el volumen de la deposición o la percepción de severidad para el paciente. Tabla 3 Grados de diarrea de acuerdo a CTCAE v.5³

Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grade 5
Incremento menor a 4 deposiciones al día sobre el número de deposiciones basales. Incremento leve de deposiciones respecto a basal, en caso de ostomía	Incremento en 4-6 deposiciones al día sobre el basal, necesidad de fluidos iv < 24h, Incremento moderado de deposiciones respecto a basal, en caso de ostomía, que no interfiere en las actividades diarias	Incremento en más de 7 deposiciones al día sobre el basal; incontinencia; necesidad de fluidoterapia ≥24 horas; hospitalización; Incremento severo de deposiciones respecto a basal, en caso de ostomía, que interfiere en las actividades diarias	Repercusión orgánica (shock hipovolémico, etc)	Muerte

En la tabla 4 se describen los principales quimioterápicos y agentes diana causantes de diarrea.

TABLA 4. Principales quimioterápicos y agentes diana causantes de diarrea

Quimioterápico	Incidencia de diarrea G3-4 (%)
XELIRI	47%
FOLFOXIRI	20%
5FU en bolo	16%
FOLFIRI	14%
Agentes diana	Incidencia de diarrea G3-4 (%)
Inhibidores EGFR	
Gefitinib	1-5%
Erlotinib	3-6%
Afatinib	14-22%
Cetuximab	4-28%
Panitumumab	8-20%
Inhibidores HER 2	
Lapatinib	3-14%
Trastuzumab	2-6%
Pertuzumab	5-8%
Inhibidores BRAF	
Vemurafenib	0%
Dafrafenib	0%
Inhibidores MEK	
Cobimetinib	4%
Trametinib	4%
Inhibidores EML4/ALK	
Crizotinib	0%
Inhibidores multiquinasa	
Imatinib	1%
Pazopanib	4%
Sunitinib	5-8%
Axitinib	11%
Sorafenib	2-8%
Vandetanib	10%
Regorafenib	5-8%
Cabozantinib	12%
Lenvatinib	8%
Inhibidores de m-TOR	
Everolimus	1-3%
Temsirolimus	1%
Inhibidores CDK4-6	
Palbociclib	1-4%
Ribociclib	1%
Abemaciclib	13-20%
Inhibidores PARP	
Olaparib	0%
Rucaparib	0%

XELIRI capecitabina-irinotecan, FOLFOXIRI: 5Fluorouracilo-capecitabina-irinotecan, FOLFIRI: 5Fluorouracilo-irinotecan, EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico, HER2: Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico, EML4/ALK: Echinoderm microtubule associated protein-like 4/ Anaplastic Lymphoma kinase), CKD4-6: Quinasa dependiente de ciclinas 4-6, PARP: Poli ADP ribosa polimerasa

Cuando alcanza 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 fármacos 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 de 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 octreótide: 100-150 mcg sc / 8h o [25-50 mcg/h iv], con aumento de dosis de hasta 500mcg sc /8h hasta controlar los síntomas e incluso antibióticos intravenosos (fluoroquinolonas). Por supuesto se debe suspender el tratamiento oncológico hasta la resolución del cuadro.

ESTREÑIMIENTO

El estreñimiento es un síntoma frecuente que afecta al 40-60% de los pacientes con enfermedad oncológica avanzada y hasta al 90% de los pacientes tratados con opioides.

Se define como un tránsito lento de las heces a lo largo del intestino a consecuencia de un movimiento intestinal también enlentecido lo que da lugar a unas deposiciones duras, secas y escasas. Para definir el estreñimiento crónico o funcional solemos usar los criterios Roma III (Tabla 5) si se cumplen dos criterios durante al menos 12 semanas en los últimos 12 meses (no necesariamente consecutivos)⁷

Tabla 5 Criterios Roma III del estreñimiento crónico o funcional

<p>≤3 movimientos intestinales por semana Heces duras o heces caprinas Defecación con esfuerzo Sensación de defecación incompleta Sensación de impactación anorectal u obstrucción Necesidad de desimpactación fecal manual</p>
--

La Tabla 6 muestra los diferentes factores etiológicos que explican esta elevada prevalencia⁸.

Tabla 6 Factores orgánicos y funcionales relacionados con el estreñimiento en la enfermedad oncológica avanzada⁷

<p>Causas orgánicas Farmacológicas Metabólicas Alteraciones neuromusculares Alteraciones neurológicas Causa estructural Dolor</p>	<p>Opioides, antiácidos, antitúxicos, anticolinérgicos, antidepresivos, antieméticos, neurolépticos, hierro, diuréticos, quimioterápicos Deshidratación, hipercalcemia, hipopotasemia, uremia, diabetes melitus, hipotiroidismo Miopatías Disfunción autonómica, tumores cerebrales o espinales, lesión médula espinal Masas abdomino-pélvicas, fibrosis rádica, carcinomatosis peritoneal Dolor oncológico, dolor óseo, dolor anorectal</p>
<p>Causas funcionales Dieta Ambiente Otros factores</p>	<p>Bajo consumo de fibra, anorexia, baja ingesta de alimentos o líquidos Ausencia de privacidad, dependencia en el cuidado, origen cultural Inactividad, edad, sedación, depresión</p>

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. El tratamiento del estreñimiento engloba medidas generales encaminadas a eliminar los factores causantes del mismo y tratamiento farmacológico⁸.

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. 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 actúan por varios mecanismos, aunque tienen uno predominante:

Laxantes reguladores (salvado o metilcelulosa). Actúan aumentando el volumen de la masa fecal y suelen ser mal tolerados por los pacientes en fases avanzadas de la enfermedad.

Laxantes detergentes (parafina). Actúan permitiendo el paso de agua a la masa fecal, reblandeciéndola.

Laxantes osmóticos o salinos (sobre todo, azúcares). Aumentan la presión osmótica a nivel de la luz intestinal, aumentando el paso de agua hacia la misma.

Laxantes procinéticos (senósidos). Aumentan el peristaltismo intestinal. No deben emplearse en caso de obstrucción intestinal.

Generalmente se recomienda una combinación de laxantes y las dosis deben ser tituladas hasta encontrar un buen equilibrio entre el efecto deseado (deposiciones sin dificultad cada dos o tres días) y los efectos secundarios (dolor, diarrea). Algunos ejemplos de combinaciones de laxantes son:

1. Mezcla laxante con detergente + osmótico + purgante: si el paciente no tiene antecedentes de estreñimiento, se mezclarán 5cc de cada jarabe y se le dosificará al paciente cada 8-12 horas. Si tiene antecedentes de estreñimiento, se mezclarán 10cc y se le dará cada 8-12 horas. Esta dosificación puede irse aumentando según la necesidad del enfermo.
2. Si el paciente rechaza los jarabes o éstos le provocan náuseas o vómitos, se le dará un laxante purgante en grageas (desde un comprimido cada 12 horas hasta 2 cada 8 horas, según la respuesta) o en supositorio por la noche.

El inicio del efecto de la mayoría de los laxantes es de 48 a 72 horas. Las intervenciones rectales (enemas y supositorios) se deben evitar mientras sea posible, pero pueden ser necesarias, si el laxante por vía oral no es efectivo o ante la presencia de un fecaloma. En este caso se deben administrar enemas lentos con o sin laxantes potentes orales, como sales de magnesio (hasta 250cc por día), fosfato disódico/monosódico (25 a 45 ml) o solución de polietilenglicol "solución de colon" (incómodo por el alto volumen necesario: 250 ml a 1 litro), con posibilidad de repetir durante las 48 horas siguientes, si no hay respuesta. Si fracasan las medidas anteriores, se necesita hacer extracción manual del mismo.

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. El auge de la inmunoterapia nos ha hecho interiorizar más esta eventual toxicidad y nos ha obligado a tomar conciencia de la importancia de un estudio serológico para el virus de la hepatitis B y C previo a los tratamientos inmunológicos.

La reacción a los diferentes quimioterápicos puede manifestarse con un patrón de citolisis por necrosis hepatocelular, colestasis, esteatosis, fibrosis hepática u obstrucción sinusoidal⁹.

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)³.

Tabla 7 Grados de toxicidad hepática de acuerdo a CTCAE v.5²

Efecto adverso	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Elevación GOT Elevación GPT	>LSN-3 x LSN si valor basal normal, 1.5-3 x valor basal si el basal no era normal	>3-5 LSN si valor basal normal, >3-5 x valor basal si el basal no era normal	>5-20 LSN si valor basal normal, >5-20 x valor basal si el basal no era normal	>20 LSN si valor basal normal, >20 x valor basal si el basal no era normal	
Elevación de bilirrubina	>LSN-1.5 x LSN si valor basal normal, 1-1.5 x valor basal si el basal no era normal	>1.5-3 LSN si valor basal normal, >1.5-3 x valor basal si el basal no era normal	>3-10 LSN si valor basal normal, >3-10 x valor basal si el basal no era normal	>10 LSN si valor basal normal, →10 x valor basal si el basal no era normal	
Elevación GGT	>LSN-2.5 x LSN si valor basal normal, 2-2.5 x valor basal si el basal no era normal	→2.5-5 LSN si valor basal normal, →2.5-5 x valor basal si el basal no era normal	>5-20 LSN si valor basal normal, >5-20 x valor basal si el basal no era normal	>20 LSN si valor basal normal, >20 x valor basal si el basal no era normal	
Elevación Fosfatasa alcalina	>LSN-2.5 x LSN si valor basal normal, 2-2.5 x valor basal si el basal no era normal	>2.5-5 LSN si valor basal normal, >2.5-5 x valor basal si el basal no era normal	>5-20 LSN si valor basal normal, >5-20 x valor basal si el basal no era normal	>20 LSN si valor basal normal, >20 x valor basal si el basal no era normal	
Fallo hepático			Asterixis, encefalopatía moderada, toxicidad hepática inducida por drogas, limitación para el autocuidado	Complicaciones con riesgo vital, encefalopatía moderada-severa, coma	Muerte
Hipertensión portal		Disminución del flujo portal hepático	Flujo portal reversible/ retrógrado asociado a varices y/ o ascitis	Complicaciones con riesgo vital, necesaria intervención urgente	Muerte

A continuación, se revisa la hepatotoxicidad de los principales agentes quimioterápicos^{10,11}.

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 glutatión 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. La capecitabina provoca frecuentemente hiperbilirrubinemia reversible, pero; no es necesario el ajuste de dosis en pacientes con disfunción hepática. La citarabina a dosis altas, produce elevación transitoria de las transaminasas. El metotrexate produce hepatotoxicidad dependiendo 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, 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

RESUMEN

Cualquiera de las toxicidades descritas en este capítulo repercute en la calidad de vida de los pacientes y puede condicionar interrupciones más o menos prolongadas de los tratamientos aspectos que pueden ser importantes, especialmente, en el contexto adyuvante de la enfermedad. La mayoría de las veces requieren de un manejo farmacológico pero una correcta información al paciente de los efectos secundarios esperables puede ayudar a un diagnóstico precoz y más efectivo de dicha toxicidad.

BIBLIOGRAFIA

1. Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, Herrstedt J. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Annals of Oncology* 2015; 26:139-51.
2. Riesenbeck D, Dorr W. Documentation of radiation-induced oral mucositis. Scoring systems. *Strahlenther Onkol* 1998; 174:44-6.
3. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0, November 2017, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf (Accessed March 27, 2018).
4. Anschau F, Webster J, Capra MEZ, de Azeredo da Silva ALF, Stein AT. Efficacy of low-level laser for treatment of cancer oral mucositis: a systematic review and meta analysis. *Lasers Med Sci*. 2019 Feb 7. doi: 10.1007/s10103-019-02722-7. [Epub ahead of print]
5. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 2014; 120:1453-61.
6. Bossi P, Antonuzzo A, Cherny NI, Rosengarten O, Pernot S, Trippa F, et al. Diarrhoea in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2018; 29:126-42.
7. Drossman DA. Rome III: the new criteria. *Chin J Dig Dis* 2006; 7: 181-185.
8. Larkin PJ, Cherny NI, La Carpia D, Guglielmo M, Ostgathe C, Scotté F, et al. Diagnosis, assessment and management of constipation in advanced cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2018; 29:111-25.
9. Rodriguez-Frias EA1, Lee WM Cancer chemotherapy II: atypical hepatic injuries. *Clin Liver Dis*. 2007 Aug;11(3):663-76.
10. King PD, Perry MC. Hepatotoxicity of chemotherapy. *Oncologist*. 2001;6(2):162-76.
11. White MA, Fong Y, Singh G. Chemotherapy-associated hepatotoxicities. *Surg Clin N Am* 2016; 96:207-17.

EMESIS INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA

Margarita Majem Tarruella.

Servicio de Oncología Médica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Maria Borrell Puy.

Servicio de Oncología Médica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia, globalmente definidas por el concepto de emesis inducida por quimioterapia (EIQ) afectan a la mayoría de los pacientes oncológicos tratados con quimioterapia, interfiriendo en su calidad de vida y pueden contribuir a una menor adherencia a los tratamientos. Como oncólogos debemos de conocer la fisiopatología, principales factores de riesgo predisponentes, así como las estrategias terapéuticas adecuadas para prevenirlas o erradicarlas.

El desconocimiento de la EIQ incrementa el gasto de recursos sanitarios (aumento de las consultas e ingresos hospitalarios) y conlleva a mayores complicaciones médicas (alteraciones metabólicas y déficits nutricionales, agravar la anorexia-caquexia y predisponer a náuseas y vómitos anticipatorios condicionados por experiencias adversas previas).

En los siguientes apartados pretendemos exponer la evidencia suficiente en la prevención y el manejo de la EIQ para que sea de ayuda en nuestra práctica clínica diaria.

EVALUACIÓN Y ABORDAJE INICIAL DE LA EIQ

Antes de decidir una estrategia terapéutica de la EIQ es imprescindible establecer una orientación etiológica basada en la anamnesis, exploración física y en algunos casos mediante exploraciones complementarias. El diagnóstico diferencial de la EIQ incluye:

- Emesis por fármacos.
- Alteraciones metabólicas.
- Irritación directa del tubo digestivo.
- Causas mecánicas como la obstrucción intestinal.
- Causas centrales como la hipertensión intracraneal o la irritación meníngea.
- Causas psicógenas como la ansiedad, miedo o repulsión.

DEFINICIONES

La emesis es un término médico que engloba tres conceptos:

- Náuseas: es la percepción subjetiva de una sensación desagradable que puede o no culminar en vómito.
- Arcadas: son las contracciones rítmicas abdominales y respiratorias, eyectoras, que no se siguen de la expulsión del contenido gástrico.
- Vómitos: expulsión del contenido del estómago a través de la boca.

FISIOPATOLOGÍA DE LA EIQ

A pesar de los numerosos estudios realizados, la fisiología de la emesis no es bien conocida. El sistema nervioso central es el responsable de recibir y procesar el estímulo del vómito.

Las principales estructuras implicadas son el área postrema (zona gatillo quimiorreceptora), centro del vómito, núcleo dorsal motor del vago y las células enterocromafines del tracto gastrointestinal¹.

Se han asociado cerca de 30 neurotransmisores a la EIQ, si bien hay 3 que se consideran los más importantes: dopamina, 5-hidroxitriptamina o serotonina y sustancia P.

Básicamente los agentes antineoplásicos inducen la emesis por dos vías que se representan en la Figura 1:

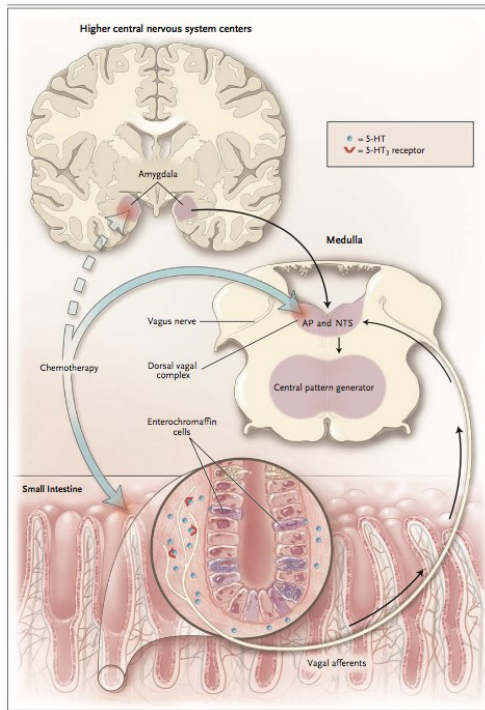


Figura 1: Hesketh et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. N Engl J Med 2008;358:2482-94

1. El daño en las células entero cromafinas del intestino delgado libera 5-hidroxitriptamina (5-HT) que actúa en los receptores de las fibras vagales aferentes y activa el nucleus tractus solitarius (NTS) y el área postrema (AP) que forman parte del núcleo dorsal del vago el cual presenta múltiples receptores para neurotransmisores capaces de inducir la emesis.

2. En segundo lugar, los agentes citotóxicos también inducen lisis celular con liberación de sustancia P que se une a los receptores de neuroquinina (R-NK1) localizados en el complejo dorsal del vago.

FACTORES DE RIESGO DE LA EIQ

Existen varios factores que pueden afectar la incidencia y la severidad de la EIQ:

1. Tipo de agente antineoplásico.
2. Dosis del agente antineoplásico.
3. Esquema de administración.
4. Uso de radioterapia concurrente y localización (abdominal, total corporal...).
5. Sexo: las mujeres presentan mayor incidencia de emesis que los hombres.
6. Edad: mayor riesgo emético en pacientes jóvenes.
7. Consumo de alcohol: Los pacientes con mayor consumo presentan menor incidencia de EIQ.
8. Historia previa de cinetosis o hiperemesis gravídica.

TIPOS DE EMESIS INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA

Se ha descrito 3 tipos de EIQ: aguda, retardada y anticipatoria. Reconocer cada una de ellas es imprescindible por las implicaciones en la prevención y el tratamiento de las mismas ² :

1. **EIQ aguda:** Aparece entre 0-24 horas tras el inicio de la quimioterapia. Su severidad depende del potencial emetógeno de los fármacos utilizados, y lo más importante es su prevención. En ausencia de una profilaxis antiemética eficaz, suele aparecer en las primeras 2 horas, siendo su pico máximo a las 4-6 horas.
2. **EIQ retardada:** Aparece a partir de 24 horas tras finalizar la quimioterapia. Sin profilaxis antiemética, suele aparecer a las 48-72 h después del tratamiento, resolviéndose en los 2-3 días posteriores. Es de menor intensidad que la emesis aguda y menos frecuente, si bien es de peor control e influye en la nutrición e hidratación del paciente. La emesis retardada es típica de la quimioterapia altamente emetógena. El factor de riesgo más importante de la emesis tardía es el mal control de la emesis aguda.
3. **EIQ anticipatoria:** aparece previa al tratamiento, y está condicionada por una mala experiencia previa a partir del segundo ciclo de quimioterapia.

CLASIFICACIÓN DE QUIMIOTERAPIA SEGÚN EL POTENCIAL EMETÓGENO

En 1997 Hesketh propuso una clasificación que dividía a los agentes quimioterápicos en 5 grupos según el potencial emetógeno³. Esta clasificación fue ampliamente aceptada y utilizada para establecer la pauta de profilaxis antiemética con cada fármaco.

En 2004, se actualizó esta clasificación por nueve organizaciones oncológicas, que fueron las Guías Antieméticas del Consenso de Perugia 2004⁴, que siguen vigentes actualmente.

Este consenso divide los agentes antineoplásicos en 4 categorías según el potencial emetógeno en ausencia de tratamiento profiláctico:

- Potencial emetógeno alto: > 90% de frecuencia de emesis. (nivel 4)
- Potencial emetógeno moderado: 30-90 % de frecuencia de emesis (nivel 3)
- Potencial emetógeno bajo: 10-30 % de frecuencia de emesis. (nivel 2)
- Potencial emetógeno mínimo: < 10 % de frecuencia de emesis. (nivel 1)

Lo más frecuente es el uso de esquemas de poli quimioterapia. Para establecer el potencial emetógeno de la combinación se recomienda seguir el siguiente algoritmo³.

1. Identificar el fármaco de mayor potencial emetógeno.
2. Calcular el potencial de la combinación aplicando las siguientes normas:
 - La combinación de fármacos de nivel 3, aumenta el potencial emetógeno a nivel 4.
 - La adición de uno o más 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.

A continuación, se expone la clasificación de los fármacos antineoplásicos según el potencial emetógeno:

Tabla 1. Clasificación de los agentes antineoplásicos intravenosos según el potencial emetógeno.

Alto (>90%)

Combinación de antraciclinas con ciclofosfamida	Dacarbazina
Carboplatino AUC ≥ 4	Doxorrubicina ≥ 60 mg/m ²
Carmustina ≥ 250 mg/m ²	Epirubicina ≥ 90 mg/m ²
Cisplatino	Ifosfamida ≥ 2 g/m ²
Ciclofosfamida > 1.550 mg/m ²	Estreptozocina

Moderado (90% - 30%)

Azacitidina	Epirubicina ≤ 90 mg/m ²
Bendamustina	Idarrubicina
Busulfan	Ifosfamida ≤ 2 g/m ²
Carboplatino ≤ 4	Irinotecan
Carmustina ≤ 250 mg/m ²	Melfalan
Ciclofosfamida ≤ 1.500 mg/m ²	Metotrexate ≥ 250 mg/m ²
Citarabina > 200 mg/m ²	Oxaliplatino
Dactinomicina	Temozolamida
Daunorrubicina	Trabectedina
Doxorrubicina	< 60 mg/m ²

Bajo (10-30%)

Aflibercept	Irinotecan liposomal
Aldo-trastuzumab-emtansina (T-DM1)	Ixapebilona
Aldesleukin \leq 12 millones IU/m ²	Metotrexate 50-250 mg/m ²
Atezolizumab	Mitomicina
Belinostat	Mitoxantrone
Brentuximab	Necitumumab
Cabazitaxel	Paclitaxel
Citarabina 100-200 mg/m ²	Nab-paclitaxel
Docetaxel	Pemetrexed
Doxorrubicina (liposomal)	Tiotepa
Eribulina	Topotecan
Etopósido	Vinflunina
5-Fluoracilo	
Gemcitabina	

Mínimo (<10%)

Alemtuzumab	Nivolumab
Bevacizumab	Panitumumab
Bleomicina	Peginterferon
Bortezomib	Pembrolizumab
Cetuximab	Pertuzumab
Citarabina < 100mg/m ²	Ramucirumab
Daratumumab	Rituximab
Dextrazosano	Temsirolimus
Elotuzumab	Trastuzumab
Fludarabina	Vinblastina
Ipilimumab	Vincristina
Metotrexate \leq 50 mg/m ²	Vinorelbina

Tabla 2. Clasificación de los agentes antineoplásicos orales según el riesgo emetógeno.

Moderado - alto ($\geq 30\%$)

Busulfan ≥ 4 mg/d	Lomustina
Ceritinib	Mitotane
Crizotinib	Olaparib
Ciclofosfamida ≥ 100 mg/m ² /d	Panobinostat
Estramustina	Procarbamina
Etopósido	Rucaparib
Lenvatinib	Temozolamida ≥ 75 mg/m ² 7d

Mínimo - bajo ($\leq 30\%$)

Afatinib	Mercaptopurina
Alectinib	Metotrexate
Axitinib	Nilotinib
Bosutinib	Osimertinib
Busulfan ≤ 4 mg/d	Palbociclib
Cabozantinib	Pazopanib
Capecitabina	Pomalidomida
Clorambucil	Ponatinib
Cobimetinib	Regorafenib
Ciclofosfamida < 100 mg/m ² /d	Ruxolitinib
Dasatinib	Sonidegib
Dabrafenib	Sorafenib
Erlotinib	Sunitinib
Everolimus	Temozolamida ≤ 75 mg/m ² /d
Fludarabina	Talidomida
Gefitinib	Tioguanina
Hidroxiurea	Topotecan
Ibrutinib	Trametinib
Imatinib	Vandetanib
Lapatinib	Vemurafenib
Lenalidomida	Vismodegib
Melfalan	Vorinostat

ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICAS PARA LA PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE LA EIQ

En función del potencial emetógeno del tratamiento podemos usar diferentes agentes farmacológicos que serán divididos en dos grupos, los de elevado índice terapéutico (mayor capacidad antiemética) y los de bajo índice terapéutico (menor capacidad antiemética).

- **ELEVADO ÍNDICE TERAPÉUTICO**
 - Antagonistas del receptor de la hidroxitriptamina (5-HT3)
 - Antagonistas del receptor de la neuroquinina-1 (NK1)
 - Antagonista dual (5HT3-NK1): NEPA
 - Glucocorticoides
 - Olanzapina

- **BAJO ÍNDICE TERAPÉUTICO**
 - Antidopaminérgicos
 - Gabapentina
 - Antipsicóticos típicos
 - Benzodiacepinas
 - Antihistamínicos

ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE 5 HIDROXITRIPTAMINA (5 HT3)

Actúan impidiendo que la serotonina liberada por las células enterocromafines del intestino delgado inicie la respuesta aferente del vómito, mediante el bloqueo de su receptor (5HT3 R). Resultan muy útiles para el control de la emesis aguda inducida por citotóxicos de alto poder emetógeno.

Existen 5 antagonistas de la 5-HT3 de primera generación (ondansetron, granisetron, dolasetron) y uno de segunda generación, el palonosetron, con una vida media más larga (40h) y con mayor afinidad por el receptor 5HT3, lo cual ofrece la ventaja de controlar la emesis retardada a diferencia de los de primera generación.

Los efectos adversos más comunes son la cefalea y el estreñimiento. Pueden inducir citolisis hepática y desencadenar alteraciones de la conducción cardíaca (alargamiento del PR o intervalo QT), por lo que hay que tener especial precaución en población con cardiopatía, bradicardia, hipopotasemia, hipomagnesemia o fármacos que alargan el QT. Es de especial interés disponer siempre de un electrocardiograma basal del paciente para poder detectar alteraciones de la conducción.

Los antagonistas de la 5-HT3 de primera generación muestran un mejor control de la EIQ con menos efectos secundarios que metoclopramida a altas dosis⁵. En cuanto a su eficacia no parece existir diferencias entre los fármacos de primera generación.

Como se ha mencionado previamente disponemos de palonosetron como antagonista 5HT3 de segunda generación. Palonosetron ha demostrado ser superior a los fármacos de primera generación en dos estudios fase III⁶⁻⁷ y reducir la dosis necesaria de dexametasona⁸.

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

Actúan impidiendo la unión del neurotransmisor sustancia P o neuroquinina a su receptor, bloqueando un señal aferente al SNC.

Existen varios fármacos disponibles en este subgrupo: aprepitant (oral), fosaprepitant (profármaco intravenoso de aprepitant), rolapitant (oral) y netupitant (oral).

Presentan control en la emesis aguda y retardada y son de indicación en quimioterapia de alto riesgo emetógeno, ya que han demostrado ser superiores frente a esquemas sin antagonistas del receptor NK-1⁹. Se debe de individualizar su uso en quimioterapia de moderado riesgo.

Los antagonistas del receptor NK-1 aumentan la concentración de los fármacos metabolizados por CYP3A4 al inhibir su acción, por lo que deberemos reducir la dosis de corticosteroides y benzodiacepinas, y disminuyen la concentración de otros fármacos (p.ej warfarina) al activar CYP2C9. Rolapitant presenta una vida media más larga y no interacciona con CYP3A4.

Los efectos secundarios más frecuentes de todos ellos son el hipo, anorexia, estreñimiento, astenia, cefalea y elevación de transaminasas.

ANTAGONISTAS DUAL (5HT3-NK1): NEPA

La combinación netupitant-palonosetron está indicada en la profilaxis de la EIQ altamente y moderadamente emetógena tal y como se ha demostrado en dos ensayos clínicos con quimioterapia basada en cisplatino ¹⁰ y quimioterapia moderadamente emetógena ¹¹.

GLUCOCORTICOIDES

Un meta-análisis de 32 estudios con 5613 pacientes demostró la superioridad de dexametasona frente a placebo para el tratamiento de la EIQ ¹². La combinación de dexametasona con un antagonista del receptor 5HT3 mejora el control de la fase aguda de la EIQ pero no de la emesis diferida.

OLANZAPINA

Su efecto antiemético recae en la capacidad de bloquear múltiples receptores a nivel de SNC. El primer estudio fase 3 ¹³ publicado en 2016 en quimioterapia de alto riesgo emetógeno demostró una reducción significativa de la aparición de náuseas en fase aguda y retardada con la adición de olanzapina a la terapia estándar.

Se ha comparado la eficacia y seguridad de dos dosis de olanzapina (10mg vs 5 mg) en regímenes de alto riesgo ¹⁴, y las dos dosis presentan tasas similares de respuesta completa en emesis tardana.

Los efectos secundarios más comunes son la fatiga, la somnolencia y el desarrollo de un síndrome metabólico. Su uso está contraindicado con benzodiazepinas y se recomienda especial precaución con antagonistas dopaminérgicos.

Tabla 3: Resumen de los principales agentes farmacológicos y sus dosis habituales.

ANTAGONISTAS 5-HT3		Dosis habituales	
Granisetron		1mg VO ó EV 3mg EV	
Ondansetron		8mg VO ó EV 16mg EV	
Palonosetron		1,35mg EV	
ANTAGONISTAS NK-1		Dosis habituales	
Aprepitant		125mg Día 1 + 80mg Días 2-3 VO	
Fosaprepitant		150mg EV	
Rolapitant		180mg VO	
NEPA (netupitant+palonosetron)		300mg netupitant /0,5mg palonosetron VO	
DEXAMETASONA		Dosis Día 1	Dosis Días 2-4
Regímenes alto riesgo		12mg EV	8mg VO/EV
Regímenes de moderado riesgo		8mg EV	* 8mg Días 2-3 VO

* Considerar en fármacos con riesgo de emesis retardada.

OLANZAPINA
5 mg ó 10mg Días 1-4

OTROS FÁRMACOS EMPLEADOS EN PROFILAXIS

Hay que destacar también otros grupos farmacológicos usados:

- Antagonistas dopaminérgicos: se trata de antieméticos clásicos, entre ellos, la metoclopramida, domperidona, haloperidol y proclorpromacina.
- Bendozicepinas como el lorazepam.
- Cannabinoides como el dronabidol y la nabilona.
- Antagonistas del receptor muscarínico de la acetilcolina como la buscapina o escopolamina.

EMESIS IRRUPTIVA

En el caso de que la profilaxis antiemética no resulte suficiente y aparezcan náuseas y vómitos irruptivos, las guías clínicas recomiendan descartar cualquier otra causa inductora de emesis, usar un fármaco de mecanismo de acción diferente de rescate y, por último, revisar siempre el esquema profiláctico previo al siguiente ciclo de tratamiento.

En caso de no haber utilizado la olanzapina en la profilaxis se considera una buena estrategia terapéutica en los ciclos posteriores.

EMESIS ANTICIPATORIA

El objetivo principal del tratamiento antiemético es el control de la emesis en todas las situaciones, sin sumar efectos secundarios y minimizando el impacto que tiene en la calidad de vida de los pacientes. Por ello, para evitar la emesis anticipatoria la estrategia más relevante es la prevención desde el primer ciclo. Las estrategias psicológicas (relajación, hipnosis, arteterapia, musicoterapia) pueden ser útiles en la prevención de la emesis anticipatoria. En caso de ansiedad anticipatoria se recomienda el uso de benzodicepinas (alprazolam 0,5-1mg o lorazepam 0,5-2mg) la noche previa a la quimioterapia y/o una dosis 1-2h pre quimioterapia.

RECOMENDACIONES PARA LA PROFILAXIS DE LA EIQ

Periódicamente las sociedades científicas actualizan las recomendaciones y guías de consenso para la profilaxis de la EIQ. Estas sociedades aconsejan el uso de distintos esquemas para la prevención de la EIQ en función del potencial emetógeno de los tratamientos, que se resumen en la tabla 4.

Tabla 4. Asociación de antieméticos en profilaxis de quimioterapia.

QT altamente emetógena	
Día 1	Día 2-4
<ul style="list-style-type: none"> - Antagonista del receptor NK1 - Antagonista de 5-HT3 - Dexametasona - Olanzapina 	<ul style="list-style-type: none"> - Si aprepitant Días 2-3 - Dexametasona - Olanzapina
QT moderadamente emetógena	
Día 1	Día 2-3
<ul style="list-style-type: none"> - Antagonista de 5-HT3 - Dexametasona - +/- Antagonista del receptor NK1 (1) 	<ul style="list-style-type: none"> - Dexametasona (2)
QT de bajo riesgo emetógeno	
Día 1	Día 2-3
<ul style="list-style-type: none"> - Antagonista de 5-HT3 ó - Dexametasona ó - Metoclopramida 	<ul style="list-style-type: none"> - No requiere de profilaxis.
QT de mínimo riesgo emetógeno	
No está indicada la profilaxis primaria de rutina.	

(1) Considerar en pacientes con alto riesgo de emesis o con fracaso al régimen previo con 5HT3 y dexametasona.

(2) Considerar en regímenes que predisponen a emesis retardada (ciclofosfamida, doxorubicina, oxaliplatino u otros).

PUNTOS CLAVE

1. Es imprescindible un buen conocimiento de la EIQ para preservar la calidad de vida del paciente oncológico.
2. En la EIQ, el control de los vómitos resulta más fácil que el de las náuseas.
3. Para el control de la emesis disponemos de los siguientes grupos farmacológicos: antagonistas 5-HT₃, antagonistas NK-1, corticoides, olanzapina, antagonistas dopaminérgicos y benzodiacepinas.
4. Los esquemas con antraciclinas y ciclofosfamida se consideran altamente emetógenos.
6. La olanzapina se debe considerar en los esquemas de alto riesgo emetógeno y tiene relevancia en la emesis irruptiva.
7. En los esquemas con carboplatino ≥ 4 AUC, se recomienda utilizar una triple terapia con un antagonista NK1, un antagonista de 5-HT₃ y dexametasona.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hesketh PJ. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *N Engl J Med*. 2008 Jun 5;358(23):2482-94.
2. Clinical N, Guidelines P, Guidelines N. Antiemesis. 2019;
3. Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, Beck T, Hainsworth JD, Harker G, et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1997 Jan;15(1):103-9.
4. Roila F, Hesketh PJ, Herrstedt J, Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2006 Jan 15;17(1):20-8.
5. Chevallier B, Cappelaere P, Splinter T, Fabbro M, Wendling JL, Cals L, et al. A double-blind, multicentre comparison of intravenous dolasetron mesilate and metoclopramide in the prevention of nausea and vomiting in cancer patients receiving high-dose cisplatin chemotherapy. *Support Care Cancer*. 1997 Jan;5(1):22-30.
6. Gralla R, Lichinitser M, Van Der Vegt S, Sleeboom H, Mezger J, Peschel C, et al. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2003 Oct;14(10):1570-7.
7. Saito M, Aogi K, Sekine I, Yoshizawa H, Yanagita Y, Sakai H, et al. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(2):115-24.
8. Aapro M, Fabi A, Nolè F, Medici M, Steger G, Bachmann C, et al. Double-blind, randomised, controlled study of the efficacy and tolerability of palonosetron plus dexamethasone for 1 day with or without dexamethasone on days 2 and 3 in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol*. 2010;21(5):1083-8.
9. Hesketh BPJ, Grunberg SM, Gralla RJ, Warr DG, Roila F, Wit R De, et al. The Oral Neurokinin-1 Antagonist Aprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Trial in Patients Receiving High-Dose Cisplatin — The Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol*. 2003;21(22):4112-9.
10. Hesketh PJ, Rossi G, Rizzi G, Palmas M, Alyasova A, Bondarenko I, et al. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: A randomized dose-ranging pivotal study. *Ann Oncol*. 2014;25(7):1340-6.
11. Aapro M, Rugo H, Rossi G, Rizzi G, Borroni ME, Bondarenko I, et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol*. 2014;25(7):1328-33.
12. Ioannidis JPA, Hesketh PJ, Lau J. Contribution of dexamethasone to control of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A meta-analysis of randomized evidence. *J Clin Oncol*. 2000;18(19):3409-22.
13. Navari RM, Qin R, Ruddy KJ, Liu H, Powell SF, Bajaj M, et al. Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *N Engl J Med* 2016. Jul 14;375(2):134-42.
14. Yanai T, Iwasa S, Hashimoto H, Ohyanagi F, Takiguchi T, Takeda K, et al. A double-blind randomized phase II dose-finding study of olanzapine 10 mg or 5 mg for the prophylaxis of emesis induced by highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy. *Int J Clin Oncol*. 2018;23(2):382-8.

TOXICIDAD HEMATOLÓGICA DE LOS TRATAMIENTOS ONCOLÓGICOS

Paula Sampedro Domarco.

Servicio de Oncología Médica del Complejo Hospitalario Universitario de Ourense.

Miguel Ángel Alonso Bermejo.

Servicio de Oncología Médica del Complejo Hospitalario Universitario de Ourense.

Jesús García Mata.

Servicio de Oncología Médica del Complejo Hospitalario Universitario de Ourense.

ANEMIA Y TROMBOPENIA

Los tratamientos oncológicos, en especial la quimioterapia, no sólo producen daño en la célula tumoral, sino también en otras células sanas con alto porcentaje de replicación, como son las células hematopoyéticas de la médula ósea. A esto se le conoce como mielosupresión. Esto afectará a prácticamente todas las células sanguíneas: glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas.

El grado de toxicidad dependerá sobre todo del tipo de fármaco administrado (dosis, periodicidad) y del paciente (edad, tratamientos previos, comorbilidades).¹

La toxicidad hematológica suele aparecer entre la primera y la tercera semana tras iniciar el tratamiento. Con la evolución de la oncología y la irrupción de nuevos fármacos (biológicos, inmunoterapia, fármacos antidiarréicos), los efectos secundarios también han ido cambiando. El objetivo de estos fármacos es bloquear moléculas específicas de las células tumorales para retrasar o detener la proliferación. En comparación con la quimioterapia clásica, no están exentos de toxicidades pero al tener una diana más específica, tienen menos efectos secundarios en cuanto a la toxicidad hematológica, presentando en la mayoría de los casos efectos a nivel cutáneo, gastrointestinal o endocrino, no tan frecuentes con la quimioterapia convencional.

ANEMIA

La anemia se define como la disminución de la cantidad de hemoglobina en 100 mL de sangre. El rango normal será >13,8 g/dL para varones y >12,1 g/dL para mujeres. Aparecerá aproximadamente en un 75% de los pacientes tratados con quimio o radioterapia.

La incidencia de la misma va a depender de varios factores, como el esquema terapéutico, la concomitancia de varios tratamientos (la adicción de radioterapia aumenta la incidencia de la misma) y el tipo de tumor: más frecuente en tumores hematológicos, ginecológicos, pulmón, gástrico o genito-urinario.

No solo la quimioterapia es causante de la anemia. Otros tratamientos como los inhibidores de tirosinquinasa (sunitinib, alectinib, osimertinib...) hasta en un 7-10%, inhibidores de ciclinas, inhibidores de mTOR, tratamientos anti-Her2 y en menor medida la inmunoterapia pueden presentar anemia entre sus efectos secundarios.²

Atendiendo al volumen corpuscular de los hematíes, la anemia se puede clasificar en:

- Anemia microcítica: VCM < 80 fL (ej: ferropenia, enfermedad de trastorno crónico, talasemia).
- Anemia macrocítica: VCM > 100 fL (e.: déficit de vitamina B12, ácido fólico, déficit de absorción por factor intrínseco, alcoholismo, toxicidad por fármacos).
- Anemia normocítica: VCM 80-100 fL: (ej: hemorragias, hemólisis, infiltración de la médula ósea o insuficiencia renal).

La anemia producida por la quimioterapia se puede graduar según el CTCAE 5.0. (Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0, 2017):

- Grado 1: < 12, hasta 10,0 g/dL (leve)
- Grado 2: < 10,0 hasta 8,0 g/dL (moderada)
- Grado 3: < 8,0 (grave)
- Grado 4: amenazante para la vida (muy grave)

En función de la velocidad de instauración y de la capacidad del paciente de adecuarse a la misma, la anemia puede causar sintomatología muy diversa (palidez, astenia, taquicardia, disnea) o incluso puede cursar de manera asintomática.

La anemia influirá en la calidad de vida del paciente y en la efectividad del tratamiento oncológico, impactando en la supervivencia de nuestros pacientes.

Causas de anemia:

Dependientes del paciente	Déficit nutricional: hierro, vitamina B12, ácido fólico... Anemia de trastorno crónico: ancianos, enfermedad inflamatoria intestinal... Insuficiencia renal crónica. Enfermedades hematológicas: talasemia, hemoglobinoaptía...
Dependientes de la enfermedad	Sangrados por el propio tumor: hemorragias digestivas (estómago, colon), hemoptisis, sangrado intratumoral... Infiltración tumoral de la médula ósea. Síndrome paraneoplásico: hemólisis, autoinmunidad... Hiperesplenismo.
Dependientes del tratamiento	Toxicidad medular por quimioterapia. Amplios campos de radioterapia. Toxicidad renal. Hemólisis.

Diagnóstico

Un buen diagnóstico de las posibles causas de la anemia nos ayudará a corregir la misma con mayor precisión.

Lo primero será la realización de un hemograma completo: hemoglobina, VCM, reticulocitos.

Según el diagnóstico de sospecha que tengamos podremos ir completando con el resto de pruebas:

- Déficits nutricionales/malaabsorción: perfil férrico, vitamina B12, ácido fólico, Ac. anti-factor intrínseco.
- Infiltración de la médula ósea: se deberá realizar un frotis de células sanguíneas, completando el estudio si se precisa con aspirado o biopsia de médula ósea.
- Indicios de hemorragia digestiva: solicitaremos endoscopia digestiva alta o baja, o cápsula endoscópica en caso de que las anteriores no nos indiquen el origen de la misma.
- Anemia hemolítica: test de Coombs +, haptoglobina baja, LDH y bilirrubina indirecta alta.
- Insuficiencia renal: deterioro del filtrado glomerular y bajos niveles de eritropoyetina.

Tratamiento

Siempre que sea posible, se hará tratamiento de la causa: suplementación de déficits, tratamientos hemostáticos, etc. Si ésta es desconocida o, a pesar de tratarla, es insuficiente se hará tratamiento de soporte con concentrados de hematíes y/o eritropoyetina.

Las transfusiones de concentrados de hematíes son el tratamiento más usado en nuestros pacientes por la ventaja de que es un tratamiento rápido y sus efectos son inmediatos. Aunque no debe ser el tratamiento de elección por su corta duración y los riesgos asociados a su empleo (reacciones transfusionales, infecciones por virus...). No está clara la cifra exacta de hemoglobina con la que deberíamos indicar la transfusión en nuestros pacientes, varía en función de las guías que se consulten, aunque suele encontrarse en torno a 8 g/dL.³

En un paciente con broncopatía o cardiopatía conocida, que presente compromiso de la oxigenación tisular se recomienda transfusión de manera precoz, generalmente cuando la hemoglobina desciende de 10g/dL.

La subida media de la hemoglobina por concentrado de hematíes administrado está entre 0,8 - 1,5 g/dL.

Los agentes eritropoyéticos que existen a nuestra disposición son: epoetina alfa (50 UI/Kg 3 veces/semana), epoetina beta (20 UI/Kg 3 veces/semana) y darbepoetin alfa (0,45 mcg/Kg 1 vez por semana). La eritropoyetina (EPO) es una hormona sintetizada en el hígado (90%) y el riñón (10%), que tiene como función estimular las células precursoras hematopoyéticas. En los pacientes oncológicos es muy frecuente que haya una disminución de producción de EPO endógena, por lo que la administración de la misma, una vez descartadas otras causas de anemia nos puede ayudar a disminuir el número de transfusiones y a tener anemia de menor grado, con la consiguiente mejoría de la clínica del paciente. Se recomienda su uso con cifras de Hb entre 10 y 11 g/dL, y se desaconseja por encima de 12 g/dL, siendo esta cifra el objetivo del tratamiento. Una vez alcanzada se debe pasar entonces a la dosis de mantenimiento, que debe ser un 25% menos que la dosis de inicio en la EPO alfa y 40% menos en la EPO beta. Su uso prolongado puede favorecer eventos tromboembólicos, incluidos los arteriales.^{4,5,6}

Los suplementos de hierro deberán usarse cuando los niveles de hierro y ferritina sean bajos en sangre, con una saturación de transferrina en torno al 20-30%. Se puede combinar con los tratamientos anteriores para mejorar su eficacia. Existen distintos tipos de suplementos orales, destacando los sulfatos ferrosos. La forma intravenosa es especialmente útil en las ferropenias severas y asociadas a sangrados crónicos. Las administraciones repetidas aumentan el riesgo de hemosiderosis.

NEUTROPENIA

Los glóbulos blancos son los encargados de defender el organismo frente a agentes externos, especialmente de naturaleza infecciosa. Existen distintos tipos de leucocitos:

- Neutrófilos: los encargados de la defensa de manera aguda de la gran mayoría de las infecciones bacterianas y por hongos. Representan el 45 - 75% de los leucocitos de nuestro organismo.
- Linfocitos B: forman parte de la inmunidad adaptativa, se dedican a la producción de anticuerpos.
- Linfocitos T: atacan directamente a los gérmenes y también liberan citoquinas que activan a otras células inmunitarias.

Nos centraremos en los neutrófilos, por su relevancia y porque son los que en mayor medida se ven afectados por los fármacos oncológicos. No en vano, la neutropenia es la toxicidad limitante de dosis más frecuente.

Podremos graduar la neutropenia de la siguiente forma según la CTCAE 5.0:

- Grado 1: 1.500-2.000 células/mm³
- Grado 2: 1.000-1.500 células/mm³
- Grado 3: 500-1.000 células/mm³
- Grado 4: <500 células/mm³

Cuando la cifra de neutrófilos cae por debajo de 1000/mm³, el riesgo de infección aumenta de manera exponencial, sobre todo en las neutropenias grado 4, cuando la cifra de neutrófilos es inferior a 500/mm³. La gravedad de la misma nos vendrá dada tanto por el grado (mayor cuanto menor sea el recuento de neutrófilos), como por la duración de la neutropenia (mayor duración, más peligro de infección).

Definimos como neutropenia febril a la coexistencia de un recuento absoluto de neutrófilos inferior a 1000/mm³, con una temperatura axilar mayor de 38,3°C [oral o axilar], medida en 2 ocasiones y durante más de una hora. En un 48-60% de los pacientes que presentan neutropenia febril existe una infección. Se trata de una situación de gravedad y amenazante para la vida del paciente por la deficiente y mermada respuesta inmune que es capaz de desarrollar el paciente en esta situación. El diagnóstico y el tratamiento antibiótico precoz es muy importante para evitar o disminuir las complicaciones graves.

Causas de neutropenia

Hay dos mecanismos básicos por los cuales se puede producir la neutropenia:

1. Destrucción mediada por el sistema inmunitario de los neutrófilos circulantes por anticuerpos dependientes de fármacos o inducidos por fármacos.
2. Efectos tóxicos directos sobre los precursores granulocíticos medulares.

Este segundo punto es el mecanismo responsable de la neutropenia secundaria a los tratamientos oncológicos.

En caso de neutropenia refractaria a tratamiento, que no se correlacione con los tiempos de administración de tratamiento y su nadir correspondiente, o que no mejora tras haber finalizado el tratamiento, conviene excluir otras causas de neutropenia:

- Neutropenia étnica benigna o Neutropenia familiar: la neutropenia étnica benigna (BEN, por sus siglas en inglés) es una causa hereditaria de neutropenia leve-moderada en personas de ascendencia africana y en otros grupos étnicos que no se asocia con un aumento de infecciones.
- Neutropenia congénita: generalmente se reconocen durante la infancia debido a infecciones asociadas o hallazgos somáticos (blaqueamiento prematuro del cabello, anomalías en las uñas o el esqueleto).
- Infección: la neutropenia se puede observar en el contexto de infecciones virales (VHB, VHC, VIH, VEB), bacterianas, parasitarias y por Rickettsia.⁷
- Medicamentos: excluyendo los agentes citotóxicos o inmunosupresores y otros tratamientos oncológicos (antiangiogénicos o inhibidores de tirosin-quinasa). Suelen ser dependientes de tiempo administrado y de dosis, entre los más frecuentes se encuentran:
 - Antipsicóticos y anticonvulsivantes: olanzapina, clozapina, fenitoína, carbamazepina.
 - Pirazolonas: metamizol.
 - Antitiroideos: metimazol, carbimazol y propiltiouracilo.

- Sulfamidas: sulfasalazina, mesalazina y trimetoprim-sulfametoxazol.
- Antimaláricos: Quinina.
- Tóxicos: cocaína y heroína.

Tratamiento

Para prevenir la incidencia de la neutropenia post-quimioterapia se utilizan factores estimulantes de colonias de gránulos (G-CSF), los cuales tendrían indicación en los siguientes casos:

- Profilaxis primaria: el uso de G-CSF disminuye en un 50% el riesgo de desarrollar una neutropenia febril. Estaría indicada en esquemas con alto riesgo de neutropenia febril y en pacientes con alto riesgo de desarrollar neutropenia febril o aquellos que en caso de desarrollarla, podrían presentar complicaciones severas (edad avanzada, estado funcional ECOG 2-3, mielotoxicidad previa por otros tratamientos, sistema inmune deficiente: VIH).

No se recomienda su uso con:

- Esquemas de quimioterapia con menos del 10% de riesgo de neutropenia febril.
- Pacientes que estén recibiendo o hayan recibido en las 2 semanas previas radioterapia torácica.

<p>Esquemas con alto riesgo de neutropenia febril</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cáncer de vejiga: MVAC (metotrexate+vinblastina+doxorubicina+ciclofosfamida+cisplatino) • Cáncer de mama: TCH (docetaxel, carboplatino, trastuzumab), doxorubicina+ciclofosfamida seguido de paclitaxel, TAC (docetaxel+doxorubicina+ciclofosfamida) • Cáncer de esofago/gástrico: docetaxel+cisplatino+5FU • Linfoma de Hodgkin: BEACOPP (bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbina, prednisona), Brentuximab+AVD • Cáncer de cervix: paclitaxel+cisplatino • Osteosarcoma: VAI (vincristina, doxorubicina, etoposide) • Sarcoma de partes blandas: VIDE (vincristina, ifosfamida, doxorubicina, etopósido), MAID (mesna, doxorubicina, ifosfamida, dacarbina) • Cáncer de ovario: topotecan, docetaxel • Linfoma no Hodgkin: EPOCH (etopósido, prednisona y ciclofosfamida alterno con ifosfamida, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina), ICE (ifosfamida, carboplatino, etoposido), CHOP-14 a dosis densas, MINE (mesna, ifosfamida, novantrone, etopósido) • Melanoma: dacarbina + IL-2 • Cáncer microcítico de pulmón: topotecán • Cáncer cabeza y cuello: TPF (docetaxel, cisplatino, 5FU) • Cáncer de testículo: VeIP (vinblastina, ifosfamida, cisplatino), VIP (etopósido, ifosfamida, cisplatino), TIP (paclitaxel, ifosfamida, cisplatino)
<p>Esquemas con riesgo intermedio de neutropenia febril (10-20%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Adenocarcinoma de origen desconocido: gemcitabine/docetaxel • Cáncer de ovario: carboplatino/docetaxel • Cáncer de páncreas: FOLFIRINOX • Cáncer de próstata: cabazitaxel • Carcinoma microcítico de pulmón: etoposide/carboplatino • Cáncer testicular: BEP (bleomicina, etoposido, cisplatino) • Sarcoma uterino: docetaxel • Cáncer esofago-gástrico: irinotecan/cisplatino, epirubicin/cisplatio/5-FU, epirubicin/cisplatino/capecitabina • Linfoma de Hodgkin: GDP (gemcitabina, dexametasona, cisplatino), CHOP • Cáncer de mama: docetaxel, AC + docetaxel secuencial, paclitaxel cada 21 días • Cáncer de pulmón no microcítico: cisplatino/paclitaxel, cisplatino/vinorelbina, cisplatino/docetaxel • Cáncer de cervix: cisplatino/topotecán, paclitaxel/cisplatino, topotecan, irinotecan • Cáncer de colon: FOLFOX (fluorouracil, leucovorin, oxaliplatino)
<p>Esquemas con bajo riesgo (<10%)</p>	<p>Otras combinaciones y tratamientos en monoterapia</p>

Riesgo de neutropenia febril en diferentes esquemas terapéuticos.⁴

Esquemas con alto riesgo de neutropenia febril (>20%)

- Profilaxis secundaria: se realiza en aquellos pacientes que han desarrollado neutropenia febril en ciclos previos (que no recibieron profilaxis), en las que retrasar el ciclo o disminuir la dosis de los fármacos compromete la eficacia del tratamiento.⁶
- Tratamiento de la neutropenia febril: se usarán solo en aquellos en los que cumplan algunos de los siguientes criterios:
 - Neutrófilos < 100/mm³
 - Datos de sepsis (hipotensión, bacteriemia, bajo nivel de consciencia, fallo de órganos...)
 - Pacientes mayores de 65 años
 - Neumonía
 - Sospecha de infección por hongos
 - Aparición de la neutropenia febril en el transcurso de un ingreso hospitalario

Las neutropenias afebriles, no se benefician del uso y soporte con factores estimulantes de colonias.

Las dosis de administración de los G-CSF como profilaxis primaria y secundaria serán:

- Filgrastim: 5 mcg/Kg subcutáneo, 5-10 dosis. Se recomienda comenzar a las 24-72 horas tras la administración de quimioterapia, nunca en las primeras 24 horas.
- Pegfilgrastim: 6 mg subcutáneo, dosis única, a las 24-72 horas tras el tratamiento, y al menos 14 días antes del siguiente ciclo de quimioterapia.
- Lenograstim: 150 mcg/día, durante 5 días.

Para el tratamiento de la neutropenia febril se recomienda el uso de Filgrastim: 5 mcg/Kg subcutáneo hasta llegar a un recuento de neutrófilos de 1000/mm³.

Los efectos secundarios más frecuentes de los G-CSF serán: síndrome gripal, mialgias, artralgias, cefalea...

El uso de G-CSF, no ha demostrado impacto en supervivencia global en los pacientes oncológicos, ni una mayor respuesta a los tratamientos administrados, aunque si disminuye la mortalidad en relación con las infecciones de la neutropenia febril.

TROMBOPENIA

La trombopenia o trombocitopenia es una disminución en el recuento de las plaquetas como resultado de una destrucción acelerada o un déficit de producción. Se define como trombopenia la disminución del número de plaquetas en sangre por debajo de 100.000 plaquetas/mm³.

La trombocitopenia inducida por quimioterapia es un evento frecuente que ocurre entre el 20% y el 65% de los pacientes con tumores sólidos, siendo un factor que limita la intensidad de dosis de tratamiento, lo que puede comprometer su eficacia.

El origen de la trombopenia en pacientes con cáncer suele ser multifactorial, pudiendo deberse a la infiltración medular por la enfermedad, a infecciones relacionadas con ésta o a la muerte tóxica de células progenitoras de megacariocitos secundaria al tratamiento. Con frecuencia aparece entre la primera y la tercera semana tras el tratamiento.

La vida media de las plaquetas es muy corta, aproximadamente 10 días, por lo que se están renovando de manera continua. Cuando un paciente está con tratamiento oncológico, la capacidad de regeneración de su médula ósea y por tanto de sus plaquetas se verá ralentizada.

Su principal complicación reside en el riesgo de hemorragia, aunque estas no suelen ser de gran magnitud si el recuento plaquetario no desciende de 20000 plaquetas/mm³ (trombocitopenia severa). Las hemorragias pueden aparecer en prácticamente cualquier localización (digestiva, pulmonar, por mucosas) o en forma de hematoma o petequias.

La graduación de la plaquetopenia es la siguiente según la CTCAE 5.0:

- Grado 1: <75.000 plaquetas/mm³
- Grado 2: 50.000-75.000 plaquetas/mm³
- Grado 3: 25.000-50.000 plaquetas/mm³
- Grado 4: <25.000 plaquetas/mm³

Causas de la trombocitopenia

La trombocitopenia inducida por quimioterapia citotóxica o radioterapia se produce por un mecanismo de mielosupresión temporalmente predecible (a los 7-10 días de la administración) y dependiente de la dosis que afecta típicamente a todas las líneas de células sanguíneas.

Si bien la recuperación de los recuentos de células sanguíneas después de la interrupción también es predecible, los pacientes con trastornos subyacentes de la médula ósea pueden tener un aumento más lento del recuento de plaquetas después de la interrupción, siendo esta línea por norma general la última en recuperar el recuento normal.

Los principales mecanismos fisiopatológicos de la trombopenia incluyen la disminución de la producción de plaquetas en la médula ósea, destrucción de plaquetas periféricas por anticuerpos, consumo por la formación de trombos, dilución por resucitación con líquidos o transfusión masiva y secuestro (agrupación) de plaquetas en el bazo en individuos con hipertensión portal y/o esplenomegalia.

Causas de trombopenia.

Disminución de la producción de plaquetas en la médula ósea	Toxicidad medular por quimioterapia Amplios campos de radioterapia Déficit nutricional: cobre, vitamina B12, folato Síndromes mielodisplásicos, aplasia medular y leucemias agudas Enfermedades autoinmunes: trombocitopenia autoinmune Infecciones virales: VHC, VHB, VIH Infecciones generalizadas/sepsis
Destrucción de plaquetas a nivel periférico por anticuerpos	Púrpura trombocitopénica idiopática: primaria y secundaria Enfermedades autoinmunes: lupus eritematoso sistémico Síndromes paraneoplásicos
Dilucional	Reposición masiva de volumen o líquidos Transfusiones masivas
Tóxicos	Antibióticos: daptomicina, linezolid, sulfamidas. Heparina
Consumo o secuestro de plaquetas	Cirrosis hepática Esplenomegalia Otros: Embarazo, sepsis...

Diagnóstico ⁸

Un diagnóstico correcto nos puede ayudar a realizar un adecuado y más efectivo tratamiento. La exploración física (atención a datos de sangrado y una correcta exploración abdominal y palpación de bazo) y la anamnesis (adicción de fármacos, sangrados...) deben ser la base, completando el estudio con:

- Análisis de sangre: el rango normal de plaquetas debe estar entre 150.000-400.000 plaquetas/mm³.
- Frotis sanguíneo y recuento manual de plaquetas: descartar pseudotrombocitopenia, plaquetas gigantes y otras morfologías anormales (esquistocitos, cuerpos de Howell-Jolly...)

Para un correcto diagnóstico inicial serían suficientes las dos pruebas anteriores, en caso de refractariedad o clínica sugestiva se plantearía completar el estudio con las siguientes:

- Perfil de función hepática.
- Serologías: VIH y VHB (en función la evolución y la anamnesis)
- Anticuerpos para excluir autoinmunidad: LES, APS...
- Aspirado/biopsia de médula ósea.

Tratamiento

No existe ningún tratamiento específico, aprobado, que aumente el recuento plaquetario, el único tratamiento efectivo de la trombopenia inducida por quimioterapia es la transfusión de plaquetas. Hay que tener cuenta que la vida media de las plaquetas es muy corta (7-10 días), por lo que el efecto de la transfusión es transitorio. Su objetivo debe ser prevenir o controlar un posible sangrado.

El manejo habitual de la trombocitopenia suele pasar por el retraso del siguiente ciclo y la reducción de las dosis, para permitir la recuperación de la médula ósea, lo que puede comprometer el resultado del tratamiento ⁹.

En caso de trombocitopenias severas, la medida más habitual es la transfusión de plaquetas ya que se ha relacionado con un aumento del riesgo de complicaciones hemorrágicas ^{8,10}.

- La recomendación más generalizada es la transfusión profiláctica por debajo de un umbral de 20.000 plaquetas/mm³.
- Pacientes con leucemia aguda o trasplante de médula ósea y plaquetas < 10.000/mm³ o 10.000- 20.000 plaquetas/mm³ si existe sangrado, fiebre, mucositis severa, anormalidades de la coagulación, hiperleucocitosis.
- Si existe urgencia quirúrgica o es necesario realizar procedimientos invasivos (diagnósticos, terapéuticos) se realizará transfusión profiláctica si la cifra es <50.000 plaquetas/mm³.

Hay numerosos fármacos en estudio, aunque por el momento ninguno aprobado a falta de ensayos clínicos fase III.

El eltrombopag, fármaco usado en pacientes con PTI (púrpura trombocitopénica idiopática) es un agonista oral del receptor de trombopoyetina, que ha sido probado en ensayo clínico fase I en pacientes con tumores sólidos, con dosis de 100 mg administrado los días -5 a -1 de tratamiento y los días 2-6 a partir del ciclo 2. Demostrando que menos pacientes que recibieron eltrombopag requirieron retrasos y/o reducciones de la dosis de quimioterapia en comparación con los que recibieron placebo.¹¹

Son necesarias nuevas terapias para tratar la causa subyacente de la trombocitopenia en nuestros pacientes, que permita mantener la intensidad y la densidad de dosis de quimioterapia, sin poner en riesgo su eficacia.

RESUMEN

Grados	Hemoglobina (Anemia)	Neutrófilos (Neutropenia)	Plaquetas (Trombopenia)
Grado 1	Normal - 10,0 g/dL	Normal - 1.500/mm ³	Normal - 75.000/mm ³
Grado 2	10,0 - 8,0 g/dL	1.500 - 1.000/mm ³	75.000 - 50.000/mm ³
Grado 3	< 8,0 g/dL	1.000 - 500/mm ³	50.000 - 25.000/mm ³
Grado 4	Amenazante para la vida	< 500/mm ³	< 25.000/mm ³

La toxicidad hematológica es con frecuencia la causa limitante para administrar los tratamientos oncológicos, lo cual impacta en la supervivencia de nuestros pacientes.

Los agentes hematopoyéticos (eritropoyetina) conjuntamente con la transfusión de concentrados de hematíes constituyen el tratamiento de soporte de la anemia secundaria al tratamiento oncológico. El tratamiento más indicado será la EPO en pacientes que mantengan niveles de hemoglobina entre 10 y 11 g/dL, debiendo ser suspendida cuando la cifra alcance 12 g/dL.

Los G-CSF son la base del tratamiento de la neutropenia, debiendo diferenciar siempre la profilaxis primaria -pacientes que por el tratamiento que van a recibir o por sus propias características presentan un alto riesgo de presentar neutropenia, por lo que el G-CSF se administrará conjuntamente con el tratamiento quimioterápico desde el primer ciclo- de la secundaria, que se realizará cuando se haya presentado neutropenia en ciclos previos, con intención de que no se produzca nuevamente en los sucesivos. El objetivo será disminuir el riesgo de neutropenia febril y poder mantener la intensidad de dosis y la periodicidad correcta.

El tratamiento de la trombopenia será el soporte con transfusión de plaquetas en caso de niveles de plaquetas inferiores a 20.000/mm³, o por debajo de 50.000/mm³ en caso de sangrado activo o necesidad de procedimientos invasivos. Están en marcha estudios con terapias dirigidas al aumento de producción de plaquetas, aunque ninguno tiene la aprobación para tratamiento de la trombopenia en pacientes oncológicos a día de hoy.

BIBLIOGRAFIA

1. DeVita, Hellman, Rosemberg´s. Cancer. Principles & Practice of Oncology. 10th Edition, 2015. 135:1960-1968.
2. Schwartz RN. Anemia in patients with cancer: incidence, causes, impact, management, and use of treatment guidelines and protocols. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64; quiz S28-30.
3. Bohlius J, Bohlke K, Castelli R, Djulbegovic B, Lustberg MB, Martino M, et al. Management of Cancer-Associated Anemia With Erythropoiesis-Stimulating Agents: ASCO/ASH Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2019;37(15):1336
4. NCCN Guidelines. Hematopoietic Growth Factors. version 2.2019 March 27, 2019. PS, Griffiths EA, Alwan L, Bachiashvili K, Benrashid M, Brown A. et al.
5. Schrijvers D, De Samblanx H, Roila F. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anaemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for use. *Ann Oncol*. 2010 May;21 Suppl 5:v244-7.
6. 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 anemic cancer patients. *Clin Transl Oncol* (2009); 11:727-736.
7. Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK et al. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018; JCO1800374.
8. Valent J, Schiffer CA. Thrombocytopenia and platelet transfusions in patients with cancer. *Cancer Treat Res* 2011;157:251-265
9. Al-Samkari H, Marshall AL, Goodarzi K, Kuter DJ. The use of romiplostim in treating chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with solid tumors. *Haematologica*. 2018;103:169. Epub 2017 Dec 14.
10. Zhang X, Chuai Y, Nie W, Wang A, Dai G. Thrombopoietin receptor agonists for prevention and treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with solid tumours. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11:CD012035. Epub 2017 Nov 27.
11. Winer ES, Safran H, Karaszewska B, Richards DA, Hartner L, Forget F, et al. Eltrombopag with gemcitabine-based chemotherapy in patients with advanced solid tumors: a randomized phase I study. *Cancer Med*. 2015;4(1):16. Epub 2014 Aug 28.

NEUTROPENIA FEBRIL

Alberto Carmona-Bayonas

Servicio de Hematología y Oncología Médica. IMI. UMU. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia

Paula Jimenez-Fonseca.

Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

Elisa García-Vázquez.

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

La neutropenia febril (NF) se define como la aparición de fiebre (temperatura $>38^{\circ}\text{C}$) o signos clínicos de sepsis en un paciente con cifra de neutrófilos $<500/\text{mm}^3$, o recuento de $<1000/\text{mm}^3$ antes del nadir^[1]. Es una complicación iatrogénica común, con incidencia variable (2-50%), en función de factores de riesgo relacionados con el paciente, la neoplasia, el tipo de quimioterapia y la susceptibilidad genética^[2]. Si bien la mayoría de los pacientes tienen episodios leves, la tasa de complicaciones graves (25-30%) y mortalidad (9-12%) es aún elevada en grupos de alto riesgo^[3]. La fisiopatología de la sepsis neutropénica comprende la disrupción de barreras mucosas, la arquitectura del sistema linfático del aparato gastrointestinal y la diseminación de inóculos bacterianos por el torrente sanguíneo. El inicio urgente (<1 hora) de terapia antimicrobiana de amplio espectro es indispensable para preservar la estabilidad clínica^[4].

Además de su impacto farmacoeconómico, la neutropenia genera retrasos y reducciones de dosis, lo que disminuye la eficacia de la quimioterapia. La profilaxis primaria de la FN puede ser necesaria para los regímenes antineoplásicos más agresivos, o en determinados contextos como los subgrupos de pacientes más vulnerables (p.e., los ancianos)^[5].

ETIOLOGÍA Y PATRONES DE SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA

En pacientes con un cáncer sólido, la NF tiene un foco clínico identificable en el 65% de los episodios. Sin embargo, la documentación microbiológica sólo es posible en el 20-30% de los casos, y los hemocultivos son positivos en el 10-25%^[4]. La etiología más frecuente es bacteriana, tanto por bacilos Gram-negativos como por cocos Gram-positivos (ratio aproximada 3:2)^[6,7]. Federación de Sociedades Españolas de Oncología (FESEO). Las presiones selectivas que favorecen infecciones por cocos Gram-positivos en el paciente hematológico (catéter venoso central (CVC), profilaxis con quinolonas, mucositis grado 3-4, virus, etc.) son menos intensas en pacientes con un cáncer sólido. Los microorganismos anaerobios y las infecciones polimicrobianas son raras, pero pueden ocurrir en situaciones especiales (p.e., abscesos, enteritis, etc.).

En los últimos años han aumentado las cepas resistentes extended-spectrum β -lactamase (ESBL) o a carbapenemasas^[8]. El riesgo de microorganismos resistentes depende de las colonizaciones previas, procedimientos invasivos, exposición previa a antibióticos, hospitalización previa, comorbilidad crónica y patrón local de resistencias^[6,7]. Federación de Sociedades Españolas de Oncología (FESEO). El patrón de resistencia registrado en España en 2015 para Gram-positivos, es del 10-25% a macrólidos en el caso de neumococo, 25-50% a cloxacilina en el caso de Staphylococcus aureus, alcanzando el 90% para estafilococos coagulasa negativa y un 1-5% de resistencia a vancomicina en Enterococcus faecium^[9].

Las infecciones fúngicas invasivas (IFIs) son raras en pacientes con tumores sólidos ($<8\%$). Se consideran factores de riesgo de IFI el uso previo de antibióticos, haber recibido múltiples líneas de quimioterapia, los esteroides a dosis altas (dosis equivalentes o superiores a 20 mg/día de prednisona durante 4 o más semanas), la mucositis extensa, los CVC y la neutropenia prolongada (>7 días). Cándida albicans es responsable de la mayoría de las candidemias, con un incremento reciente de infecciones por especies resistentes a fluconazol (p.e., Candida krusei y Candida glabrata). Los virus respiratorios estacionales son comunes en contactos de pacientes infectados, pero la reactivación de otros virus latentes o patógenos relevantes en el contexto de la leucemia aguda o el trasplante de médula ósea son infrecuentes en el caso de tumores sólidos.

EVALUACIÓN Y ESTRATIFICACIÓN INICIAL DEL RIESGO

El objetivo de la historia clínica es evaluar la gravedad, esclarecer el foco clínico y el contexto epidemiológico (p.e., historia reciente de uso de antibióticos y registro microbiológico del paciente). Para intentar identificar el foco infeccioso es preciso realizar un examen físico sistemático y orientado a los focos potenciales de infección (CVC, piel y partes blandas, área perineal y perianal, aparato respiratorio, cavidad oral, faringe, presión sobre puntos sinusales, exploración abdominal); así como la exploración neurológica y fondo de ojo, si presenta síntomas como escotomas o visión borrosa.

Antes de administrar antibióticos empíricos, se deben recoger dos muestras de sangre (si es portador de CVC, al menos, una de las extracciones a través del catéter), y muestras microbiológicas según orientación clínica (p.e., orina, esputo, lesiones mucosas o cutáneas, heces, líquido cefalorraquídeo, antígenos urinarios para neumococo y/o Legionella spp., frotis nasal para virus influenza en periodo estacional, etc.). Se precisa realizar un hemograma y bioquímica con pruebas de función hepática y renal, lactato y una radiografía de tórax con dos proyecciones. La procalcitonina (valor $>0,5$ ng/ml) es más precisa y precoz que la proteína C reactiva (valor ≥ 90 mg/dl) para orientar hacia el diagnóstico de bacteriemia y en la predicción de gravedad y complicaciones de la NF, aunque no está claro el beneficio de su uso sobre la información aportada por criterios clínicos.

En pacientes con infiltrados pulmonares e inmunosupresión más profunda (p.e., esteroides, neutropenia prolongada, uso de inmunosupresores, etc.), puede estar indicada de forma precoz la broncoscopia con lavado broncoalveolar. El estudio microbiológico completo (p.e., virus, hongos, bacterias atípicas) está indicado en pacientes seleccionados con sospecha clínica, antecedentes o inmunosupresión adicional a la neutropenia. En pacientes con síntomas respiratorios y radiografía de tórax no concluyente, o con fiebre persistente ≥ 72 horas y factores de riesgo para complicaciones, la tomografía computarizada de tórax es útil para detectar neumonías incipientes, con una sensibilidad del 87% y un valor predictivo negativo del 88%, superando a la Rx de tórax. La Rx de abdomen tiene baja sensibilidad y especificidad y es preferible la TC abdominal en casos de clínica sugestiva y sospecha de foco abdominal (enterocolitis, tiflitis, etc.).

La gravedad se gradúa según síntomas y signos y sólo si estos descartan inestabilidad clínica se deben aplicar scores de valoración del riesgo. La mayoría (3:1) de individuos con NF y tumores sólidos tienen aparente estabilidad clínica en las 3 primeras horas tras el diagnóstico^(10,11). Los pacientes de alto riesgo o potencialmente inestables son aquellos con sepsis (definida como disfunción aguda orgánica amenazante para la vida causada por la respuesta anómala a una infección, identificable por un incremento de 2 o más puntos en la escala SOFA), shock séptico o infecciones documentadas graves (neumonía, empiema, peritonitis, celulitis >4.5 cm, tiflitis, enteritis grado 3-4, apendicitis, colecistitis u otra infección abdominal complicada, meningitis, encefalitis, infecciones de catéter, endocarditis, o pielonefritis)⁽¹²⁾. En estos pacientes inestables, la mortalidad por sepsis alcanza el 18,1% frente al 2,7% de los pacientes sin factores de riesgo⁽¹²⁾. Las infecciones con mayor mortalidad son las bronquitis agudas, neumonías, bacteriemias (sobre todo por bacilos Gram-negativos), y las infecciones fúngicas invasivas. La progresión tumoral y el cáncer de pulmón se asocian con un peor pronóstico. Además, otras toxicidades (p.e., mucositis, enteritis, trombopenia) o complicaciones coexistentes (enfermedad tromboembólica, requerimiento transfusional, etc.) influyen en la toma de decisiones^(10,11). En la Tabla 1 se muestra un listado con algunas de las características clínicas que definen a un episodio de NF como de alto riesgo, aunque lógicamente algunos pacientes pueden tener factores de riesgo menos frecuentes, que pueden influir de forma decisiva en el pronóstico.

Tabla 1: Factores de riesgo de complicaciones de una NF que contraindican el manejo ambulatorio.

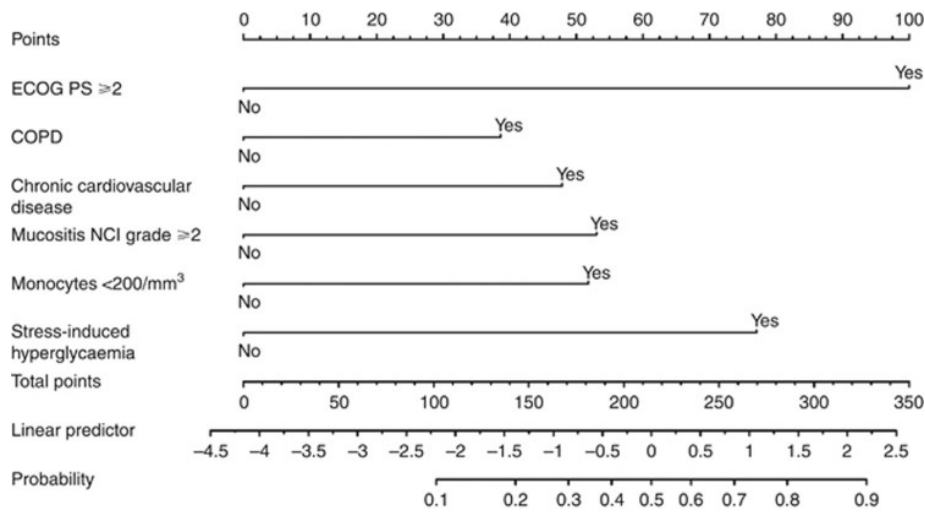
Órgano o sistema	Factor de riesgo
Vascular	Síncope, tensión arterial sistólica <90 mmHg, crisis hipertensiva, arritmias, insuficiencia cardíaca, sangrado clínicamente relevante, angina de pecho
Hematológico	Otras citopenias clínicamente relevantes (plaquetas $<50.000/\mu\text{L}$, Hb <8 g/dL), enfermedad tromboembólica
Gastrointestinal	Intolerancia oral, vómitos, diarrea, dolor abdominal, ictericia, alteración de pruebas de función hepática
Infeccioso	Sepsis o foco grave (neumonía, celulitis extensa, bacteriemia, catéter, pielonefritis, meningitis, colecistitis y otras infecciones quirúrgicas), alergia a antibióticos, uso reciente de antibióticos
Neurológico	Presencia de síntomas neurológicos focales, sospecha de meningitis, síndrome confusional agudo
Pulmonar	Abscesos, neumotórax, derrame pleural, insuficiencia respiratoria aguda, infiltrados pulmonares o nódulos cavitarios
Otros	Insuficiencia renal aguda, deshidratación, delirium, alteraciones hidroelectrolíticas, otras alteraciones de signos vitales, otras complicaciones consideradas graves, embarazo, fracturas

Sin embargo, los pacientes aparentemente estables, sin ninguna de las características mencionadas en la Tabla 1, aún tienen cierto riesgo potencial. Es motivo es que como consecuencia de la inmunosupresión, los enfermos con neutropenia febril tienen una reducción en la capacidad de generar reacciones inflamatorias, lo que reduce la expresividad clínica de las infecciones neutropénicas en sus primeras fases. Dado que estos enfermos son generalmente instruidos a que acudan rápidamente al Servicio de Urgencias en caso de fiebre, la mayoría son evaluados en los instantes iniciales de la infección, antes de que las complicaciones graves hayan tenido tiempo de instaurarse. En tres series contemporáneas, la frecuencia de complicaciones graves inesperadas en individuos aparentemente estables en las 3 primeras horas fue del 7,3-18,6%^(10,11). El Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia (CISNE) (Tabla 2) fue desarrollado y validado en población occidental para predecir complicaciones graves (shock, fallos orgánicos agudos, arritmia, sangrado mayor, delirio, coagulación intravascular diseminada, abdomen agudo), en el subgrupo de pacientes con tumores sólidos que han sido sometidos a quimioterapia de intensidad leve a moderada y que parecen ser clínicamente estables al inicio de los episodios^(10,11). Su aplicación requiere haber descartado previamente inestabilidad hemodinámica o riesgo clínico de complicaciones mediante la toma de constantes, la anamnesis, la exploración física y los datos de laboratorio (Tabla 2). CISNE nunca debe ser usado en pacientes hematológicos o con linfomas, en sujetos inestables, o en aquellos con contraindicaciones para el tratamiento ambulatorio por otros motivos. Tampoco existe experiencia sobre su aplicación para seleccionar pacientes de bajo riesgo para tratamiento ambulatorio directo.

No se conoce cuál es la utilidad de la escala Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) en la predicción de complicaciones en pacientes considerados estables, y es preciso ser conscientes de sus limitaciones metodológicas (p.e., coincidencia de hipotensión como principal predictor y complicación, población heterogénea con neoplasias hematológicas)¹³ y de su baja sensibilidad en pacientes estables [34,8-36%].

Tabla 2. El score, nomograma y calculadora CISNE.

Características	Puntos
Estado general ECOG ≥ 2	2
Hiperglucemia de estrés	2
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	1
Enfermedad cardiovascular crónica	1
Mucositis grado ≥ 2	1
Monocitos $< 200/\mu\text{L}$	1
Categorías pronóstico CISNE	Score
Bajo riesgo	0
Riesgo intermedio	1-2
Alto riesgo	3-8



<http://www.iricom.es/prognostictools/cisne/calculator/calculator.aspx>

ECOG performance status ≥ 2	Yes	No
Chronic obstructive pulmonary disease ⁱ	Yes	No
Chronic cardiovascular disease ⁱ	Yes	No
Mucositis NCI grade ≥ 2 ⁱ	Yes	No
Monocytes <200/mm ³	Yes	No
Stress-induced hyperglycemia ⁱ	Yes	No
Clear	Calculate	

Abreviatura: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; NCI, National Cancer Institute

TRATAMIENTO EMPÍRICO INICIAL DE LA NF

El tratamiento empírico debe seleccionarse según el tipo y gravedad de la infección, y la probabilidad de la implicación de microorganismos resistentes a antibióticos en su etiología. La primera dosis de antibioterapia empírica debe iniciarse dentro de la 1ª hora, y después de la recogida de cultivos, para lo cual los centros hospitalarios deben adoptar las medidas logísticas necesarias.

Se recomienda para todos los pacientes la administración parenteral de un β -lactámico con actividad antipseudomónica que conserve actividad frente a Gram-positivos (piperacilina-tazobactam 4,5 g/6h; meropenem 1 g/8h; imipenem-cilastatina 500 mg/6h; cefepime 2 g/8h). Este régimen debe modificarse de acuerdo al pronóstico y las características de los pacientes, como se indica a continuación⁴.

a) **Pacientes de alto riesgo.** El β -lactámico con actividad antipseudomónica parenteral se debe combinar con otro agente elegido en función de la situación clínica:

- En caso de utilizar piperacilina-tazobactam, se recomienda asociar amikacina 15-20 mg/k/día IV o sustituir el betalactámico por imipenem o meropenem por el problema creciente, especialmente en pacientes oncológicos, de infecciones por *Pseudomonas* spp., y bacilos gran negativos productores de ESBL.
- En situaciones de gravedad (p.e., quickSOFA >2 puntos) asociar al betalactámico (preferiblemente un carbapenem) amikacina 15-20 mg/k/día IV.
- Si se sospecha infección relacionada con el catéter, foco cutáneo, neumonía o el paciente presenta inestabilidad hemodinámica, asociar al betalactámico vancomicina (15-20 mg/kg/8-12h IV), linezolid (de elección si el foco es pulmonar o cutáneo), o daptomicina (de elección en paciente graves con qSOFA >2 puntos y sospecha de foco cutáneo o catéter). Tigeciclina (50-100 mg/12 h IV tras una dosis inicial de 100-200 mg) es una alternativa que debe ser usada como último recurso dado el incremento de mortalidad observado en un meta-análisis.
- En caso de enterocolitis (tiflitis) o infección perirrectal, los betalactámicos señalados son activos pero dado el riesgo de posible resistencia se recomienda asociar metronidazol 500 mg/6h IV.
- En caso de colonización previa por *P. aeruginosa* resistente a carbapenem o de alto riesgo por alta incidencia de dichas cepas en el entorno y gravedad del paciente, valorar como betalactámico el uso de ceftolozano-tazobactam o ceftazidima-avibactam (salvo resistencia ya conocida) o asociar colistimetato.

b) En **pacientes alérgicos a penicilina** será necesario sustituir el β -lactámico por aztreonam 1g/8h en asociación con vancomicina (o linezolid, tigeciclina o daptomicina; ver párrafo anterior), valorando añadir metronidazol y/o amikacina según lo indicado previamente. Considerar que *P. aeruginosa* puede ser resistente a aztreonam por lo que en las situaciones mencionadas es conveniente asociar amikacina, y posteriormente valorar con datos de antibiograma la desensibilización del paciente frente al betalactámico que sea de elección según los datos de microbiología y el foco de infección.

c) **Pacientes de bajo riesgo** de infección por microorganismos resistentes y de complicaciones. Tras las primeras dosis intravenosas, si el paciente no ha recibido profilaxis con fluoroquinolonas, el tratamiento oral (siempre en combinación) es una alternativa considerada efectiva:

- Amoxicilina-clavulánico 875/175 mg/8h o 1000/62,5 mg 2 comprimidos/12 h VO (clindamicina 300 mg/8h en caso de alergia a penicilina) + levofloxacin 750 mg/día VO o ciprofloxacino 750 mg/12h VO. En pacientes alérgicos a betalactámicos no existe una buena opción de tratamiento oral por lo que no se recomienda el alta hospitalaria hasta tener documentación microbiológica o pasadas 48-72 h de estabilidad clínica. Hay que tener en cuenta que por este motivo, la vía IV inicial puede ser preferida en la mayoría de casos.

En nuestro medio, en el que las resistencias a quinolonas de enterobacterias y de bacterias no fermentadores son elevadas (de hasta 50%), no se recomienda el tratamiento inicial con fluoroquinolonas en monoterapia VO ni siquiera en pacientes de bajo riesgo. En general, las dosis de antibióticos deben ajustarse siempre que sea necesario a la función renal del paciente.

Se recomienda el uso terapéutico de granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) en episodios de NF en pacientes con alto riesgo de complicaciones infecciosas, con neutropenia profunda (<100 neutrófilos/mm³) o en presencia de factores pronóstico adversos, como edad >65 años, pacientes inestables, con complicaciones graves o infecciones extensas. No se recomienda su uso rutinario ya que, aunque reduce la duración y la estancia hospitalaria, no mejora la supervivencia.

TRATAMIENTO DE LA NF EN SITUACIONES ESPECIALES

Para infecciones por determinados microorganismos resistentes o en situaciones especiales existen recomendaciones específicas para modificar el régimen general, recogidas en la Tabla 3.

Respecto a las infecciones fúngicas se requiere la consideración de tratamiento antifúngico empírico de manera inicial si tras 4-7 días de tratamiento antibiótico el paciente persiste febril, y los estudios microbiológicos iniciales son negativos. Un título de galactomanano en sangre >0,5 en 2 determinaciones consecutivas, ó >0,7 en una sola determinación, permite la detección de IFI con alta sensibilidad. Además, es preciso filiar la posible IFI mediante estudios dirigidos según la sospecha clínica (TC y exploración ORL, TAC y punción-aspiración pulmonar, biopsia de lesiones cutáneas, etc.). La elección del fármaco antifúngico (equinocandina, voriconazol o anfotericina B liposomal) viene condicionada por el uso previo de azoles, sospecha clínica y resultados del test de galactomanano. Las equinocandinas sólo serían de elección en los casos de sospecha de infección por *Cándida* spp (pacientes con mucositis extensa, portadores de catéter venoso central y/o nutrición parenteral); en caso de sospecha de infección por *Aspergillus* spp (nódulos pulmonares, test de galactomanano positivo) es de elección voriconazol (4). En centros con alta incidencia de mucorales, debe valorarse el inicio de anfotericina B liposomal.

CONSIDERACIONES HIGIÉNICO-DIETÉTICAS

En pacientes con NF a veces se prescribe una dieta baja en bacterias, sin haberse confirmado que esta dieta reduzca el riesgo de infecciones o la mortalidad. La higiene de manos es el procedimiento más efectivo para prevenir las infecciones adquiridas en el hospital, por lo que todo el personal debe seguir protocolos de lavado antes de entrar y después de salir

de la habitación de un paciente neutropénico, así como los principios de los "5 momentos" del lavado de manos según directrices de la Organización Mundial de Salud ^[14]. Se deben adoptar las medidas de protección generales (p.e., guantes, batas y/o mascarillas) y las medidas de aislamiento de contacto establecidas en cada centro para microorganismos concretos: *Staphylococcus aureus* meticilin-resistentes, *Enterococcus* spp resistentes a vancomicina, carbapenemasas o enterobacterias productoras de ESBL, bacilos Gram-negativos no fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter baumannii*, con patrón de multiresistencia. Además, los pacientes deben optimizar su higiene bucal y cutánea. En pacientes con tumores sólidos, el aislamiento inverso está indicado solamente en enfermos tratados con esquemas de quimioterapia que producen neutropenias profundas y prolongadas.

SEGUIMIENTO Y AJUSTE TERAPÉUTICO EN PACIENTES CON NF

En el seguimiento del paciente con NF es imprescindible realizar:

- exploración física y evaluación del estado general diaria para descartar la aparición de nuevos focos infecciosos
- toma de constantes cada 8 horas
- hemograma y bioquímica con función renal y hepática diaria, y hemocultivos cada 48 horas en pacientes con fiebre persistente, además de muestras de otros focos que puedan aparecer.

Es necesaria la vigilancia, prevención y tratamiento de otras complicaciones (trombosis, anemia, trombopenia, disbacteriosis intestinal, mucositis, etc.).

El ajuste del esquema antibiótico dependerá de la evolución, el foco infeccioso y el perfil de sensibilidad de los aislamientos microbiológicos. De igual forma, si persiste la fiebre y se identifica el foco de infección, debe modificarse el tratamiento antibiótico en función de la sospecha específica o del aislamiento microbiológico. En el caso de haber iniciado un tratamiento empírico específico frente a Gram-positivos (p.e., glucopéptido), éste debe ser retirado a las 48 horas del inicio si no se confirma la sospecha inicial. En pacientes febriles >48 horas sin empeoramiento clínico, es posible adoptar una actitud expectante, buscando activamente el foco clínico de la infección mediante hemocultivos seriados, coprocultivos y pruebas de imagen en función de la sospecha clínica. Se debe también realizar rotación periódica de los catéteres venosos periféricos, y valorar las causas no infecciosas de fiebre. En el paciente con fiebre persistente >48 horas que además presenta inestabilidad hemodinámica o progresión clínica se debe ampliar el espectro antimicrobiano empírico utilizando antibióticos frente a bacilos Gram-negativos, bacterias Gram-positivas y anaerobios. El uso de antifúngicos puede ser necesario en pacientes con criterios de gravedad y con fiebre persistente >4-7 días (ver tratamiento en situaciones especiales, más arriba). En los casos que lo requieran, dependiendo de las opciones de recuperabilidad del paciente y el pronóstico del cáncer, se contactará con la unidad de cuidados intensivos. El aislamiento de patógenos resistentes a uno o más de los componentes de la terapia antibiótica inicial implica la necesidad de su ajuste (Tabla 3). Se recomienda consultar con un especialista en enfermedades infecciosas o con un clínico experimentado ante pacientes con mala evolución, bacteriemia por *S. aureus*, bacteriemia persistente, microorganismos o resistencias atípicas, síndromes infecciosos de alta gravedad (afectación de SNC, endocarditis, etc.), necesidad de antimicrobianos con los que el oncólogo responsable esté poco familiarizado (tabla 3) o infección por VIH.

Tabla 3. Tratamiento en situaciones especiales (se recomienda consultar con un clínico experto en patología infecciosa).

Situación	Recomendación diagnóstica/terapéutica	Nivel de evidencia y recomendación
Enterobacteria productora de ESBL	Tratamiento con carbapenem	III, A
Acinetobacter spp multiresistente, en pacientes graves y con clínica pulmonar	Asociar al tratamiento colistimetato inhalado (2 MU/8h) y parenteral (2-3 MU/8h previa dosis de carga de 6-9 MU IV	III, B
Stenotrophomonas maltophilia, sobre todo en pacientes portadores de CVC o con clínica o infiltrados pulmonares	Añadir cotrimoxazol 5 mg/kg/6h IV	III, B
Pneumocystis jirovecii, o en pacientes con infiltrados intersticiales asociados a linfopenia marcada, uso prolongado de esteroides o de tratamientos biológicos (anticuerpos monoclonales anti tumor necrosis factor (TNF) o antilinfocitarios), si se asocia clínica respiratoria	Cotrimoxazol 5 mg/kg/6h IV y añadir prednisona 40 mg/12h IV en pacientes con pO2 <70 mmHg y realizar broncoscopia o esputo inducido para estudio microbiológico	II, B-C
Clostridium difficile previo o en pacientes con diarrea, tras toma de muestras de heces	Vancomicina 250-500 mg/6h vía oral como primera elección y asociado a Metronidazol 500 mg/8 h IV en pacientes de alto riesgo. En caso de intolerancia oral la vancomicina se puede administrar por SNG o mediante enemas.	I, A
Staphylococcus aureus resistente a meticilina	En general, añadir vancomicina o linezolid (este último de elección en caso de foco pulmonar o infección de piel y partes blandas). En pacientes con bacteriemia primaria o de foco cutáneo por SARM y con criterios de gravedad, en ausencia de neumonía, valorar sustituir vancomicina por daptomicina (6-8 mg/k/día IV)	I, A II, B-C
Sospecha de bacteriemia o bacteriemia confirmada por Gram-positivos relacionada con CVC, sobre todo si este no se puede retirar y el paciente presenta situación de gravedad	Añadir vancomicina No recomendación de linezolid En pacientes con criterio de gravedad o persistencia de la bacteriemia, valorar sustituir vancomicina por daptomicina y consultar con un especialista en patología infecciosa para tratamientos combinados	II, A III, D II, B
Enterococcus faecalis	En nuestro medio, el tratamiento de elección es ampicilina 2g/4-6 h IV. Importante documentar negativización de la bacteriemia	III, A
Enterococcus faecium y especies resistentes a ampicilina	Vancomicina, linezolid o daptomicina según el foco de infección	
Enterobacterias productoras de carbapenemasas	Ceftazidima/avibactam (cepas productoras de KPC o de OXA-48). En caso de infección por cepas productoras de carbapenemasas o resistentes a carbapenem por pérdida de porinas junto a hiperproducción de Amp-C, asociaciones de dos o tres de los siguientes antibióticos: colistina, tigeciclina, fosfomicina (si la cepa es sensible), un aminoglucósido (amikacina o gentamicina) y meropenem (si la CIM < 16mg/L), administrado en dosis altas y perfusión continua.	III, A
Sintomatología sugestiva durante el pico estacional invernal de gripe	Se recomienda tomar muestras para estudio mediante técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (TAAN) de virus gripal. Debe administrarse tratamiento empírico con oseltamivir 75 mg/12h VO	II, A
Infección documentada por el virus respiratorio sincitial en pacientes con linfopenia muy marcada	Tratamiento con ribavirina	III, C
Sintomatología y lesiones clínicamente compatibles con varicela o herpes zoster	Tratamiento empírico con Aciclovir (10 mg/k/8h iv)	I, A
Pacientes que reciben dosis altas y prolongadas de corticoides o antagonistas de TNF, en presencia de clínica sugestiva (fiebre prolongada sin foco, neumonía intersticial, nefritis, hepatitis, colangitis, esofagitis, colitis, pancreatitis, encefalitis o uveítis)	Estudios diagnósticos para la detección de CMV e inicio de tratamiento con ganciclovir si el resultado es positivo o el paciente se deteriora y la sospecha es elevada	II, A

La duración del tratamiento antibiótico empírico en la NF de bajo riesgo sin foco clínico ni microbiológico identificado será de un mínimo de 7 días. Cuando el recuento de neutrófilos supera las 500 células/mm³ y el paciente lleva 72 horas sin fiebre se puede pasar a vía oral (según las mismas consideraciones que en epígrafe previo). En la NF con infección clínica o microbiológicamente documentada, la duración será la recomendada habitualmente para el proceso infeccioso subyacente. En el caso concreto de infecciones de la piel y tejidos blandos, neumonías e infecciones del tracto urinario, la duración del tratamiento antibiótico debe ser de 10-14 días en la mayoría de ocasiones. En caso de documentación microbiológica es posible disminuir el espectro antibiótico en función del foco de infección, la gravedad y el antibiograma de los microorganismos identificados como causantes del proceso infeccioso.

TRATAMIENTO HOSPITALARIO, ALTA PRECOZ Y TRATAMIENTO AMBULATORIO

El tratamiento hospitalario debe considerarse estándar, mientras que el tratamiento en el domicilio o el alta precoz es una alternativa en casos seleccionados de bajo riesgo^[4], definidos como aquellos sin ningún criterio de gravedad (Tabla 1). El modelo CISNE debe aplicarse en pacientes en situación de aparente estabilidad clínica, tras haber descartado criterios clínicos, epidemiológicos o analíticos de gravedad, con el objetivo de evitar el alta precoz en aquellos pacientes con riesgo potencial de complicaciones o sepsis grave.

En particular, los pacientes estables calificados de alto riesgo según CISNE (score ≥ 3 , su equivalente es ≥ 116 puntos en el nomograma, o riesgo complicaciones $\geq 13\%$ en la calculadora on-line) deben ser tratados en el hospital y no deberían ser dados de alta hasta que la observación haya demostrado que la estabilidad aparente es real y los hemocultivos se hayan confirmado como negativos^[10,15]. En los pacientes con puntuación CISNE=2, deben considerarse factores de riesgo adicionales clínicos o microbiológicos que también podrían contraindicar el manejo ambulatorio.

En pacientes no de alto riesgo (score CISNE 0-2) se puede considerar el tratamiento ambulatorio, el alta precoz o incluso el ingreso estándar, en función de la presentación clínica de cada episodio. Sin embargo, es importante recordar que CISNE se diseñó para evitar el alta inapropiada de pacientes con riesgo potencial, pero no para seleccionar pacientes para manejo ambulatorio directo. En todo caso, dado el riesgo potencial de complicaciones inesperadas incluso en el grupo de más bajo riesgo (4,2% de los pacientes con 0-57 puntos en el nomograma CISNE), para que un paciente con FN pueda tratarse en el domicilio debe cumplir además todos los criterios siguientes: residir a menos de 1 hora o a menos de 50 km del hospital; disponer de medio de transporte, teléfono accesible y buen soporte familiar en el domicilio durante las 24 horas; tener conformidad de su oncólogo / clínico de referencia; prever un buen cumplimiento de visitas médicas periódicas y de la administración oral de medicamentos; no historial de incumplimiento terapéutico previo.

En todo caso, tras ser identificados como de bajo riesgo e iniciar antibioterapia empírica y antes de ser dados de alta, los pacientes deben permanecer en observación durante al menos 4 horas para asegurar su estabilidad y tolerancia al tratamiento. Si finalmente se decide el alta, es obligado el seguimiento estrecho, con reevaluación clínica y hemograma a las 48 horas, y contacto telefónico diario al menos durante 3 días para verificar la resolución de la fiebre. Por estos requerimientos, en algunos centros, la observación hospitalaria con alta precoz puede terminar resultando el enfoque más práctico y recomendable. El lector debe ser consciente siempre de que la posibilidad de manejo ambulatorio siempre convierte paradójicamente a los pacientes de bajo riesgo, en el grupo más vulnerable, en caso de clasificación incorrecta.

Es importante informar correctamente al paciente (oralmente y por escrito) sobre la detección de signos y síntomas de alarma, así como de las formas de contacto con el personal sanitario las 24 horas. El ingreso hospitalario debe considerarse ante la persistencia de fiebre o de la neutropenia tras 2-3 días de tratamiento con antibioterapia empírica, nuevos signos o síntomas de infección, intolerancia oral, o necesidad de cambio de antibioterapia.

PREVENCIÓN DE LA NEUTROPENIA FEBRIL: PROFILAXIS CON G-CSF

El riesgo de desarrollar FN debe evaluarse individualmente al inicio de cada ciclo de quimioterapia. Se recomienda la profilaxis primaria con G-CSF cuando la probabilidad de desarrollar FN es $>20\%$, habiéndose demostrado una reducción de su incidencia, duración y gravedad, sin afectar significativamente la respuesta tumoral ni la supervivencia. En pacientes con riesgo intermedio (10-20%), la indicación de profilaxis con G-CSF debe individualizarse en función de características que incrementan el riesgo de FN (edad >65 años, disfunción hepática o renal, afectación extensa de la médula ósea, cirugía extensa reciente, neutropenia persistente o episodios previos de FN). Sin embargo, el lector ha de tener siempre presente que las consecuencias cualitativas deben ser tenidas en cuenta tanto como las cuantitativas. La gestión del riesgo implica siempre la consideración de lo frecuente y de lo potencialmente desastroso. Por ello, en circunstancias especiales, independientemente de la frecuencia, también pueden considerarse candidatos a profilaxis primaria los individuos en los que se prevea que las consecuencias del episodio neutropénico vayan a ser más graves.

La dosis recomendada de filgastrim es de 5 $\mu\text{g}/\text{K}/\text{día}$ subcutáneo 24-72 horas tras la administración de la quimioterapia hasta conseguir un recuento de neutrófilos post-nadir suficiente y estable. Pegfilgastrim (dosis única de 100 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ o de 6 mg) puede ser más efectiva en diversos contextos y se pueden considerar también los fármacos biosimilares aprobados.

En pacientes que experimentan un episodio previo de FN o neutropenia limitante de dosis, se puede considerar individualmente el uso de profilaxis secundaria con G-CSF si las reducciones de dosis o retraso de los tratamientos antineoplásicos pueden impactar negativamente en el pronóstico.

PREVENCIÓN DE LA NEUTROPENIA FEBRIL: ANTIMICROBIANOS Y VACUNACIÓN

En pacientes con tumores sólidos tratados con quimioterapia de intensidad leve-moderada no se recomienda el uso de profilaxis con antibióticos VO para prevenir episodios de FN, salvo casos excepcionales de pacientes con muy alto riesgo de infección en los que la terapia antineoplásica no pueda demorarse.

En pacientes con riesgos específicos, debe valorarse la profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii*, tuberculosis o hepatitis vírica de acuerdo a lo recomendado en otras guías de práctica clínica.

Los pacientes con tumores sólidos activos y aquellos que reciben quimioterapia deben vacunarse anualmente frente a la gripe y frente al neumococo de acuerdo con las guías para pacientes inmunodeprimidos. Se pueden aconsejar otras vacunaciones según el tipo de quimioterapia, el estatus clínico del paciente o una indicación específica.

RESUMEN

La tabla 4 es un resumen de las recomendaciones diagnósticas y terapéuticas en NF y el nivel de recomendación.

Recomendación diagnóstica/terapéutica	Nivel, Grado
Evaluación clínica inicial	
Determinación en la evaluación inicial de niveles de procalcitonina	II, B
Realización de tomografía computerizada de tórax en pacientes con síntomas respiratorios y Rx de tórax no concluyente o en pacientes con fiebre persistente (72 o más horas) y factores de riesgo	II, B
Evaluación pronóstica inicial	
Aplicación de la escala pronóstica CISNE en pacientes con estabilidad clínica aparente y tumores sólidos con quimioterapia de intensidad moderada. El objetivo es evitar el alta inapropiada de pacientes con aparente estabilidad clínica, pero con riesgo potencial aumentado de complicaciones.	II, B
Tratamiento empírico inicial	
Recomendación general de inicio de antibioterapia empírica en la primera hora tras la recogida de cultivos	II, A
Recomendación de antibioterapia inicial iv con beta-lactámico con actividad frente a <i>Pseudomonas</i> spp. (piperacilina/tazobactam, meropenem, imipenem-cilastatina, cefepime)	I, A
Recomendación en pacientes de alto riesgo con criterios de gravedad: antibioterapia inicial iv con un beta-lactámico con actividad frente a <i>Pseudomonas</i> spp. (preferentemente un carbapenem) asociado a amikacina	II, A
Recomendación en pacientes de alto riesgo con sospecha de infección relacionada con el catéter, foco cutáneo, neumonía o inestabilidad hemodinámica: asociación a antibioterapia inicial de vancomicina, linezolid (de elección si el foco es pulmonar o cutáneo), o daptomicina (de elección en paciente graves con qSOFA 2 puntos y sospecha de foco cutáneo o catéter)	II, A
Recomendación en pacientes de alto riesgo con enterocolitis o infección perirrectal: asociación de metronidazol al tratamiento con betalactámicos con actividad antipseudomónica.	II, A
Recomendación en pacientes alérgicos a penicilina: sustitución del betalactámico por la asociación de aztreonam y vancomicina, con asociación de amikacina en situaciones de gravedad o posible infección por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	II, B
Recomendación en pacientes de bajo riesgo: sin profilaxis previa con quinolonas, tras las primeras dosis iv se puede realizar tratamiento vo con amoxicilina-clavulánico y levofloxacino o ciprofloxacino	II, B
Recomendación de uso terapéutico de G-CSF en pacientes con alto riesgo de complicaciones infecciosas, con neutropenia ≤ 100 neutrófilos/mm ³ o en presencia de factores de riesgo	I, A
Tratamiento en situaciones especiales	
El tratamiento antimicrobiano debe adaptarse a los aislamientos y al patrón de resistencias	II, A

Debe considerarse tratamiento antifúngico empírico si tras 5-7 días persiste la fiebre y los diagnósticos microbiológicos son negativos	I, A
Medidas higiénico-dietéticas	
Deben seguirse protocolos estrictos de lavado de manos antes y después del contacto con el paciente con fiebre neutropénica	I, A
Debe optimizarse la higiene bucal y cutánea de los pacientes con NF	II, A
Debe realizarse aislamiento de contacto en pacientes con infecciones por bacterias resistentes	II, A
Debe realizarse aislamiento inverso del paciente solo en aquellos casos tratados con quimioterapia asociada a neutropenia profunda y prolongada	II, A
Seguimiento y ajuste terapéutico	
Recomendación de adaptación del tratamiento antibiótico a la sospecha clínica, el foco infeccioso y el aislamiento microbiológico en los casos de persistencia de la fiebre y/o identificación del foco infeccioso	I, A
Recomendación de retirar el tratamiento empírico específico frente a Grampositivos si no se confirma la sospecha a las 48 horas del inicio	II, B
Recomendación de ampliación de la cobertura antibiótica en pacientes con persistencia de la fiebre más de 48 horas asociada a inestabilidad hemodinámica o progresión clínica	I, A
Recomendación de restricción del espectro antibiótico en función del foco de infección, la gravedad y el antibiograma de los microorganismos identificados como causantes del proceso infeccioso tras la resolución de la fiebre y la neutropenia	II, A
Recomendación de que la duración del tratamiento antibiótico sea de al menos 10-14 días en infecciones de la piel y tejidos blandos, neumonías e infecciones del tracto urinario	II, B
Tratamiento hospitalario o ambulatorio	
Los pacientes con criterios de gravedad deben ser tratados hospitalariamente	II, A
Los pacientes sin criterios de gravedad y con aparente estabilidad clínica que presenten puntuaciones de alto riesgo en el modelo CISNE deben ser tratados hospitalariamente y no deben ser dados de alta del hospital hasta que se confirme la estabilidad clínica y negatividad de los hemocultivos. CISNE no hace recomendaciones específicas sobre el manejo de pacientes con score bajo (0-2 puntos).	II, A
Prevención de la neutropenia febril	
Recomendación de profilaxis primaria con filgrastim, pegfilgrastim o fármacos biosimilares cuando la probabilidad de FN es >20%	I, A
Recomendación de individualizar la indicación de profilaxis primaria en pacientes con riesgo intermedio de fiebre neutropénica (10-20%)	II, A
Recomendación de profilaxis secundaria en pacientes con un episodio previo de NF en los que el retraso o la reducción de dosis puede impactar negativamente en la supervivencia	I, A
Recomendación general de no realizar profilaxis antibiótica de la NF en pacientes con quimioterapia de intensidad leve-moderada	I, A
Recomendación de valoración de profilaxis en pacientes con riesgos específicos para P. jirovecii, tuberculosis o hepatitis	II, A
Recomendación de vacunación frente a la gripe en pacientes con tumores sólidos con enfermedad activa o/y con quimioterapia	II, A

BIBLIOGRAFÍA

1. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2016;27(5):v111-8.
2. Weycker D, Barron R, Kartashov A, Legg J, Lyman GH. Incidence, treatment, and consequences of chemotherapy-induced febrile neutropenia in the inpatient and outpatient settings. *J Oncol Pharm Pract.* 2014;20(3):190-8.
3. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer.* 2006;106(10):2258-66.
4. Carmona-Bayonas A, Jimenez-Fonseca P, de Castro EM, Mata E, Biosca M, Custodio A, et al. SEOM clinical practice guideline: management and prevention of febrile neutropenia in adults with solid tumors (2018). *Clin Transl Oncol.* 2019;21(1):75-86.
5. Balducci L, Al-Halawani H, Charu V, Tam J, Shahin S, Dreiling L, et al. Elderly cancer patients receiving chemotherapy benefit from first-cycle pegfilgrastim. *Oncologist.* 2007;12(12):1416-24.
6. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Virizuela J, Antonio M, Font C, Biosca M, et al. Performance of the clinical index of stable febrile neutropenia (CISNE) in different types of infections and tumors. *Clin Transl Oncol.* 2017;19(3).
7. Carmona-Bayonas A, Fonseca PJ, Font C, Martínez-García J, Torrella F, Urrego E, et al. Bacteremia in adult cancer patients with apparently stable febrile neutropenia: data from a cohort of 692 consecutive episodes from a single institution. *J community Support Oncol [Internet].* 2014 Sep;12(9):312-20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25848908>
8. Trecarichi EM, Tumbarello M. Antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria in febrile neutropenic patients with cancer: current epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis [Internet].* 2014 Apr;27(2):200-10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24573013>
9. EARS-Net. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). [Internet]. 2015 [cited 2017 Jun 26]. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2015.pdf>
10. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Echaburu JV, Antonio M, Font C, Biosca M, et al. Prediction of serious complications in patients with seemingly stable febrile neutropenia: Validation of the clinical index of stable febrile neutropenia in a prospective cohort of patients from the FINITE study. *J Clin Oncol.* 2015;33(5).
11. Carmona-Bayonas A, Gómez J, González-Billalabeitia E, Canteras M, Navarrete A, González ML, et al. Prognostic evaluation of febrile neutropenia in apparently stable adult cancer patients. *Br J Cancer.* 2011;105(5).
12. Taplitz RA, Kennedy EB, Flowers CR. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update Summary. *J Oncol Pract.* 2018;JOP-18.
13. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The multinational association for supportive care in cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol.* 2000;18(16):3038-51.
14. Allegranzi B, Pittet D. Role of hand hygiene in healthcare-associated infection prevention. *J Hosp Infect.* 2009;73(4):305-15.
15. Fonseca PJ, Carmona-Bayonas A, García IM, Marcos R, Castañón E, Antonio M, et al. A nomogram for predicting complications in patients with solid tumours and seemingly stable febrile neutropenia. *Br J Cancer.* 2016;114(11).

TOXICIDAD RENAL Y GENITOURINARIA

Ángel Vizcay Atienza.

Servicio de Oncología Médica. Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.

Ignacio Ortego Zabalza.

Servicio de Oncología Médica. Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.

Alfonso Gúrpide Ayarra.

Servicio de Oncología Médica. Clínica Universidad de Navarra, Pamplona

TOXICIDAD RENAL Y VESICAL

Los riñones tienen como función principal eliminar del organismo los materiales de desecho que se han ingerido o que ha producido el metabolismo, junto con el control del volumen y la composición de los líquidos corporales. Cabe destacar entre sus funciones, la excreción de los productos metabólicos no productivos (fármacos, sustancias químicas, metabolismo de hormonas), la regulación del equilibrio hídrico y electrolítico; y su papel en el manejo de la presión arterial, equilibrio acidobásico, producción de eritrocitos, 1.25-dihidroxitamina-D₃ y glucosa ¹.

El cáncer puede afectar al riñón en forma de lesiones glomerulares o como consecuencia de los efectos tóxicos de la medicación o radiación, con procesos agudos (microangiopatía trombótica, insuficiencia renal aguda, nefropatías intersticiales) o crónicos (deterioro de la enfermedad renal crónica tras nefrectomía, fibrosis intersticial, trastornos hidroelectrolíticos). En sentido opuesto, los pacientes que presentan algunas patologías relacionadas con el sistema genitourinario o que precisan tratamiento renal sustitutivo con diálisis o trasplante renal, presentan un mayor riesgo para la aparición de neoplasias ².

Es necesario mantener un estado de hidratación y perfusión corporal adecuados para un correcto funcionamiento del sistema genitourinario. Los pacientes oncológicos pueden sufrir disminuciones en el aporte de líquidos (difagia, mucositis) o un aumento en las pérdidas (emesis, diarrea). Un estado de shock o disminución de volemia efectiva (edema, ascitis) puede reducir la perfusión renal. En otras ocasiones, puede verse comprometida por infiltración u obstrucción tumoral, la acción directa de los medicamentos o incluso por el acúmulo de sustancias propias del organismo. Algunos medicamentos o sus metabolitos pueden provocar efectos adversos a nivel de las vías urinarias, fundamentalmente en la vejiga, porque es el lugar donde se acumulan un mayor tiempo en contacto con el urotelio.

Además de la quimioterapia convencional, se han desarrollado tratamientos innovadores: agentes diana contra factores de crecimiento y su receptor, fármacos antiangiogénicos, proteínas inmunorreguladoras, bloqueantes enzimáticos o del ciclo celular, etc. El papel de la inmunoterapia como una opción terapéutica en continua evolución y la combinación de diferentes tratamientos para conseguir mejores resultados oncológicos, implican una mayor comprensión y precaución por sus posibles efectos tóxicos, entre ellos los relacionados con la afectación renal ³.

TOXICIDAD RENAL DE LOS CITOSTÁTICOS

CISPLATINO

Es uno de los fármacos antineoplásicos más utilizados y presenta como mayor efecto secundario una nefrotoxicidad significativa. Tiene una excreción renal por encima al 90%, produciendo deterioro directo en el epitelio tubular proximal y distal, provocando una necrosis tubular aguda. Hay que tener en cuenta que otros agentes nefrotóxicos (contraste yodado, aminoglucósidos, etc.) incrementan el riesgo de daño renal si son administrados de forma concomitante.

Su nefrotoxicidad es acumulativa y dependiente de la dosis administrada (suele presentarse si se superan los 50 mg/m² en dosis única). En general, la insuficiencia renal aguda suele ser reversible y está relacionada con una necrosis tubular en la que juegan un papel importante fenómenos de vasoconstricción e isquemia renal. No obstante, la administración repetida puede conducir a una fibrosis intersticial crónica. La nefrotoxicidad causada por el Cisplatino produce una elevación de la creatinina sérica y pérdida de electrolitos (sodio, magnesio, calcio, fósforo o potasio) ⁴.

Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con cisplatino desarrolla hipomagnesemia por pérdidas urinarias. Esta alteración puede persistir meses después de cesar la administración de cisplatino y puede asociarse a insuficiencia renal. Es frecuente el desarrollo de hipocalcemia e hipopotasemia intensas secundarias a hipomagnesemia. Estas alteraciones se tratan con suplementos orales, incluso puede ser útil el uso de amiloride (diurético ahorrador de potasio) en caso de hipomagnesemia para reducir la pérdida tubular. En caso de toxicidad severa, puede desencadenar un deterioro de la función renal que requiera diálisis.

Para minimizar los efectos secundarios del cisplatino se han propuesto varias medidas:

- Evitar su administración juntos a otros agentes potencialmente nefrotóxicos y en presencia de insuficiencia renal.
- Comprobar la normalidad de la función renal antes de cada ciclo de tratamiento. Se utilizan las fórmulas de Cockcroft-Gault o MDRD para calcular el aclaramiento de creatinina, considerando seguro un aclaramiento mayor de 50 mL/min, aunque en personas de mayor edad se aconseja un aclaramiento superior ≥ 5 .
- Evitar la hipovolemia hidratando al paciente con suero salino para favorecer la diuresis y reducir la concentración de Cisplatino, antes y después de su administración (al menos a 250 mL/h).
- La administración de suplementos de magnesio reduce la hipomagnesemia, aunque no la elimina.

En caso de contraindicación en el empleo de cisplatino, existen otras sales de platino como el Carboplatino, que puede emplearse como sustituto en caso que el oncólogo lo considere adecuado.

CARBOPLATINO

Es un análogo estructural del cisplatino que presenta una menor nefrotoxicidad, destacando la mielotoxicidad en forma de trombopenia como uno de sus mayores efectos adversos. Puede resultar nefrotóxico en su administración junto con otros agentes con potencial daño renal, así como tras la administración previa de cisplatino en situaciones de disfunción renal establecida.

Se recomienda ajustar la dosis de Carboplatino a la función renal. En este caso, el método más empleado es el del área bajo la curva (fórmula de Calvert), basado en la tasa de filtración glomerular y la superficie corporal m^2 .

METOTREXATO

El efecto nefrotóxico del Metotrexato se manifiesta en forma de insuficiencia renal aguda y se debe a la precipitación intratubular de 7-hidroximetotrexato, un metabolito muy poco soluble. Ambos 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.

La precipitación se produce habitualmente con dosis superiores a 1 g/m 2 , aunque puede ocurrir con dosis menores si existe una menor eliminación o una situación de disfunción renal previa. La insuficiencia renal es generalmente reversible, con elevación de la creatinina durante la primera semana y posterior normalización en el plazo de 1 a 3 semanas. Hay que tener en cuenta que las consecuencias pueden ser graves al permitir la presencia de dosis altas de Metotrexato en el organismo, debido a su toxicidad a nivel hematológico y afectación de mucosas.

Se recomienda prevenir este problema comprobando la normalidad de la función renal y evitando la administración de fármacos que puedan potenciar la nefrotoxicidad. Es conveniente realizar una correcta hidratación (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 si la dosis es superior a 1 g/m 2) y conservar un ritmo de diuresis superior a 100 mL/hora alcalinizando la orina con bicarbonato sódico para mantener el pH por encima de 7.

En caso de que aparezca fallo renal secundario al fármaco, el tratamiento se basa en el empleo de diuréticos de asa, siendo la alcalinización de la orina un método poco eficaz.

IFOSFAMIDA

Es un análogo sintético de la Ciclofosfamida. Ambos presentan dos metabolitos potencialmente tóxicos:

- **Acroleína:** responsable de la toxicidad vesical de ambos citostáticos.
- **Cloroacetaldehído:** responsable de la toxicidad renal. Es más abundante en el caso de la Ifosfamida, explicando su mayor nefrotoxicidad.

La nefrotoxicidad de la Ifosfamida es dependiente de la dosis unitaria administrada y de la dosis total acumulada, apareciendo a partir de los 100 g/m 2 e influenciada por otros factores que puedan contribuir al daño renal. El tratamiento de la insuficiencia renal aguda asociada es similar al soporte estándar, con el empleo de diálisis en caso necesario y tratamiento sustitutivo oral de electrolitos si existieran ciertas tubulopatías.

Como medida preventiva se puede fraccionar la dosis en varios días y emplear una correcta hidratación con controles rutinarios de la función renal.

CICLOFOSFAMIDA

Tiene una estructura análoga a la Ifosfamida, presentando menor nefrotoxicidad (precaución si se superan dosis unitarias superiores a los 50 mg/kg). Puede aparecer una hiponatremia transitoria que se presenta de forma aguda y se resuelve a las 24 horas de interrumpir el fármaco. Se recomienda emplear suero salino isotónico para minimizar el riesgo como medida de hidratación en lugar de la ingesta agua por vía oral.

MITOMICINA C

La nefrotoxicidad de este fármaco se produce en un 4-10% de los pacientes y tiene una relación significativa con la dosis administrada. Se manifiesta en forma de insuficiencia renal progresiva tras varios meses de tratamiento, anemia hemolítica microangiopática y trombopenia. La biopsia renal muestra trombos de fibrina y, en ocasiones, imágenes equivalentes a las del síndrome urémico-hemolítico.

Es una complicación difícil de predecir y su aparición es tardía, por lo que se recomienda no sobrepasar una dosis total acumulada del fármaco de 50 mg/m².

NITROSOUREAS

La Carmustina, la Lomustina, la Semustina y la Estreptozocina son fármacos poco nefrotóxicos y se relacionan con una nefritis intestinal crónica. Existe relación con las dosis totales acumuladas (se recomienda no superar los 1.000-1.200 mg/m² de cualquiera de ellas), manifestándose clínicamente con elevación progresiva de la creatinina, incluso meses o años después de completar el tratamiento.

No existe consenso acerca de las medidas preventivas, considerando la Estreptozocina como el fármaco con mayor nefrotoxicidad.

OTROS CITOSTÁTICOS RELACIONADOS CON TOXICIDAD RENAL

Oxaliplatino: Se han descrito algunos casos de necrosis tubular aguda en el contexto de una hemólisis intravascular de tipo autoinmune.

Gemcitabina: Se han descrito casos de síndrome hemolítico urémico asociado a anemia microangiopática.

Pemetrexed: Se han descrito casos de diabetes insípida nefrogénica y fallo renal agudo.

TOXICIDAD RENAL DE LOS AGENTES BIOLÓGICOS Y TERAPIAS DIRIGIDAS

El desarrollo de la oncología permite personalizar los tratamientos, haciendo que no todos los pacientes con el mismo tipo de cáncer sean necesariamente tratados con los mismos medicamentos o procedimientos. A continuación, se realizará un breve repaso de los principales fármacos empleados actualmente más allá de los citostáticos.

CITOCINAS

La Interleukina-2 puede causar insuficiencia renal por efecto tóxico directo sobre el riñón y por falta de perfusión debida al síndrome de extravasación capilar. Generalmente es reversible tras interrumpir el tratamiento y e iniciar hidratación y, si es necesario, puede requerir vasopresores. El interferón alfa puede ocasionar proteinuria e insuficiencia renal con escasa traducción histológica.

AGENTES DIANA CONTRA EGFR (epidermal grow factor receptor inhibitors)

La activación de la familia ErbB (EGFR o HER1, HER2, HER3 y HER4) estimula el crecimiento y la progresión del tumor, la angiogénesis, la invasión, la metástasis y la inhibición de la apoptosis. Se han desarrollado anticuerpos monoclonales dirigidos contra el dominio extracelular de EGFR (Cetuximab, Panitumumab), HER2 (Trastuzumab) e inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) dirigidos contra su dominio intracelular (Gefitinib, Erlotinib, Lapatinib). El EGFR unido a su receptor activa el canal renal de magnesio en el túbulo contorneado distal, estimulando la absorción de este. Por tanto, estos compuestos asocian hipomagnesemia y trastornos hidroelectrolíticos secundarios, como hipocalcemia e hipopotasemia. En general, se resuelve tras interrumpir el tratamiento y puede requerir suplementos orales ⁷.

AGENTES DIANA CONTRA VEGF-VEGFR, FÁRMACOS ANTIANGIOGÉNICOS

La angiogénesis consiste en la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de los preexistentes y desempeña un papel fundamental en el proceso de crecimiento tumoral y el desarrollo de metástasis.

Los agentes que bloquean los ligandos de VEGF (Bevacizumab, Aflibercept) y los inhibidores de tirosina quinasa que bloquean el dominio intracelular del VEGFR (Sunitinib, Sorafenif, Pazopanib, Axitinib, etc.) pueden producir daño glomerular (proteinuria, microangiopatía trombótica) y tubular (insuficiencia renal aguda) debido a que el VEGF y otros receptores también se expresan en la nefrona normal manteniendo la barrera de filtración y la integridad endotelial glomerular.

Se recomienda que en los pacientes tratados con Bevacizumab se monitorice mensualmente la proteinuria en orina de 24 horas, siendo necesaria la reducción de dosis si existe un incremento significativo y su interrupción en caso de proteinuria mayor a 2g/24 horas.

AGENTES CONTRA mTOR (imTOR)

Se trata de una proteína que ayuda a controlar varias funciones celulares, incluyendo la regulación del crecimiento, proliferación y muerte celular. Se considera una diana terapéutica ya que su actividad está aumentada en algunos tipos de tumores. Se han desarrollado fármacos como el Temsirolimus, que se emplea en el tratamiento del carcinoma renal. Everolimus y Sirolimus son conocidos en Nefrología por su utilización para evitar el rechazo tras el trasplante renal por su capacidad de reducir la respuesta inmunitaria. Pueden desencadenar insuficiencia renal aguda, necrosis tubular, proteinuria, alteraciones hidroelectrolíticas, etc ⁸.

AGENTES CONTRA B-RAF y MEK

BRAF es un protooncogén especialmente asociado con mutaciones en el melanoma maligno (40-50% de los pacientes) y otros tumores. La activación resultante conduce a la oncogénesis a través de la estimulación del crecimiento celular y la inhibición de la apoptosis. En ocasiones, los inhibidores de BRAF (Dabrafenib, Vemurfenib) se emplean junto a inhibidores de MEK (Trametinib, Cobimetinib) debido a sus mejores resultados.

Se han descrito como principales efectos nefrotóxicos: insuficiencia renal aguda, hipertensión arterial, hiponatremia, hipofosfatemia, proteinuria, necrosis tubular aguda, hipocalcemia, etc ⁹.

TOXICIDAD RENAL DE LA INMUNOTERAPIA

AGENTES CONTRA PD-1, PD-L1 Y CTLA-4 (CHECKPOINT INHIBITORS)

Cuando los receptores de los linfocitos T reconocen los antígenos de superficie que identifican una célula como tumoral, estos se activan para eliminarla. Pero cuando una célula T es activada, también es necesaria una señal de freno que asegure que no se producirá una sobreactivación. Una de las vías por las que se regula esta activación de los linfocitos T es mediante receptores de inhibición como el receptor de muerte programada (PD1) y el citotóxico T-lymphocyte-associated antigen (CTLA-4), presentes en la superficie de los linfocitos T.

De forma sencilla, el linfocito T tiene el receptor PD1 y el tumor tiene el ligando PDL1. Cuando el linfocito T va a atacar al tumor y este ligando y receptor se unen, hay una inhibición de la actividad del linfocito y no puede eliminar al tumor. Esta interacción entre el PD-1 del linfocito y el PD-L1 del tumor causa que el tumor esté protegido y que el linfocito no lo pueda atacar. Los inhibidores de los puntos de control bloquean el receptor del linfocito o el ligando del tumor, de manera que el linfocito pueda ejercer su acción sobre el tumor ¹⁰.

Aunque los efectos nefrotóxicos de estos fármacos son poco frecuentes, en algunos casos pueden llevar a la reducción de dosis o incluso a la suspensión del fármaco. Como principales alteraciones, destaca la nefritis intersticial aguda, proteinuria, hipertensión arterial, lesiones glomerulares mínimas, hipofosfatemia y nefropatía parecida al lupus.

TOXICIDAD RENAL DE OTROS FÁRMACOS

Agentes inhibidores de las ciclinas (Ribociclib, Abemaciclib y Palbociclib): actúan bloqueando puntos de control del ciclo celular e inhibiendo la proliferación celular. Se ha descrito incremento de creatinina sérica, hipocalcemia, hipopotasemia e hipofosfatemia ¹¹.

Agentes inhibidores del PARP (poli [ADP-ribosa] polimerasa, Olaparib, Rucaparib, Niraparib): el bloqueo de PARP puede ayudar a evitar que las células tumorales reparen el ADN dañado, causando su muerte. Pueden producir un incremento de la creatinina sérica ¹².

En ocasiones, la quimioterapia puede producir daños en la vejiga, presentado los pacientes hematuria y disuria. Son características las cistitis hemorrágicas asociadas a fármacos como la Ciclofosfamida o la Ifosfamida. Su tratamiento es la suspensión de la quimioterapia, hidratación, analgésicos y antiespasmódicos; cediendo en la mayoría de pacientes el cuadro a los pocos días. Es muy importante para su prevención la administración de un fármaco denominado mesna, que inactiva los metabolitos tóxicos de estos fármacos evitando así que se dañe la vejiga.

TOXICIDAD RENAL Y CONTRASTE YODADO

Los pacientes oncológicos son sometidos con frecuencia a exploraciones que requieren el uso de contrastes yodados, con el objetivo de establecer un diagnóstico adecuado y valorar la eficacia asociada a los tratamientos empleados. La dosis acumulativa de contraste yodado aumenta el riesgo de daño renal, recomendando en general evitar nuevas exposiciones en casos de deterioro o compromiso de la función renal.

En ausencia de elevación de la creatinina sérica, no puede descartarse un deterioro renal estructural con daño renal subclínico, resultando necesario el desarrollo de marcadores de daño renal estructurales en casos de lesión renal aguda sin elevación de la creatinina sérica. Es necesario el estudio preciso del deterioro tanto funcional como estructural para prevenir las consecuencias negativas de los pacientes con cáncer en el contexto de agresiones tóxicas medicamentosas y pruebas de imagen.

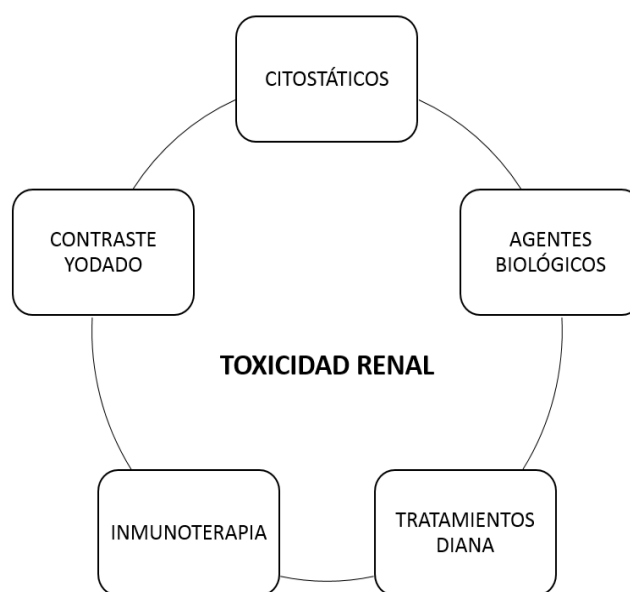


Figura 1. Principales agentes causales de toxicidad renal en pacientes oncológicos.

TRASTORNOS REPRODUCTIVOS

La disfunción sexual y los problemas reproductivos se encuentran entre los síntomas más comunes y que más afectan a la calidad de vida de pacientes oncológicos, presentando una prevalencia del 40-100% en este grupo de población. La infertilidad es una condición que causa especial preocupación en la población joven con deseos genésicos. La disfunción sexual es un problema especialmente relevante en menores de 65 años y en población de mayor edad sexualmente activa ¹³.

Los pacientes que más habitualmente presentan este tipo de síntomas son aquellos diagnosticados de tumores pélvicos (especialmente en el caso de los tumores de próstata) y mujeres con cáncer de mama. La disfunción sexual está relacionada no solo con tratamientos locales que pueden afectar a estructuras vasculo-nerviosas y órganos con función reproductiva, sino también con los tratamientos sistémicos empleados bien con intención curativa o paliativa.

El tratamiento con quimioterapia citotóxica se asocia con una importante afectación gonadal tanto en varones como en mujeres. Los síntomas producidos por estos tratamientos se relacionan mucho más con disfunción ovárica o alteraciones en la espermatogénesis, y no tanto con otros síntomas de disfunción sexual (disfunción eréctil, disminución de la libido, dispareunia). Los agentes alquilantes son el grupo de fármacos más habitualmente implicados en este conjunto de síntomas.

El riesgo de infertilidad producida por la quimioterapia varía dependiendo de:

La edad del paciente: en mujeres, los distintos estudios sugieren que pacientes mayores de 35-40 años son las más susceptibles a padecer disfunción ovárica secundaria a la quimioterapia.

- **Fármaco empleado.**
- **Dosis empleada.**

DISFUNCIÓN GONADAL EN MUJERES

Los regímenes con quimioterapia citotóxica pueden alterar la función ovárica produciendo:

- **Amenorrea transitoria:** ausencia de menstruación durante un periodo igual o superior a 6 meses, con una duración variable de meses/años. Es independiente de la edad.
- **Amenorrea permanente o menopausia:** ausencia de menstruación durante un periodo de tiempo superior a 12 meses de manera irreversible. En ocasiones puede ir precedida de una oligomenorrea (ciclos menstruales entre 40 días y 6 meses de duración).

DISFUNCIÓN GONADAL EN VARONES

Hace referencia fundamentalmente a las alteraciones, temporales o permanentes, inducidas por la quimioterapia en la espermatogénesis:

- **Oligospermia:** bajo recuento de espermatozoides en semen.
- **Azoospermia:** ausencia completa de espermatozoides en semen.

QUIMIOTERAPIA CITOTÓXICA

PLATINOS

Entre los efectos adversos secundarios al tratamiento con sales de platino, fundamentalmente Carboplatino y Cisplatino, se observa ginecomastia y anomalías en la espermatogénesis y en la ovulación que se traducen en infertilidad. Es habitual que varones tratados con Cisplatino presenten azoospermia temporal, con recuperación del 50% de la espermatogénesis a los 2 años y del 80% a los 5 años ¹⁴.

De acuerdo con la ficha técnica de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), este tipo de reacciones adversas se producen de forma poco frecuente (>1/1000 - <1/100).

El riesgo de infertilidad con estos tratamientos es dependiente de la dosis, de tal forma que en pacientes que han recibido una dosis acumulada de Cisplatino inferior a 400 mg/m² no es habitual encontrar infertilidad permanente.

No obstante, dado que el riesgo de presentar infertilidad irreversible no es desdeñable, se recomienda siempre asesoramiento genésico en caso de los pacientes deseen tener descendencia tras la finalización del tratamiento.

CICLOFOSFAMIDA E IFOSFAMIDA

Los varones tratados con Ciclofosfamida/Ifosfamida pueden desarrollar oligozoospermia o azoospermia. Se aconseja informar a los varones tratados con estos citostáticos sobre la conservación del semen antes de iniciar el tratamiento. Las mujeres tratadas con Ciclofosfamida/Ifosfamida pueden presentar amenorrea transitoria o permanente.

Son fármacos genotóxicos y mutagénicos, por lo que se las mujeres no deben quedarse embarazadas durante ni en los 12 meses posteriores al tratamiento, y a los varones no engendrar hijos durante ni en los 6 meses posteriores al tratamiento.

PROCARBAZINA

Se ha descrito que la mayoría de pacientes varones con tumores hematológicos (fundamentalmente linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin) que reciben regímenes de poliquimioterapia que contienen Procarbazina, presentarán una infertilidad permanente.

OTROS FÁRMACOS

Fármacos empleados en regímenes de poliquimioterapia, fundamentalmente en tumores hematológicos, como son Busulfán, Melfalán, Nitrosureas, Clorambucilo; han demostrado un alto potencial de generar disfunción gonadal.

TOXICIDAD POR TRATAMIENTOS DIRIGIDOS E INMUNOTERAPIA

Hasta la fecha, las nuevas terapias diana (antiangiogénicos, inhibidores de tirosina quinasas, inhibidores de la vía mTOR, anticuerpos monoclonales, etc.) no han demostrado producir este tipo de alteraciones ¹⁵.

Considerando la revolución que han supuesto los tratamientos de inmunoterapia como los inhibidores de PD-1, PD-L1 o CTLA-4, no podemos finalizar el capítulo sin hacer referencia a la toxicidad desencadenada por estos fármacos. Pese a que no producen disfunción gonadal de forma directa, menos de 1% de pacientes, especialmente aquellos tratados con la combinación de Nivolumab e Ipilimumab, pueden manifestar como complicación severa un cuadro de hipofisitis que curse con hipogonadismo. En estos casos tan infrecuentes, el tratamiento suele consistir en la administración de corticoides a altas dosis.

Riesgo de infertilidad	Fármacos
Alto riesgo	Cisplatino Busulfan Melfalan Ciclofosfamida Ifosfamida Nitrosureas Citaribina Clorambucil Lomustina Carmustina Procarbazina
Bajo-moderado	Doxorubicina Carboplatino Tiotepa Arabinósido de citosina Vincristina Vinblastina Bleomicina Dacarbazina Daunorubicina Etopósido Epirubicina 5-Fluorouracilo Fludarabina 6-Mercaptopurina Metotrexate Mitoxantrona

Figura 2. Riesgo de infecundidad provocada por fármacos
(Adaptado de Manual de Cuidados Continuos SEOM 2ª Edición)

BIBLIOGRAFÍA

1. Cristiana Sessa, Luca Gianni, Marina Garassino, Henk van Halteren. ESMO handbook of clinical pharmacology of anti-cancer agents 2012; 44-52.
2. Angel L.M. de Francisco, Manuel Macía, Fabiola Alonso, Patricia García, Eduardo Gutierrez, Luis Fernando Quintana et al. Onco-Nefrología: cáncer, quimioterapia y riñón. Revista de la Sociedad Española de Nefrología 2019; 584: 1-9.
3. Beatriz Desanti De Oliveira, Katherine Xu, Tian H. Shen, Miriam Callahan, Krzysztof Koryluk, Vivette D. D'Agati. Molecular nephrology: types of acute tubular injury. Nature Reviews, Nephrology 2019; Vol 15; 609: 599-612.
4. Samir N. Khleif, Olivier Rixe, Roland T. Skeel. Skeel's handbook of cancer therapy 2016; 9th Edition; 714-715.
5. Hargis JB, Anderson JR, Propert KJ, Mark R. Green, David A. Van Echo. Predicting genitourinary toxicity in patients receiving cisplatin-based combination chemotherapy: a Cancer and Leukemia. Cancer Chemother. Pharmacol 1992; 30: 291.
6. Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, O'Reilly S, Burnell M, Boxall FE, et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. J Clin Oncol 1989; 7: 1748-56.
7. Rashmi R. Shah, Devron R. Shah. Safety and tolerability of epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors in oncology. Drug Safety 2019; Vol 42, 2:181:198.
8. Patricia Mucci LoRusso. Inhibition of the PI3K/AKT/mTOR pathway in solid tumors. J. Clin Oncol 2016; Vol 34, Num 31.
9. Sarah J. Welsh and Pippa G. Corrie. Management of BRAF and MEK inhibitor toxicities in patients with metastatic melanoma. Ther Adv Med Oncol 2015; 7(2): 122-136.
10. Julie R. Brahmer, Christina Lacchetti, Bryan J. Schneider. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol 2018; Vol 36, Num 17.
11. Laura M. Spring, Mark L. Zangardi, Beverly Moy, Aditya Bardia. Clinical management of potential toxicities and drug interactions related to cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in breast cancer: practical considerations and recommendations. The Oncologist 2017; 22:1-10.
12. Christopher J LaFargue, Graziela Z Dal Molin, Anil K Sood, Robert L Coleman. Exploring and comparing adverse events between PARP inhibitors. Lancet Oncol 2019; 20: 15-28.
13. Leslie R. Schover, Marleen van der Kaaij, Eleonora van Dorst, Carien Creutzberg, Eric Huyghe, Cecilie E. Kiserud. Sexual dysfunction and infertility as late effects of cancer treatment. European Journal of Cancer 2014; 12: 41-53.
14. National Cancer Institute: PDQ® Sexuality and reproductive issues. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Date last modified 09/04/2013.
15. Marvin L. Meistrich. The effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis in humans. Fertility and Sterility. 2013; 100 (5).

CARDIOTOXICIDAD POR FÁRMACOS ONCOLÓGICOS

Carlos Jara Sánchez.

Servicio de Oncología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Universidad Rey Juan Carlos. Madrid.

Julia Calzas Rodríguez.

Servicio de Oncología. Hospital Universitario Fuenlabrada. Madrid.

Teresa López-Fernández.

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Abreviaturas:

ACOD: anticoagulantes directos
ARAI: Antagonista de los receptores de angiotensina II
AVK: antagonistas de la vitamina K
5FU 5 fluorouracilo
BBs: betabloqueantes selectivos
BNP: péptido natriurético cerebral
COH: comité de cardiología y onco-hematología
CTox: cardiotoxicidad
ECG electrocardiograma
FC: fallo cardíaco
FRCV: factores de riesgo cardiovascular

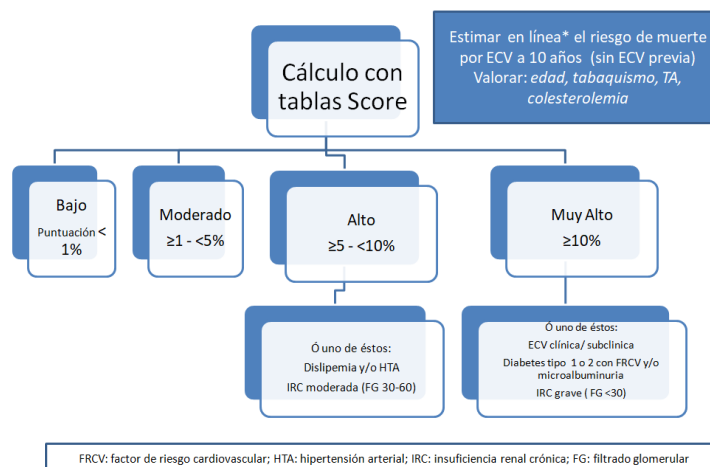
GLS: cuantificación del strain longitudinal global del ventrículo izquierdo
HBPM: heparina de bajo peso molecular
HTA: hipertensión arterial
IC insuficiencia cardíaca
IECAs: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
iVEGF: inhibidores de los factores de crecimiento del endotelio vascular
RMC: resonancia magnética cardíaca
TKI inhibidores tirosín-quinasa
TOH: tratamiento antitumoral onco-hematológico
Tnl: troponina I
VI: ventrículo izquierdo

Evaluación de riesgo y prevención de la cardiotoxicidad (CTox) por fármacos

Prevención primaria

La prevención primaria de CTox debe ser un objetivo habitual del tratamiento antitumoral onco-hematológico (TOH). De manera sistemática en cada paciente se repasarán en la anamnesis los posibles factores de riesgo cardiovascular (FRCV), según se muestra en la figura 1, como hipertensión arterial (HTA), diabetes, dislipemia, tabaquismo, obesidad y sedentarismo, así como la posible patología cardíaca concomitante. Las tablas score (<https://heartscore.escardio.org/2012/calc.aspx?model=europelow>) permiten cuantificar el riesgo de mortalidad cardiovascular a 10 años y suponen una herramienta útil para estratificar el riesgo cardiovascular (CV) de pacientes oncológicos, aunque no están validadas específicamente en esta población y no incluyen factores de riesgo como tratamientos previos de quimioterapia o radioterapia mediastínica.

Figura 1. Propuesta de algoritmo para la estimación del riesgo a 10 años de muerte por enfermedad cardiovascular (adaptado de Piepoli¹)



FRCV: factor de riesgo cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; IRC: insuficiencia renal crónica; FG: filtrado glomerular

* <https://secardiologia.es/publicaciones/apps/5696-calculadora-riesgo-cardiovascular>
<https://heartscore.escardio.org/2012/calc.aspx?model=europelow>

Los pacientes que reciben tratamientos cardiotoxicos están en riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca (estadío A).¹ El riesgo final de eventos clínicos durante o tras el TOH depende del esquema terapéutico y del riesgo CV previo. De acuerdo con el riesgo basal estimado se propondría un manejo diferenciado:

- Riesgo alto (antecedentes de tratamientos cardiotoxicos, antecedentes de insuficiencia cardiaca, valvulopatía grave o cardiopatía isquémica): imprescindible optimizar el manejo CV antes y durante el tratamiento antitumoral. Se evitarán en lo posible fármacos cardiotoxicos, extremando su monitorización en ausencia de alternativas válidas.
- Riesgo moderado (factores de riesgo CV o edad >65 años): valoración conjunta de comités de cardiólogos y oncólogos-hematólogos (COH) para optimizar el control de FRCV y plantear esquemas eficaces con menor cardiotoxicidad (vg. antraciclina liposomales).
- Riesgo teórico bajo (pacientes asintomáticos, sin cardiopatía y sin FRCV): acentuar las medidas de salud CV durante el tratamiento con cardiotoxicos

Deberá recomendarse la adopción de un estilo de vida cardiosaludable, con objetivos de colesterol-LDL (<115 mg/dl en prevención primaria, <100 mg/dl si riesgo CV moderado-alto y <70mg/dl en riesgo CV muy alto, diabéticos o cardiopatía), TA (<130/80 ó 140/80 si >65 años), glucemia (Hb A1c <7% o <7.5% en >75 años), e incluir programas de ejercicio físico regular (al menos 150 minutos semanales).

Diagnóstico y manejo precoz de la Ctox por fármacos oncológicos

Es necesario identificar y monitorizar los FCRV antes y durante la terapia oncológica. La utilización de una antraciclina liposomal puede ser una buena opción preventiva, en particular si riesgo moderado-alto. Plantear dexrazosane como cardioprotector (autorizado por la FDA en cáncer de mama metastásico con dosis acumulada de 300 mg/m² de doxorubicina). Plantear la *detección precoz* de CTox, al haber quedado establecida la correlación entre la precocidad de la instauración del tratamiento cardiológico [<6 meses de finalizado el tratamiento oncológico] y la probabilidad de recuperación. La monitorización de la función cardiaca mediante técnicas de imagen y biomarcadores debe ser integrada en el manejo oncológico habitual. Como prevención primaria de la disfunción ventricular tras antraciclina podía plantearse terapia con betabloqueantes selectivos (BBs) (carvedilol/ nebivolol), enalapril, candesartán o atorvastatina⁶.

Creación de equipos multidisciplinares

Las enfermedades cardiovasculares son junto a las segundas neoplasias las principales causas de muerte en supervivientes de cáncer y que los TOH aumentan el riesgo de eventos CV a medio y largo plazo, parece que el desarrollo de equipos COH es clave para mejorar el pronóstico, facilitar el tratamiento oncológico y minimizar sus interrupciones, considerándose un distintivo de calidad. La elaboración de protocolos asistenciales dirigidos a la prevención, diagnóstico y manejo precoz de CTox es básica, de acuerdo a los recursos y necesidades asistenciales locales, facilitando la derivación ágil de pacientes complejos a centros especializados, todo ello de acuerdo con diversos documentos de consenso.^{3, 5, 6, 7, 8}

Diagnóstico y monitorización

Biomarcadores (BM) serológicos de CTox

La monitorización de BM de daño miocárdico, como la troponina I (TnI) ha demostrado, por su sencillez y escasa variabilidad interindividual, ser útil para la identificación precoz del riesgo de desarrollar disfunción ventricular por quimioterapia⁹. Ante valores negativos de TnI tras TOH el riesgo de posteriores eventos cardiovasculares es bajo (<= 1%). Sin embargo, algunos pacientes con TnI persistentemente positiva experimentarán en el seguimiento una reducción significativa de la FEVI, con mayor incidencia de eventos cardiovasculares¹⁰. La presencia de TnI aumentada (> 0,08 ng/dl) **durante** el tratamiento oncológico potencialmente cardiotoxico permitiría identificar precozmente, antes de la aparición de alteraciones funcionales y/o síntomas, un grupo de pacientes que se beneficiarían del tratamiento con enalapril +/- carvedilol con el objetivo de **poder completar sin interrupciones ni eventos CV** el tratamiento oncológico y evitar la progresión a disfunción ventricular¹¹.

La monitorización con péptidos natriuréticos (BNP) es controvertida: aunque han demostrado un alto valor predictivo negativo y son un criterio de diagnóstico para insuficiencia cardiaca en presencia de síntomas o signos sugestivos, su monitorización sistemática en pacientes asintomáticos tratados con antraciclina y trastuzumab no ha mostrado utilidad.

Evaluación cardiológica mediante técnicas de imagen.

La ecocardiografía bidimensional es la técnica diagnóstica utilizada más frecuentemente en la valoración cardiaca general y en la evaluación periódica de la función sistólica del ventrículo izquierdo (VI). La FEVI (cambio porcentual del volumen del VI entre sístole y diástole), es un parámetro funcional con valor diagnóstico y pronóstico demostrado a corto y largo plazo en diferentes cardiopatías.

Como limitaciones, la evaluación ecocardiográfica tiene alta variabilidad interobservador (8-11%) y escasa sensibilidad en la detección de daño miocárdico subclínico. El contraste ecocardiográfico intravenoso auxilia en la cuantificación de la FEVI. La ecocardiografía tridimensional (3D) permite realizar una cuantificación directa del volumen ventricular, reduciendo la variabilidad (al 5%), y debe considerarse la mejor técnica para el seguimiento longitudinal en terapia con TOH. La ventriculografía isotópica (multiple-gated acquisition, MUGA), ha quedado relegado por la ecocardiografía, que permite una valoración funcional completa (MUGA solo mide FEVI) y no conlleva exposición a radiaciones ionizantes.

El método de referencia para la cuantificación de los volúmenes y fracción de eyección del ventrículo izquierdo y del ventrículo derecho sería la resonancia magnética cardíaca (RMC), pero su alto coste y dificultades de acceso limitan su uso a estudios de investigación o pacientes muy seleccionados en que las dudas en la cuantificación ecocardiográfica de la FEVI incidan en la decisión terapéutica.

Parámetros de deformación miocárdica

Cuando un paciente que recibe o ha recibido quimioterapia potencialmente cardiopática desarrolla disfunción ventricular, el daño miocárdico ya está establecido y las probabilidades de recuperación disminuyen, por lo que serían necesarias aproximaciones diagnósticas más sensibles. El parámetro de deformación miocárdica mejor estudiado es el strain (deformación que sufriría el miocardio a lo largo del ciclo cardíaco). El componente longitudinal de esta deformación es el más sensible en la detección de daño miocárdico subclínico, mientras los cambios en la FEVI requieren alteraciones marcadas tanto en el strain longitudinal como circunferencial y radial. La cuantificación del strain longitudinal global del VI (GLS) ha demostrado ser útil en la detección **precoz** del daño miocárdico por quimioterapia. De forma global, los diferentes estudios publicados demuestran que una disminución significativa del GLS durante o inmediatamente después del tratamiento es un predictor de disfunción ventricular.¹³

Dado que el GLS basal puede no ser normal por la presencia de cardiopatía previa, es conveniente evaluar la caída porcentual, en lugar de utilizar valores absolutos, como parámetro de disfunción subclínica. Una disminución precoz del GLS entre el 10%-15% ha demostrado ser un buen predictor de eventos clínicos o disfunción ventricular en pacientes sometidos a tratamiento con antraciclinas y/o trastuzumab, mientras que la FEVI basal no predeciría eventos adversos cardiovasculares.

Probablemente el uso combinado de GLS con TnI de alta sensibilidad permite identificar, ante *la normalidad de ambos parámetros al finalizar el tratamiento con antraciclinas y/o trastuzumab, una situación de muy baja probabilidad de eventos cardíacos*¹⁵.

Manifestaciones de toxicidad cardiovascular

Alteración de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)

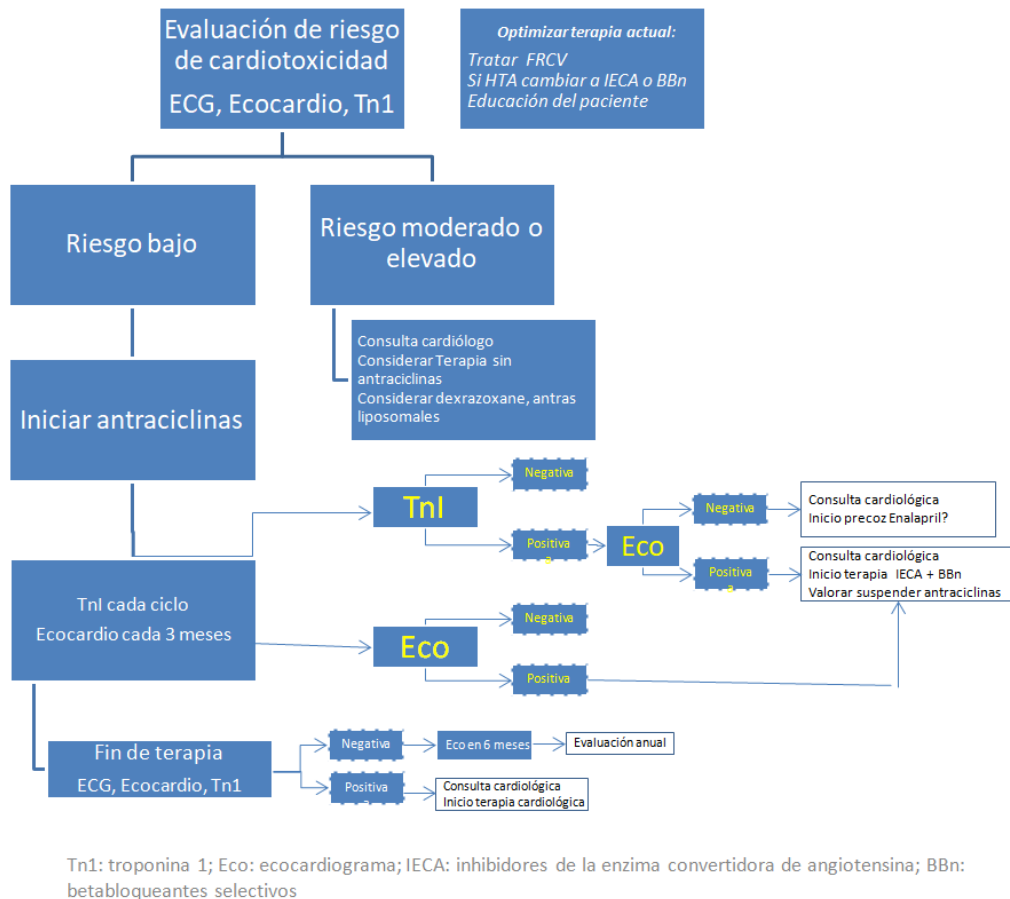
Definición y tipos de toxicidad cardíaca

Una de los efectos secundarios más frecuentes y relevantes del TOH es el desarrollo de disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca (ICC). La definición actual más aceptada para la disfunción ventricular por cardiopáticos (DV-CTox) es una caída sintomática o asintomática de la FEVI >10% con una FEVI final <53%.² Antes de confirmar el diagnóstico de DV-CTox, la reducción en la FEVI debe ser confirmada en un segundo estudio ecocardiográfico transcurridas 2-3 semanas.

Manejo clínico del fallo cardíaco inducido por fármacos

Si se documenta DV-CTox el paciente debe remitirse a la consulta de cardio-oncología de forma inmediata, ya que la precocidad del tratamiento mejora las opciones de recuperación²¹¹ (ver propuesta de manejo en Figura 2). El manejo clínico es similar al de pacientes con ICC de otra causa y se recomienda el uso de IECAS y fármacos antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAII) y BBs, considerando añadir antagonistas de la aldosterona en pacientes con FEVI <40%. Unos de los puntos clave de manejo de la ICC, en especial en pacientes tratados con antraciclinas, es el control de la frecuencia cardíaca. El objetivo sería mantener una frecuencia entre 60-70 lpm y de no conseguirse con BBs se recomienda combinarlos con ivabradina.

Figura 2. Propuesta de monitorización y diagnóstico de precoz de Ctox durante terapia con antraciclinas (adaptado de Spallarossa)¹⁶.



Para el caso del trastuzumab las recomendaciones se han centrado en su interrupción temporal o prolongada (ver más adelante), para lo que se han diseñado reglas de seguimiento.

En función de su evolución tras la terapia, podemos clasificar el grado de reversibilidad en cuatro grupos: reversible si la FEVI mejora >10% quedando con una diferencia respecto a la FEVI basal \leq 5%; parcialmente reversible si mejora pero persisten diferencias con la FEVI basal >5%; irreversible si la FEVI mejora <10% y mantiene diferencias > 5% con la basal; o indeterminada si no se realiza seguimiento.

Cardiopatía isquémica

La cardiopatía coronaria puede ser secundaria a vasoespasmos coronarios (como fluoropirimidinas y taxanos), daño endotelial (radioterapia y cisplatino) o trombosis arterial aguda (como inhibidores de los factores de crecimiento del endotelio vascular (iVEGF) y cisplatino). Los pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria o FRCV tratados con radioterapia torácica, o con determinados fármacos como 5FU y capecitabina, cisplatino, bleomicina, alcaloides de la vinca, taxanos, bevacizumab y otros iVEGF (sorafenib, sunitinib y pazopanib) y los antileucémicos nilotinib y ponatinib, deben ser vigilados para detectar precozmente eventos isquémicos.³

Se recomienda una evaluación con electrocardiograma (ECG) basal antes de la infusión de agentes quimioterápicos como 5-FU o paclitaxel. El protocolo de evaluación y manejo de los eventos isquémicos sería similar al de los pacientes no oncológicos, individualizando la estrategia de revascularización y el régimen antitrombótico. Para pacientes que han sufrido angina (sospecha de vasoespasmos agudos) la administración de nitroglicerina o calcio-antagonistas puede ser eficaz en la prevención de nuevos episodios, y se deben controlar factores precipitantes como la anemia. No existe recomendación de antiagregación profiláctica. En caso de necesitar doble antiagregación, hay que optar por pautas cortas y evitar ticagrelor por el riesgo de interacciones con otros fármacos metabolizados a través de citocromo CYP3A4.⁶ Todos los pacientes con síntomas sugestivos de cardiopatía deben ser evaluados por el cardiólogo.

Hipertensión (HTA)

La hipertensión es un efecto de clase resultado del tratamiento con iVEGF, aunque la frecuencia (19% -47%) con que se desencadena depende de factores como tipo tumoral, fármaco utilizado, edad y coexistencia de otros FRCV (incluyendo accidentes cerebrales isquémicos o hemorrágicos, angor, historial de revascularización coronaria o de fallo cardiaco; enfermedad arterial periférica, hipertrofia ventricular izquierda, tabaquismo y displipemia). Aunque la HTA por iVEGF puede ser un biomarcador de buena respuesta tumoral, su adecuado control no reduce la eficacia terapéutica y ayudará a evitar complicaciones cardiovasculares como la interrupción del tratamiento oncológico.³

Se recomienda realizar una valoración inicial y una monitorización estrecha de la presión arterial (TA) durante el tratamiento siguiendo las recomendaciones farmacológicas y dietéticas de la población general. Es un efecto adverso fácilmente controlable tras instauración precoz de la terapia antihipertensiva. El objetivo es una TA <130/80mmHg, y para pacientes ≥ 65 años 140/80. Los IECAS, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y las dihidropiridinas antagonistas de los canales del calcio son los fármacos de primera línea, pues presentan un perfil de protección frente a la aparición de IC. Las guías recomiendan el uso de doble terapia desde la primera etapa del tratamiento, potenciando el efecto hipotensor de estos fármacos con el uso de BB o antagonistas de la aldosterona. De éstos, las tiazidas deben ser usadas con cautela por el riesgo de hipopotasemia y prolongación del intervalo QTc. Es desaconsejable el uso de inotrópicos negativos (diltiazem y verapamilo), por el riesgo de fallo cardiaco y, al tratarse de inhibidores del CYP3A4, por sus potenciales interacciones farmacológicas.

Miocarditis y pericarditis.

La miocarditis y pericarditis son complicaciones poco frecuentes del TOH y en general su manejo es similar al de los pacientes no oncológicos. La miocarditis inmunomediada por fármacos de inmunoterapia (immune checkpoint inhibitors), aunque infrecuente, se asocia con una tasa de mortalidad aguda muy alta por lo que la detección precoz e inicio rápido del tratamiento corticoideo a altas dosis es de vital importancia. A diferencia de lo esperado con otro tipo de miocarditis, los pacientes suelen desarrollar disfunciones ventriculares leves o moderadas pero con un curso clínico en ocasiones fulminante. Es más frecuente en tratamientos con combinación de fármacos y durante las primeras semanas de la terapia.

Se sospecha por dolor torácico, alteraciones electrocardiográficas y elevación de TnI (de utilidad en diagnóstico precoz y seguimiento), y se confirma con RMC y biopsia miocárdica. En su manejo, además de suspender la inmunoterapia (en la mayoría de los casos de forma definitiva) se administra metilprednisolona 1000 mg/día iv durante los primeros 3 días seguido de 1-3 mg/kg/día vo durante un mínimo de 2 meses. Si no hay mejoría clínica en 24-48 horas se valorará añadir infliximab, que -a destacar- estaría contraindicado en IC grado III/IV.

Fibrilación auricular (FA)

La aparición de FA es una complicación frecuente tanto de los tratamientos antitumorales clásicos como las antraciclinas o de las terapias dirigidas. Además siempre es necesario considerar que sea secundaria a DV-CTox. Aparece con más frecuencia en pacientes tratados con antraciclinas, cisplatino (en particular en su administración intrapericárdica o intrapleural, hasta en el 32%), gemcitabina, melfalán (particularmente en ancianos), ciclofosfamida a dosis altas, y agentes TKI como imatinib, sunitinib, nilotinib, sorafenib o ibrutinib y en pacientes que reciben dosis altas de corticoides como tratamiento concomitante.

El manejo de la FA en el contexto de cáncer activo supone un problema clínico diario. Se recomienda guiar el manejo de acuerdo con las guías de práctica clínica habituales¹⁸. Los objetivos son el control del ritmo cardiaco y la prevención de eventos tromboembólicos. Como recomendaciones destacadas:

La identificación y tratamiento de los factores de riesgo CV y las comorbilidades relacionadas con la FA son esenciales para reducir su incidencia en pacientes onco-hematológicos. La presencia actual o antecedentes de FA, o la posibilidad de desarrollarla, no contraindican el uso de la TOH, aunque sí exigen un abordaje multidisciplinar por COH. En pacientes con FA preexistente se recomienda solicitar evaluación cardiológica para optimizar el tratamiento de la FA antes y durante el TOH. El diagnóstico de una nueva FA debe ser motivo de una consulta prioritaria en cardio-oncología para decidir la estrategia de tratamiento y evitar interrupciones innecesarias del TOH. Durante el tratamiento activo se opta en la mayoría de los pacientes por una estrategia de control de frecuencia cardiaca, dado el éxito limitado que la cardioversión ofrece en este periodo.

En ausencia en el momento actual de escalas específicas para la valoración del riesgo tromboembólico de la FA en pacientes con cáncer activo, el tratamiento antitrombótico debe guiarse por la escala de puntuación CHA2DS2VASc. Es necesario individualizar el tratamiento teniendo en cuenta el riesgo hemorrágico. En general el uso de antagonistas de la vitamina K (AVK) es problemático durante el tratamiento activo ante la dificultad de asegurar niveles estables de INR y el riesgo de interacciones medicamentosas graves. En pacientes portadores de prótesis mecánicas cardíacas o con estenosis mitral reumática moderada-grave, la decisión de mantener AVK o cambiar a heparina de bajo peso molecular (HBPM) debe ser individualizada (a falta de estudios comparativos que validen de embolias en pacientes con FA la profilaxis con HBPM). En pacientes con FA no valvular (sin prótesis mecánicas y sin estenosis mitral reumática moderada/ severa los anticoagulantes directos (ACOD) podrían representar -en ausencia de evidencias en este contexto clínico- una opción segura y eficaz, probablemente la opción preferente. La selección del ACOD deberá individualizarse atendiendo al potencial de interacciones farmacológicas y la presencia de comorbilidades.

Prolongación del intervalo QT

La prolongación en ECG del intervalo QT (QTcF, corregido con la fórmula de Fridericia) puede desencadenar 'torsade de pointes', y se considera un subrogado clínico de la capacidad arritmógena de un fármaco. En pacientes oncológicos se consideran como límites altos de normalidad 470 ms en hombres y 480 ms en mujeres. Un QTcF >500 ms con Δ QTc 60 ms respecto al basal aumenta el riesgo de arritmias y requiere una reevaluación del tratamiento oncológico, así como de posibles precipitantes (interacciones farmacológicas, alteraciones iónicas). Sin embargo, no se ha establecido una relación directa entre la duración del QT y el riesgo de eventos clínicos graves. El riesgo asociado a una prolongación QTc significativa deberá contraponerse al beneficio clínico de la terapia oncológica, incluyendo la posibilidad de curación, como puede suceder con el trióxido de arsénico para el tratamiento de la leucemia promielocítica en recaída.

En su manejo clínico habitual los ajustes de dosis dependerán del fármaco y el contexto clínico del paciente (Tabla 1). Particular importancia se dará a la monitorización sistemática de electrolitos de sangre durante la terapia.

Tabla 1. Ítems a considerar durante la terapia con fármacos que prolongan intervalo QTc

<ul style="list-style-type: none"> • Bradicardia actual • Antecedentes previos de prolongación QTc • Disfunción tiroidea • Alteraciones electrolíticas: hipokaliemia, hipocalcemia, hipomagnesemia
<p>Tratamientos actuales para revisar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fármacos antiarrítmicos • Fármaco con capacidad para interferir QTc <ul style="list-style-type: none"> antieméticos anti-5HT3 antibióticos macrólidos antidepresivos tricíclicos antidepresivos ISRS

Abreviaturas: 5HT3: receptores de 5-hidroxitriptamina o receptores 5-HT; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Hipertensión pulmonar.

La hipertensión pulmonar es una complicación poco frecuente pero grave que aparece meses o años después de la exposición a algunos fármacos TKI (principalmente dasatinib). El cuadro puede ser reversible tras la interrupción del tratamiento. La ciclofosfamida puede producir HP grave por enfermedad pulmonar veno-oclusiva. La bleomicina puede ocasionar hipertensión pulmonar de forma gradual a veces tras un lapso de varios años después de finalizado el tratamiento. Las complicaciones tromboembólicas en el paciente con cáncer o las derivadas de las terapias oncológicas se presentan en un capítulo aparte de esta obra.

Cardiotoxicidad por fármacos y radioterapia

La lista de fármacos asociados a daño cardiovascular es extensa y revisamos aquí sólo algunos (Tabla 2).³

Agentes quimioterápicos

ANTRACICLINAS.¹⁶ La CTox es secundaria a apoptosis de los miocitos por diferentes mecanismos y dependiente de la dosis. La forma aguda es poco frecuente, e incluye arritmias, trastornos de conducción transitorios o miopericarditis. Aunque el desarrollo de disfunción ventricular y síntomas de ICC se ha considerado siempre como un evento tardío, los registros actuales muestran que los pacientes que desarrollan DV-CTox lo hacen la mayoría (más del 80%) en el primer año de tratamiento y de forma asintomática. Es decir, que la mayoría de toxicidades graves tardías son en realidad toxicidades precoces que ha pasado desapercibidas. Por tanto, la monitorización de la fase activa del tratamiento es crítica para minimizar el riesgo de eventos¹⁴. Clásicamente se ha considerado el daño miocárdico por antraciclina no reversible; sin embargo, el tratamiento en fases precoces puede estabilizar la progresión del daño y revertir de forma parcial o completa la disfunción ventricular. La dosis total acumulada recibida de antraciclina (p.e. doxorubicina >450mg/m²) es el factor de riesgo más importante de CTox. Otros factores conocidos son la edad avanzada o infantil del paciente,

la patología cardiovascular concomitante y los FRCV clásicos, principalmente la hipertensión arterial, y el uso de otros fármacos cardiotoxicos, especialmente ciclofosfamida, paclitaxel y trastuzumab, así como la radioterapia mediastínica. En la terapia con diferentes antraciclinas conviene considerar las dosis isotóxicas, teniendo como referencia la daunorrubicina y doxorubicina (1.0): 0.67 para epirrubicina, 4.0 para mitoxantrone y 5.0 para idarrubicina.

OTROS QUIMIOTERÁPICOS. Las fluoropirimidinas (en particular 5-fluorouracilo (5FU)) se relacionan principalmente con cardiopatía isquémica secundaria a espasmo coronario, más frecuente en su administración en infusión continua. La ciclofosfamida a altas dosis se ha asociado con disfunción ventricular aguda. El paclitaxel puede desencadenar bradi o taquiarritmias, bloqueos aurículo-ventriculares y de rama, isquemia cardíaca e hipotensión.

Inhibidores HER-2/erbb-2

La toxicidad por trastuzumab y pertuzumab y en menor medida lapatinib, se ha relacionado con una reducción variable y en general sintomática de la FEVI con incidencia variable (3,5%-34%).

El riesgo de toxicidad severa es relativamente infrecuente (0,7%-4,1%).⁸ La frecuencia de CTox aumenta con el uso previo de antraciclinas (aún más si la terapia es concomitante), en pacientes con FEVI basal entre 50-55% y en mujeres hipertensas <75 años y con un IMC >25 kg/m². La monitorización con biomarcadores permite reducir el número de estudios ecocardiográficos y facilita el seguimiento de pacientes asintomáticas sin criterios de riesgo.

Tras la comprobación basal de la normalidad de la FEVI se suele proceder a una monitorización trimestral a lo largo de la terapia, aunque en pacientes de bajo riesgo podrían bastar intervalos más distanciados (cada 4-6 meses). En pacientes que desarrollan caídas de la FEVI por debajo de 53% se recomienda iniciar tratamiento con IECASy/o BBs. La interrupción del tratamiento con trastuzumab no es obligatoria en pacientes con FEVI >40% y incluso en aquellas con FEVI<40% debe valorarse riesgo/beneficio ya que en un alto porcentaje de pacientes el tratamiento activo de ICC permite continuar el trastuzumab sin eventos.

Antiangiogénicos

El bevacizumab se asocia a disfunción miocárdica, HTA y eventos arteriales tromboembólicos. Los inhibidores tirosín-quinasa (TKI) que inhiben el receptor VEGF se asocian a HTA, isquemia miocárdica, disminución de la FEVI y disfunción contráctil, un mayor riesgo tromboembólico y con arritmias, un efecto adverso de clase que, en cambio, no comparten con los anticuerpos monoclonales antiVEGF.

TKI con múltiples dianas

El efecto sobre la prolongación del intervalo de la mayoría de los TKIs (excepto lapatinib, nilotinib, sunitinib y vandetanib) es relativamente leve a dosis clínicas y no provoca morbilidad clínicamente apreciable. Será necesario vigilar desajustes electrolíticos y su administración concomitante con determinados antidepresivos, antieméticos, antibióticos, antipsicóticos, antifúngicos, antiarrítmicos, antihistamínicos y metadona.

Inhibidores de los proteasomas

Bortezomib y sobre todo carfilzomib son asociados a cardiomiopatía con FC, eventos isquémicos, HTA, FA y fenómenos tromboembólicos.

Inmunoterapia

Los agentes inhibidores de puntos de control inmune (immune checkpoint inhibitors) ocasionan raramente complicaciones cardiovasculares pero potencialmente mortales y/o con consecuencias clínicas devastadoras. Han sido descritas con todos los agentes aprobados. Es más frecuente con terapias de combinación (por ej. ipilimumab con nivolumab). Tras el inicio de la inmunoterapia la mediana del tiempo de aparición es de 10 semanas. La toxicidad cardiológica inmunomediada puede verse representada en forma de dolor torácico, disnea, palpitaciones, edema periférico, síncope o disfunción ventricular severa, que pueden traducir una amplia variedad de entidades nosológicas desde miocarditis, pericarditis y arritmias hasta casos descritos de un síndrome coronario agudo. La terapia de base incluye tratamiento con corticoides.

Radioterapia

El espectro de efectos cardiotoxicos de la radioterapia es extenso y puede afectar a todas las estructuras del corazón.⁷ Dosis torácicas superiores a 30 Gy se asocian a toxicidad sobre el sistema cardiovascular, a veces de aparición muy tardía (décadas). Puede causar también pericarditis crónica (con o sin derrame pericárdico asociado), hasta un 3% a 20 años (12% a 30 años). También se describen procesos fibróticos, tanto del endocardio como del aparato valvular que pueden causar valvulopatías, miocardiopatía restrictiva, daño microvascular coronario, así como mayor incidencia de enfermedad aterosclerótica, afectando típicamente los segmentos proximales del árbol coronario.

Tabla 2. Toxicidad cardiovascular de diferentes fármacos onco-hematológicos (adaptado de López-Fernández³)

Toxicidad Cardiovascular	Fármacos antineoplásicos
Insuficiencia Cardíaca	Antraciclina Ciclofosfamida e Ifosfamida Docetaxel Trastuzumab y otros anti-HER2 Bevacizumab Inhibidores tirosinasa Inhibidores proteosomas Radioterapia torácica
Cardiopatía Isquémica	5FU y capecitabina Cisplatino Taxanos Alcaloides de la Vinca Bleomicina Becavizumab Inhibidores tirosinasa Inhibidores proteosomas Lenalidomida y Talidomida Radioterapia torácica
Arritmias Cardíacas	Alquilantes Antraciclina Paclitaxel Inhibidores de tirosinasa Lenalidomida y Talidomida Inhibidores Checkpoint Alemtuzumab
Prolongación del QT	Antraciclina Vandetanib, pazopanib, sunitinib y sorafenib Lapatinib Dasatinib y nilotinib Inh. de las histona desacetilasa Vemurafenib Crizotinib y ceritinib Ribociclib
Hipertensión arterial	Cisplatino Paclitaxel Becavizumab, ramucirumab, aflibercept Inhibidores tirosinasa Inhibidores proteosomas Inh. mTOR Letrozol
Miopericarditis	Antraciclina Alquilantes 5FU y Citarabina Bleomicina Inhibidores Checkpoint
Hipertensión pulmonar	Ciclofosfamida Dasatinib

Seguimiento de largos supervivientes

Los oncólogos debemos considerar que el seguimiento del riesgo cardiovascular constituye una labor propia integrada en el seguimiento oncológico del paciente largo superviviente, dada la morbi- mortalidad añadida por nuestros tratamientos, incluyendo la radioterapia, y las ventajas clínicas demostradas de una detección precoz de la CTox.¹ Aparte de la información sobre el riesgo incrementado y la educación al paciente para la adopción de un estilo de vida cardiosaludable, no están definidas las pautas sistematizadas de monitorización cardiológica con marcadores y técnicas de imagen. La propuesta de actuaciones y de constitución de unidades funcionales de Cardiología-Oncología planteada por el grupo de trabajo de las

Sociedades españolas de Cardiología y Oncología médica es un buen punto de partida.^{3,6}

Recomendamos para la monitorización del tratamiento con fármacos antitumorales la propuesta consenso de la Sociedad Española de Cardiología (Figura 3).

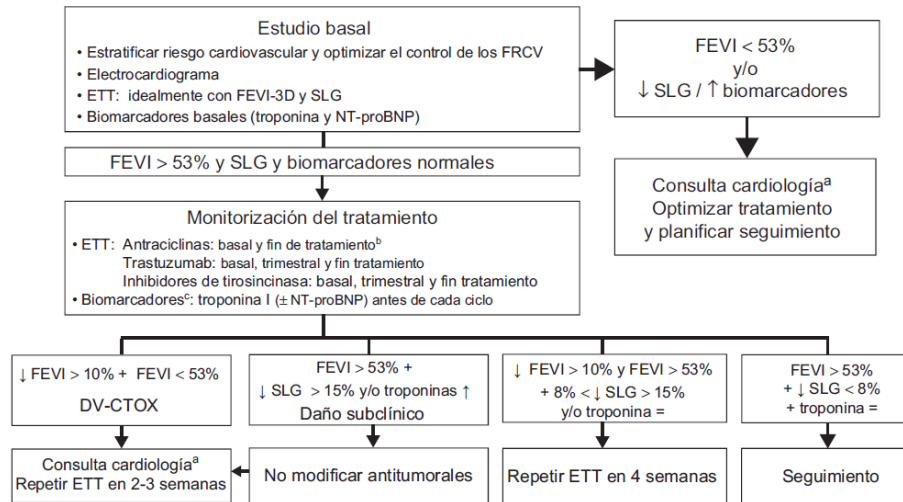


Figura 3. Propuesta de algoritmo de monitorización del TOH. ^aIdealmente, consulta específica de cardio-onco-hematología. ^b Revaluar FEVI antes de finalizar el tratamiento si dosis acumulada ≥ 240 mg/m² y continuar su monitorización hasta finalizar terapia. Si bajo riesgo cardiovascular y no tratamientos cardiotoxicos previos, la determinación de troponinas antes de cada ciclo reduce el número de ecocardiogramas, al limitarlos a pacientes con síntomas o elevación de troponinas [López-Fernández³]. 3D: tridimensional; DV-CTOX: disfunción ventricular secundaria a cardiotoxicos; ETT: ecocardiograma transtoracico; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propeptido natriuretico cerebral; SLG: strain longitudinal global.

BIBLIOGRAFÍA

1. Piepoli M, Hoes W, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano A et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016; 37: 2315–81
2. Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey Jr DE, Colvin MM, Drazner MH, Filippatos GS, Fonarow GC, Givertz MM, Hollenberg SM, Lindenfeld J, Masoudi FA, McBride PE, Peterson PN, Stevenson LW, Westlake C, 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF. *Circulation* 2017;136:e137-e161.
3. López-Fernández T, Martín García A, Santaballa Beltrán A. Cardio-Onco-Hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:474-86 - Vol. 70 Núm.06 DOI: 10.1016/j.recesp.2016.12.021.
4. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MR Jr, et al. Carvedilol for prevention of chemotherapy-related cardiotoxicity: the CECCY trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2281–2290. PMID: 29540327.
5. Lancellotti P, Suter TM, López-Fernández T, Galderisi M, Lyon AR, Van der Meer P et al. Cardio-Oncology Services: rationale, organization, and implementation: A report from the ESC Cardio-Oncology council. *Eur Heart J*. 2018 Aug 6. doi: 10.1093/eurheartj/ehy453.
6. Virizuela JA, García AM, de Las Peñas R, Santaballa A, Andrés R, Beato C, et al. SEOM clinical guidelines on cardiovascular toxicity (2018) *Clinical and Translational Oncology* (2019) 21:94–105 <https://doi.org/10.1007/s12094-018-02017-3>
7. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, et al, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncology* 23 (Supplement 7): vii155–vii166, 2012 doi:10.1093/annonc/mds293
8. Moslehi JJ. Cardiovascular toxic effects of targeted cancer therapies. *N Engl Med* 2016;375:1457-67.
9. Fallah-Rad N, Walker JR, Wassef A, et al. The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(22): 2263-70.
10. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*. 2004;109:2749-54.
11. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, Sandri MT, Civelli M, Salvatici M, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *Clin Oncol*. 2010;28:3910-6.
12. Feola, M., Garrone O, Occelli M, Francini A, Biggi A, Visconti G et al. Cardiotoxicity after anthracycline chemotherapy in breast carcinoma: effects on left ventricular ejection fraction, troponin I and brain natriuretic peptide. *Int. J. Cardiol*. doi:10.1016/j.ijcard.2009.09.564.
13. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popovic ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:77-84.
14. Mor-Avi V, Lang R, Badano L, et al. Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24:277-313.
15. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(5): 596-603
16. Spallarossa P, Maurea N, Cadeddu C et al (Italian Society of Cardiology). A recommended practical approach to the management of anthracycline-based chemotherapy cardiotoxicity: an opinion paper of the working group on drug cardiotoxicity and cardioprotection. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2016 May;17 Suppl 1:S84-92. doi: 10.2459/JCM.0000000000000381
17. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH)2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* (2018) 00, 1–98
18. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016;18:1609– 1678.
19. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, Civelli M, Lamantia G, Colombo N, Curigliano G, Florentini C, Cipolla CM. Early Detection of Anthracycline Cardiotoxicity and Improvement With Heart Failure Therapy. *Circulation*. 2015;131:1981–1988.
20. Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the ASE and the EACVI. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27:911–939.

TOXICIDAD PULMONAR

Ainhoa Hernández González.

Servicio de Oncología Médica. Hospital de Mataró.

Montserrat Velasco Capellas.

Servicio de Oncología Médica. Hospital de Mataró.

Pilar Lianes Barragán.

Servicio de Oncología Médica. Hospital de Mataró.

La toxicidad pulmonar era una toxicidad poco preocupante para el oncólogo médico hasta la introducción de la inmunoterapia.

La quimioterapia produce efectos adversos tales como alopecia, mielosupresión o toxicidad digestiva pero rara vez causa toxicidad pulmonar. Así mismo, sabemos que la radioterapia se relaciona con toxicidad pulmonar pero suelen ser casos predecibles y habitualmente en las regiones irradiadas. Cuando ambas terapias se combinan puede aumentar el riesgo de aparición de dicha toxicidad. Otros fármacos que producen efectos adversos sobre la función pulmonar son los inhibidores tirosin quinasa aunque, en la mayoría de los casos, suelen ser leves.

En los últimos años, el uso de los immune checkpoint inhibitors ha revolucionado el tratamiento de diferentes tipos de neoplasias tales como el melanoma, cáncer de pulmón o el carcinoma renal. El uso de estos fármacos ha cambiado el perfil de toxicidad habitual al que estábamos acostumbrados siendo todavía la experiencia limitada en el manejo de los mismos.

La toxicidad pulmonar secundaria a inmunoterapia se ha convertido en un evento clínico importante que requiere una identificación y tratamiento precoz por lo que es fundamental conocer la incidencia, manifestación clínica, diagnóstico y tratamiento de la misma.

TRATAMIENTOS QUE PRODUCEN TOXICIDAD PULMONAR

Quimioterapia

La toxicidad secundaria a quimioterapia suele presentarse habitualmente en forma de toxicidad aguda. La bleomicina es el fármaco que produce mayor incidencia de toxicidad pulmonar. Otros fármacos tales como la gemcitabina, taxanos o la mitomicina producen toxicidad pero en menor porcentaje.

Bleomicina

Aunque son varios los agentes que pueden causar toxicidad pulmonar, la bleomicina es la que más frecuentemente la produce siendo, habitualmente, la neumonitis la forma más común pudiendo evolucionar hacia una fibrosis pulmonar.

El evento central en el desarrollo de la neumonitis por bleomicina es el daño endotelial de la vascularización pulmonar debido a la citoquinas y radicales libres liberados.

Su incidencia es muy variable llegando a ser de hasta un 46% dependiendo de la población estudiada y de los criterios utilizados para el diagnóstico así como del esquema de quimioterapia empleado.

Entre los factores de riesgo que predisponen la neumonitis producida por bleomicina se han descrito varios tales como la edad, el tabaquismo, la insuficiencia renal, la concomitancia de radioterapia a nivel mediastínico, la administración de oxígeno y la dosis total acumulada (se recomienda no alcanzar dosis acumulada de 400 UI)¹.

Por este motivo, la prevención de la neumotoxicidad por bleomicina se basa principalmente en no sobrepasar las dosis acumuladas máximas recomendadas).

Gemcitabina

La forma más frecuente de presentación es la disnea reportándose hasta un 3% de grado 4 que generalmente ocurre en las horas siguientes de la administración. Otras toxicidades menos comunes (entre 0.02% y 0.27%) incluye hemorragia alveolar, daño alveolar difuso o síndrome de distrés respiratorio agudo². El inicio de síntomas tales como tos seca y fatiga se produce entre las semanas 3 y 12 tras inicio de tratamiento. Uno de los potenciales factores de riesgo identificados es la concomitancia con otros quimioterápicos (ej: taxol) y, por supuesto, con la radioterapia.

Taxanos

La toxicidad pulmonar en forma de neumonitis intersticial reportada con docetaxel y taxol es entre 1% y 3%. Esta incidencia puede ascender hasta el 10% durante o después de la concomitancia con radioterapia y hasta el 23% si se administra conjuntamente con gemcitabina.³

Otros agentes

Fármacos como la mitomicina C (4%) o la carmustina y el busulfán (entre 25-34%) pueden producir toxicidad pulmonar (neumonitis intersticial)

Radioterapia

En 1898 se describió la primera neumonitis inducida por radiación. La neumonitis radioinducida es bien conocida en los pacientes que reciben radioterapia a nivel del tórax (ca. mama, ca. esófago, neoplasias hematológica, ca. pulmón).

La incidencia exacta de la neumonitis por radiación es desconocida dado que varía en función de la localización del tumor primario y si se describen únicamente cambios radiológicos o enfermedad sintomática. A pesar de ello, se estima que varía entre el 5-20% de los pacientes que reciben tratamiento por neoplasias pulmonares y algo menor (5-15%) en pacientes con neoplasias mediastínicas o cáncer de mama⁴.

Sin embargo, con el avance tecnológico que ha permitido una mejor planificación así como predictores dosimétricos de la neumonitis, se ha producido una disminución importante de dicha toxicidad.

La neumonitis es el resultado de un proceso de daño sobre los neumocitos tipo 2 y las células endoteliales. Se produce un cúmulo de exudado proteináceo en los alveolos, descamación de las células epiteliales de las paredes de los alveolos, edema alveolar e infiltración por células inflamatorias dando lugar a una disminución del intercambio gaseoso y de la distensibilidad pulmonar. Además de la neumonitis post-radioterapia, se han descrito otras alteraciones como estenosis bronquial, broncomalacia o fibrosis mediastínica.

Habitualmente los síntomas (disnea, tos no productiva, febrícula) comienzan entre las 3 y 12 semanas de completar el tratamiento, aunque pueden producirse posteriormente dentro de los 12 meses tras la radioterapia⁵.

Es importante destacar que no existe una relación directa clara entre el grado de anomalía radiológica y su repercusión clínica.

En relación a la radioterapia estereotáctica corporal (SBRT), destaca que las tasas de neumonitis son menores⁶. Normalmente la dosis administrada es de 10 a 18 Gy por fracción para un total de 3 a 5 fracciones implicando una reducción de los volúmenes de tratamiento.

Fármacos diana

Los inhibidores tirosin quinasa (TKI) de EGFR han mejorado dramáticamente la supervivencia libre de progresión (SLP) de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) con mutaciones sensibilizadoras de EGFR. Sin embargo, se asocian a efectos adversos tales como la enfermedad pulmonar intersticial (EPI). Aunque estos efectos suelen ser leves en la mayoría de los casos, pueden producirse casos graves con afectación del bienestar de los pacientes e incluso con el fallecimiento de los mismos.

El mecanismo por el que se produce dicha toxicidad no está claro pero parece que el EGFR tiene un papel importante en la reparación y mantenimiento del tejido epitelial encargado de regular la producción de mucina en las vías aéreas.

Su incidencia se estima entre 1.6–4.3% en poblaciones japonesas y 0.3–1.0% en poblaciones no japonesas alcanzado una tasa de mortalidad del 20 al 50%⁷.

El gefitinib es el TKI que mayor toxicidad pulmonar produce pero se ha descrito con otros tales como afatinib, erlotinib, crizotinib y osimertinib.

Se ha identificado varios factores de riesgo tales como la existencia de fibrosis pulmonar previa, sexo masculino, tabaquismo, antecedente de radioterapia torácica y uso previo de TKI. Así que a la hora de prescribir una TKI se debe tener en cuenta dichas circunstancias⁸.

El intervalo desde el inicio del tratamiento y la aparición de la EPI varía entre los pacientes y el TKI utilizado sin poder establecer un curso temporal predecible. Clínicamente se caracteriza por síntomas no específicos que incluyen tos, fiebre, hipoxemia y disnea, siendo este último el más habitual.

Inmunoterapia

La toxicidad por inmunoterapia se ha convertido en un aspecto clínico importante en los últimos años con el auge de este tipo de tratamiento en diferentes tipos de neoplasias.

La incidencia de neumonitis inmunorrelacionada es de 2.7-3.5%⁹ (0.8% grado \geq o igual 3) siendo más frecuente en pacientes que reciben tratamiento con anti PD-1/PDL-1 que con anti-CTLA-4. La combinación de ambos (anti CTLA-4 y anti PD-1/PDL-1) o con fármacos diana aumenta el riesgo de neumonitis así como la administración previa o concomitante con radioterapia (hasta un 34% de todos los grados y 3.4% de grado \geq igual 3)^{10,11}. Entre los pacientes retratados después de la resolución de un episodio grado 1-2 se evidenció una recurrencia de neumonitis hasta en el 25% de los casos¹².

Los pacientes varones, fumadores o ex-fumadores presentan mayor riesgo de desarrollar neumonitis que las mujeres o los no fumadores. El riesgo varía según el tipo de tumor con una incidencia baja entre individuos con melanoma y mayor entre pacientes con cáncer de pulmón.

El tiempo hasta la aparición de la toxicidad pulmonar tras el inicio del tratamiento es de 2-3 meses aunque tiende a presentarse antes en el cáncer de pulmón (2.1 meses) que en melanoma (5.2 meses). Sin embargo, actualmente y tras el uso de estos fármacos en la práctica clínica habitual sabemos que los efectos adversos relacionados con la inmunoterapia, incluyendo toxicidad pulmonar, pueden ocurrir en cualquier punto durante el tratamiento, y quienes los desarrollarán o su duración no está clara¹³.

CLINICA

Las manifestaciones clínicas de la toxicidad pulmonar, independientemente del fármaco que la produce, son inespecíficas. Los síntomas pueden incluir disnea (el más frecuente), tos no productiva, malestar general, febrícula o fiebre así como hipoxia. Es importante distinguir estos síntomas de otras complicaciones relacionadas con la neoplasia y/o el tratamiento oncoespecífico tales como progresión tumoral, infecciones respiratorias, anemia o complicaciones cardiológicas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la toxicidad pulmonar debe producirse con la mayor brevedad ya que, a pesar de ser un efecto adverso poco frecuente, puede ser potencialmente muy grave.

Debido a que su presentación clínica es inespecífica y puede confundirse con otros procesos tales como progresión tumoral y otras complicaciones secundarias al tratamiento es fundamental realizar un diagnóstico de exclusión. El primer paso para ello es un buen diagnóstico diferencial (Tabla 1).

Tabla 1. Diagnóstico Diferencial Toxicidad Pulmonar

Diagnóstico Diferencial Toxicidad Pulmonar
Neumonía
Progresión tumoral
Embolia pulmonar
Síndrome de distress respiratoria
Linfangitis carcinomatosa
Vasculitis pulmonares
Conectivopatías
Tuberculosis
Sarcoidosis

Para verificar el diagnóstico se precisa de pruebas complementarias tales como pruebas de imagen (principalmente tomografía axial computerizada), fibrobroncoscopia con lavados broncoalveolares (estudio citológico y microbiológico) e incluso valorar la biopsia pulmonar en caso que sea necesario. No olvidarse de realizar una analítica sanguínea completa así como hemocultivos y cultivos de esputos.

RADIOLOGÍA

La tomografía axial computerizada (TAC), particularmente la de alta resolución, es la prueba de elección si se sospecha toxicidad pulmonar fármaco inducida ya que la radiografía de tórax puede no detectar hasta un 25% de los casos.

Se recomienda realizar una radiografía previa al inicio de tratamiento para disponer de una imagen basal. Además, nos servirá para una monitorización posterior en caso de presentar toxicidad pulmonar.

Es importante destacar que las características radiológicas de la neumonitis no son patognomónicas. Las más comunes son opacidades en ground-glass, consolidaciones, neumonía criptogénica organizada y patrón de neumonía intersticial (predominante en fármacos diana). (Figura 1)

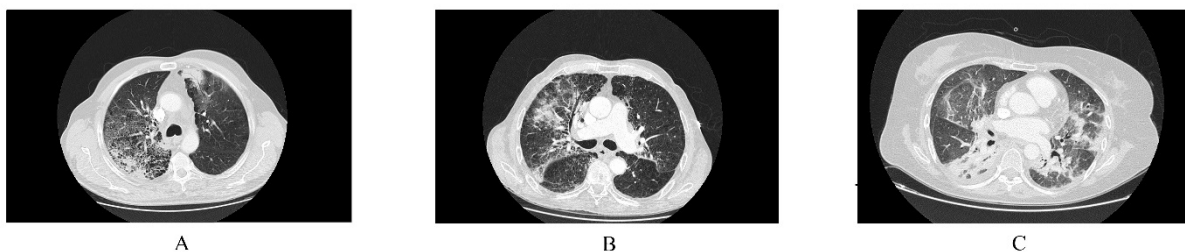


Figura 1. Tomografía axial computerizada: Cambios radiológicos secundarios a toxicidad pulmonar por diferentes tipos de fármacos: A) Secundarios inmunoterapia B) Secundarios a radioterapia C) Secundarios a TKI
TKI: inhibidor tirosin quinasa

Fibrobroncoscopia

La realización de una fibrobroncoscopia con lavado alveolar permitirá la identificación de infecciones incluyendo microorganismos oportunistas o atípicos. El lavado broncoalveolar podría mostrar infiltrado inflamatorio y linfocitos. Se recomienda en cualquier paciente sintomático.

Según las guías ESMO¹⁴ de manejo de toxicidad inmunorrelacionada, la biopsia pulmonar no es obligatoria. Sin embargo, si existen dudas clínicas o radiológicas de la etiología de los infiltrados pulmonares, podría proporcionar la respuesta. Los hallazgos histopatológicos pueden incluir neumonitis intersticial (36%), neumonía organizativa (27%) y daño alveolar difuso (9%). Sin embargo, hasta en un cuarto de los casos no se observan anomalías.

Pruebas de función respiratoria

El patrón restrictivo con difusión reducida es el más común en la toxicidad pulmonar, sobre todo, inmunomediada. Algunos estudios sugieren la realización de las mismas con inclusión de la capacidad de difusión del monóxido de carbono en el proceso diagnóstico. Quizás su mayor utilidad sea en el seguimiento para monitorizar la respuesta al tratamiento.

TRATAMIENTO

Para realizar un correcto manejo de la toxicidad pulmonar es necesario establecer el grado ya que el tratamiento difiere en función del mismo¹⁵

Según criterios de toxicidad CTCAE 5.0 podemos clasificar la toxicidad pulmonar en 5 grados:

- Grado 1: asintomático. Únicamente cambios radiológicos.
- Grado 2: síntomas leves/moderados (tos, disnea, dolor torácico)
- Grado 3: síntomas severos (aumento de disnea, inicio/empeoramiento de hipoxia)
- Grado 4: síntomas que comprometen la vida (empeoramiento de síntomas previos).
- Grado 5: fallecimiento

El principio fundamental del tratamiento de la toxicidad pulmonar es la suspensión del fármaco y la administración de corticoesteroides¹⁴. Además, como ya hemos comentado previamente, es imprescindible descartar otras causas tales como infección respiratoria o progresión de enfermedad (Figura 2).

En muchas ocasiones, únicamente se producen cambios a nivel radiológico sin presentar clínica asociada siendo toxicidad **grado 1**. En estos casos se debe realizar una monitorización de síntomas cada 2-3 días así como un control radiológico. Se ha de valorar retrasar el tratamiento en función de los hallazgos. Si presenta un empeoramiento clínico debe iniciarse tratamiento como grado 2 o 3-4.

A partir de grado 2 (síntomas leves/moderados) o superior (síntomas severos/ compromiso de vida) se debe suspender el fármaco causante de la toxicidad e iniciar tratamiento con corticoides vía oral o vía intravenosa según el grado.

En caso de **grado 2**, se debe iniciar tratamiento con prednisona 1 mg/kg/día vía oral con reducción de dosis progresiva entre 4-6 semanas tras la resolución de los síntomas. Se recomienda monitorización clínica diaria y si no existe mejoría en 48 horas debe realizarse tratamiento como grado 3. La reintroducción del fármaco, sobre todo en caso de la inmunoterapia, se debe retrasar hasta la reducción de dosis de prednisona igual o menor de 10 mg.

En caso de **grado 3-4**, se debe proceder a la hospitalización del paciente para realizar tratamiento intravenoso corticoideo a dosis de 2-4 mg /kg/día e iniciar cobertura antibiótica empírica. Si a las 48 horas de instauración de tratamiento no presenta mejoría se debe añadir infliximab 5 mg/kg o mofetil micofenolato si existe contraindicación por hepatotoxicidad concomitante. Además debe valorarse la ventilación pulmonar si fuera necesario y tuviera indicación según el contexto clínico del paciente. Tras recuperación clínica se debe mantener el tratamiento corticoideo al menos 8 semanas y no reintroducir el fármaco desencadenante.

Hay que considerar el inicio de suplementos de calcio y vitamina D así como el tratamiento profiláctico para *Pneumocystis* ante un tratamiento prolongado con corticoides.

Por último, no hay que olvidar que para un manejo óptimo de la toxicidad pulmonar es imprescindible un esfuerzo multidisciplinar por parte de los oncólogos médicos, neumólogos y radiólogos.

CONCLUSIONES

La toxicidad pulmonar es una toxicidad poco frecuente pero potencialmente grave. Los fármacos que principalmente producen afectación pulmonar son los fármacos diana, tales como los TKI, y la inmunoterapia. Dada la inespecificidad clínica es fundamental realizar un diagnóstico y tratamiento precoz siendo la administración de corticoides así como la suspensión del fármaco la piedra angular del tratamiento.

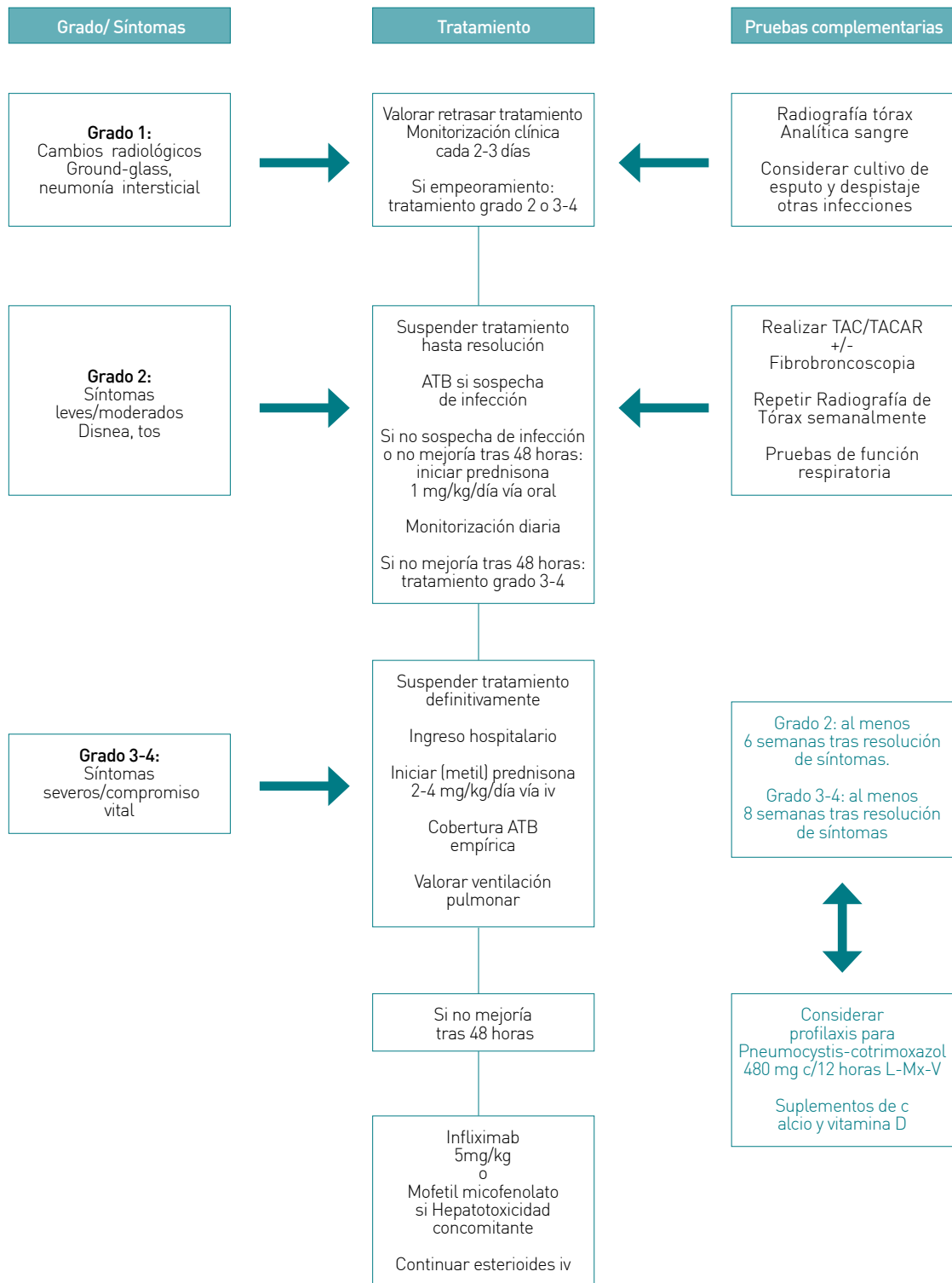


Figura 2. Algoritmo del Manejo de la Toxicidad Pulmonar (Adaptado de la Guía de Manejo de Toxicidad por Inmunoterapia de la ESMO)
ATB: antibiótico; TAC: tomografía axial computerizada; TACAR: tomografía axial computerizada de alta resolución;

BIBLIOGRAFÍA

1. O'Sullivan JM, Huddart RA, Norman AR et al. Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumors. *Ann Oncol*. 2003 Jan; 14(1):91-6.
2. Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C, et al. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18:122-130
3. Prat A, Martinez P, Serrano C, et al. Acute lung injury associated with docetaxel and bevacizumab. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2007;19:803-805.
4. 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.
5. Bledose TJ, Nath SK, Decker R H. Radiation pneumonitis. *Clin Chest Me*. 2017;38(2):201-208
6. Barriger RB, Forquer JA, Brabham JG, et al. A dose-volume analysis of radiation pneumonitis in non-small cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(1):457-62.
7. Shah RR, Shah DR. *Drug Saf*. 2019;42(2):181-198
8. Shah RR. Tyrosine kinase inhibitor-induced interstitial lung disease: clinical features, diagnostic challenges, and therapeutic dilemmas. *Drug Saf*. 2016;39:1073-91.
9. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, et al. Incidence of programmed cell death 1 inhibitor-related pneumonitis in patients with advanced cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2016; 2: 1607-16.
10. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R et al. Durvalumab after chemotherapy in stage III non-small cell lung cancer. 2017; 16: 377 (20):1919-1929
11. Ahn MJ, Yang J, Yu H, et al. 1360: Osimertinib combined with durvalumab in EGFR-mutant non-small cell lung cancer: Results from the TATTON phase Ib trial. *J Thorac Oncol* 2016;11:S115
12. Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/ Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol* 2017;35:709-17.
13. Rashdan S, Minna JD, Gerber DE. Diagnosis and management of pulmonary toxicity associated with cancer immunotherapy. *Lancet Respir Med*. 2018; 6 (6)472-478
14. Haanen J, Carbone F, Robert C, Kerr K, Peters S, Larkin J et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28: iv119-42
15. <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>

TOXICIDAD CUTÁNEA, ALOPECIA Y ÓRGANOS DE LOS SENTIDOS

Hae Jin Suh Oh.

Servicio de Dermatología. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra.

Álvaro Iglesias Puzas.

Servicio de Dermatología. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra.

Ángeles Flórez Menéndez.

Departamento de Dermatología. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra.

Los avances en el conocimiento de la biología tumoral en los últimos años han permitido un desarrollo exponencial de nuevas moléculas y con ello, una mayor disponibilidad de fármacos para el tratamiento de los pacientes oncológicos.

Tanto los quimioterápicos clásicos como las nuevas moléculas (terapias dirigidas, inmunoterapia) pueden tener efectos adversos cutáneos.

En la mayoría de los casos no se trata de toxicidades cutáneas graves, no obstante, pueden tener un impacto importante en la calidad de vida, interferir en la adherencia al tratamiento o incluso provocar modificaciones o interrupciones en el mismo, pudiendo de este modo comprometer el pronóstico y la supervivencia de los pacientes.

El objetivo de este capítulo no pretende ser una revisión exhaustiva de todas las toxicidades cutáneas que pueden derivarse de los fármacos antineoplásicos, ya que la variedad de manifestaciones clínicas puede ser muy amplia, sino más bien identificar aquellas que pueden ser graves o potencialmente graves, conocer las más frecuentes y/o características, realizar un tratamiento precoz y establecer medidas preventivas cuando dispongamos de ellas.

En este contexto, el abordaje multidisciplinar nos permitirá optimizar el manejo de las toxicidades cutáneas y así minimizar su impacto en el tratamiento oncológico y en la calidad de vida de los pacientes.

SITUACIONES GRAVES O POTENCIALMENTE GRAVES

La piel es uno de los órganos que con más frecuencia se afecta por las reacciones adversas a fármacos. Afortunadamente, las reacciones adversas cutáneas graves (RACG) son poco frecuentes y en este grupo se encuentran, entre otras, la pustulosis exantemática generalizada aguda, la reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica.

Independientemente del mecanismo por el cual se produzcan (mecanismo inmunitario, no inmunitario, idiosincrásico), es fundamental identificarlas para disminuir su morbimortalidad.

Dado que excede el objetivo de este capítulo revisar cada una de las posibles RACG, conocer algunos de los signos y síntomas de alarma nos pueden ayudar a detectarlas.

Ante la presencia de afectación cutánea extensa, lesiones purpúricas palpables, lesiones de contenido líquido (vesículas, pústulas, ampollas), dolor o despegamiento cutáneo, afectación de mucosas, edema facial, fiebre, hipotensión, broncoespasmo, eosinofilia, presencia de linfocitos atípicos, elevación de transaminasas, adenopatías u otros signos o síntomas de afectación visceral, debemos suspender el fármaco responsable y establecer las medidas terapéuticas y de soporte necesarias.

No debemos olvidar que los pacientes oncológicos no sólo reciben tratamiento antineoplásico, sino que pueden estar tomando otros fármacos que potencialmente estén involucrados, como son antihipertensivos, antiepilépticos, antibióticos, antiinflamatorios o incluso fármacos de venta libre o sustancias alternativas, entre otros. Ello dificulta en ocasiones establecer la imputabilidad de los fármacos en el desarrollo de una determinada toxicodermia, no obstante, una anamnesis exhaustiva con una cronología lo más precisa posible, así como un enfoque multidisciplinar, pueden ser de gran utilidad en la identificación y manejo de estas toxicidades.

TOXICIDAD CUTÁNEA

Eritema tóxico de la quimioterapia

Se trata de un término propuesto por Bologna y colaboradores para englobar una serie de erupciones cutáneas relacionadas con la quimioterapia y que presentan cierto solapamiento en cuanto al mecanismo patogénico, la clínica y los hallazgos histopatológicos¹.

Entre otros, podemos incluir en este grupo: eritema acral (síndrome mano-pie o eritrodisestesia palmoplantar), hidradenitis neutrofílica ecrina y siringometaplasia escamosa ecrina inducida por quimioterapia, dismaduración epidérmica, erupción intertriginosa asociada a quimioterapia, "orejas por citarabina".

Clínicamente se presenta en forma de lesiones eritematosas dolorosas, simétricas y que se localizan en zonas acras (manos, pies, pabellones auriculares), pliegues (axilas, ingles), codos, rodillas o área genital. Aparece en los primeros ciclos de tratamiento, es dosis dependiente y generalmente se resuelve con descamación e hiperpigmentación postinflamatoria.

El eritema acral puede estar producido por múltiples fármacos quimioterápicos, entre los cuales podemos destacar el 5-fluorouracilo, capecitabina, doxorubicina liposomal, citarabina o taxanos.

El tratamiento consiste en normas de cuidados generales (evitar traumatismos, uso de guantes para actividades cotidianas, calzado amplio y cómodo, emolientes), corticoide tópico (mometasona 0.1%, clobetasol 0.05%, metilprednisolona aceponato 0.1%, prednicartrato 0.25%), anestésico tópico (lidocaína 4-6% en gel, crema o parches) y analgésicos. A pesar de estas medidas, en ocasiones puede ser necesario realizar modificaciones o interrumpir del tratamiento.

No existe suficiente evidencia para recomendar el tratamiento con piridoxina para prevenir el eritema acral inducido por quimioterapia. El tratamiento con celecoxib sí disminuye el riesgo de desarrollar eritema acral de grado 2-3, pero algunos autores consideran que el perfil de riesgo-beneficio no es adecuado dado el potencial riesgo cardiovascular y sangrado digestivo².

La hidradenitis neutrofílica ecrina y la siringometaplasia escamosa ecrina son, para algunos autores, entidades que forman parte del mismo espectro. Además de asociarse a fármacos quimioterápicos clásicos, también se ha descrito con nuevas moléculas como vemurafenib o dabrafenib.

Reacciones de reactivación o fenómeno recall

Es un fenómeno poco frecuente y consiste en la reaparición de una reacción inflamatoria aguda después de la administración de quimioterapia. Puede localizarse en una zona previamente radiada o en áreas donde haya habido lesiones inflamatorias cutáneas como consecuencia de la administración de quimioterapia. El tiempo de latencia puede ser de varios meses o incluso años³. Se ha descrito con multitud de fármacos quimioterápicos (doxorubicina, taxanos, gemcitabina, dactinomicina, capecitabina o metotrexato), así como con algunas terapias dirigidas.

No debemos olvidar que el fenómeno de reactivación también puede afectar a otros órganos (pulmones, corazón, vejiga) y que en ocasiones puede ser grave.

Fotosensibilidad

Las reacciones de fotosensibilidad son relativamente frecuentes en los pacientes que reciben tratamiento quimioterápico. Las moléculas más habitualmente implicadas son el 5-fluorouracilo, capecitabina, tegafur, dacarbazina o vinblastina. También pueden producirse por terapias dirigidas como por ejemplo vemurafenib, vandetanib, imatinib o dasatinib⁴.

En la mayoría de los casos se trata de reacciones fototóxicas por exposición a radiación ultravioleta A (UVA) más que fotoalérgicas. Se localizan en áreas fotoexpuestas y el tratamiento incluye corticoides tópicos y medidas preventivas de protección solar (filtros solares que cubran el espectro UVA y UVB, protección mediante el uso de ropa).

Alteraciones ungueales

Los tratamientos antineoplásicos pueden producir cambios en el aparato ungueal y aunque generalmente se toleran bien, en ocasiones afectan a la calidad de vida de los pacientes o incluso son causa de modificaciones o interrupciones en el tratamiento.

Los cambios pueden ocurrir en la lámina ungueal, el lecho o a nivel periungueal. La afectación del lecho y la lámina es más frecuente con los quimioterápicos clásicos (taxanos, ciclofosfamida, doxorubicina) y se presentan en forma de retraso en el crecimiento, cambios en la coloración (melanoniquia, leuconiquia), cambios en el aspecto (coiloniquia, traquioniquia, onicorrexis, onicosquisis, líneas de Beau, onicomadesis), u onicolisis con hemorragias subungueales. La afectación del tejido periungueal es más frecuente con terapias dirigidas (inhibidores de EGFR, MEK, mTOR o inhibidores multiquinasa) y ocurre en forma de paroniquias o lesiones tipo granuloma piogénico⁵.

El manejo incluye normas de cuidados generales (higiene adecuada, evitar irritantes, emolientes, calzado amplio y cómodo); en el caso de paroniquias y granulomas piogénicos, corticoide tópico o intralesional, tratamiento específico en caso de sobreinfección e incluso cirugía en caso de granulomas piogénicos con mala respuesta al tratamiento conservador.

Cambios en la pigmentación

Las modificaciones pigmentarias inducidas por quimioterapia pueden afectar a la piel, las mucosas o al aparato ungueal. Habitualmente se presentan en forma de hiperpigmentación después de varios ciclos de tratamiento y son más frecuentes en pacientes con fototipos altos.

Hay multitud de fármacos que pueden estar implicados (antimetabolitos, alquilantes, antraciclinas, bleomicina, taxanos) y la hiperpigmentación puede ser difusa, localizada en zonas de roce o presión, zonas acrales, áreas fotoexpuestas, secundaria a dermatosis inflamatorias previas o tener un aspecto característico (hiperpigmentación flagelada por bleomicina, docetaxel o trastuzumab; hiperpigmentación supravenosa serpiginosa por 5-fluorouracilo, metotrexato o taxanos; hiperpigmentación reticulada)⁶.

Con las terapias dirigidas es más frecuente que los cambios pigmentarios se presenten en forma de despigmentaciones y están implicadas moléculas como inhibidores multiquinasa, inhibidores de RAF, MEK o inmunoterapias. Algunas moléculas se asocian a cambios pigmentarios característicos: pigmentación azulada en cavidad oral por imatinib, pigmentación amarillenta cutánea o alternancia en la pigmentación del pelo por sunitinib, blue dots por vandetanib en cara y tronco.

Los cambios pigmentarios no suelen precisar tratamiento o ser causa de modificaciones en la terapia antineoplásica, no obstante, se recomienda realizar una fotoprotección adecuada.

Erupción papulopustular

Es un tipo de reacción cutánea que ocurre frecuentemente con inhibidores de EGFR, MEK y en menor medida con inhibidores de mTOR.

Se caracteriza por la aparición de papulopústulas foliculares localizadas en áreas seborreicas (pelo cefálico, parte superior de espalda, región centrotorácica) y a diferencia del acné, no presenta comedones ni noduloquistes y suele acompañarse de sensación de quemazón, prurito o dolor.

Aparece en las primeras semanas tras el inicio del tratamiento y generalmente se resuelve con el tiempo. En los casos persistentes, refractarios o formas atípicas, hay que descartar una infección sobreañadida (bacteriana o vírica).

El tratamiento consiste en medidas generales (fotoprotección, higiene adecuada de la piel, emolientes), corticoides y antibióticos tópicos (clindamicina, eritromicina), antibióticos sistémicos (doxiciclina o minociclina 100 mg/12h) en casos moderados y considerar corticoides o retinoides sistémicos en casos más graves⁷.

El tratamiento profiláctico con doxiciclina o minociclina disminuye el riesgo de desarrollar erupción papulopustular de cualquier grado y en mayor medida las toxicidades de grado 2 y 3. No se ha demostrado beneficio con la vitamina K en crema.

Dado que se ha relacionado esta toxicidad y su grado con la respuesta al tratamiento, debe valorarse de manera individualizada la modificación de dosis o interrupción del tratamiento⁸.

Esta reacción adversa cutánea puede acompañarse también de xerosis, prurito, cambios en el pelo, fisuras y paroniquias. Si bien, no son graves, pueden tener un claro impacto en la calidad de vida de los pacientes y han de tenerse en cuenta en el abordaje integral del paciente.

Reacción cutánea mano-pie

Se trata de un efecto adverso cutáneo asociado fundamentalmente a inhibidores multiquinasa (regorafenib, cabozantinib, sorafenib, sunitinib, axitinib, pazopanib) y moléculas con actividad inhibidora de RAF (vemurafenib, dabrafenib).

Generalmente se presenta en las primeras semanas tras el inicio del tratamiento y lo hace en forma de lesiones hiperqueratóticas sobre una base eritematosa, localizadas en áreas de presión o roce de palmas y plantas. Generalmente son lesiones dolorosas y en ocasiones pueden formarse vesículas o ampollas.

Esta reacción, a diferencia del eritema acral por quimioterapia, se cree que se debe a la incapacidad de reparar microtraumatismos vasculares en las áreas de presión o roce, más que a un efecto citotóxico directo⁹.

Se han descrito también algunos polimorfismos genéticos que parecen aumentar el riesgo de desarrollar esta toxicidad.

Las normas de cuidados generales y tratamiento son similares a las del eritema acral por quimioterapia. No obstante, en este caso son útiles los queratolíticos tópicos (urea 10-30%, ácido salicílico 2-5%) y puede ser de ayuda que el paciente realice un asesoramiento podológico previo al inicio del tratamiento.

Como con la erupción papulopustular, también se ha observado una relación entre el desarrollo de esta toxicidad y la respuesta tumoral y la supervivencia.

Reacciones exantemáticas

El término rash es un término inespecífico que se utiliza para denominar a una amplia variedad de erupciones cutáneas, que en ocasiones no tienen ninguna relación entre sí, ni en cuanto al mecanismo etiopatogénico, presentación clínica, características histopatológicas ni gravedad.

Sin embargo, por motivos prácticos, lo importante es determinar cuándo pueden ser graves o potencialmente graves, cómo manejarlos y cuándo solicitar valoración especializada.

Teóricamente cualquier molécula puede causar una erupción cutánea tipo rash pero es más frecuente que ocurra con inhibidores de la vía MAPK, inhibidores multiquinasa o con inmunoterapia¹⁰.

Suele aparecer en las primeras semanas de tratamiento. Se localiza en el tronco y la raíz de miembros y puede acompañarse de prurito. En su mayoría son leves y el tratamiento generalmente es sintomático (antihistamínico oral, corticoide tópico, emoliente). En el caso de reacciones más extensas o que se acompañen de signos/síntomas de alarma, debe interrumpirse el tratamiento y solicitar valoración especializada.

Tumores inducidos

Algunos tratamientos antineoplásicos pueden inducir la aparición de tumores cutáneos.

Moléculas como vemurafenib o dabrafenib se han asociado a neoplasias epidérmicas, desde lesiones proliferativas benignas hasta queratoacantomas o carcinomas epidermoides. Habitualmente aparecen en las primeras semanas tras el inicio del tratamiento y su manejo incluye tratamientos locales (crioterapia, terapia fotodinámica, 5-fluorouracilo tópico), cirugía o retinoide sistémico. El tratamiento combinado con inhibidores de MEK disminuye de manera importante la aparición de estos tumores.

Tanto fármacos antineoplásicos clásicos (5-fluorouracilo, capecitabina, metotrexato, doxorrubicina) como terapias dirigidas (inhibidores de RAF), pueden producir cambios en nevus preexistentes o inducir el desarrollo de lesiones melanocíticas de novo.

En cuanto al tratamiento con vismodegib, un estudio reciente no ha demostrado un aumento del riesgo de aparición de carcinomas epidermoides cutáneos¹¹.

En cualquier caso, sería recomendable realizar una monitorización dermatológica periódica y establecer medidas de fotoprotección crónica.

ALOPECIA

La alopecia asociada al tratamiento antineoplásico, aunque transitoria y reversible en la mayoría de los casos, puede tener un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes¹².

Con los quimioterápicos clásicos se produce por un mecanismo de efluvio anágeno. El riesgo es mayor con agentes alquilantes, antimicrotúbulo, antibióticos antitumorales o inhibidores de topoisomerasa. La caída suele ser precoz (primeras semanas) y la recuperación gradual (3-6 meses del último ciclo).

También puede ocurrir con inhibidores de EGFR, inhibidores multiquinasa, vismodegib, inhibidores de RAF, interferón, ipilimumab o pembrolizumab entre otros. Tampoco debemos olvidar que tratamientos hormonales con tamoxifeno o inhibidores de aromatasa pueden estar involucrados.

Un metaanálisis reciente concluye que el uso de dispositivos que provocan hipotermia del cuero cabelludo ("casco refrigerantes") reducen el riesgo de alopecia inducida por quimioterapia.

El uso de minoxidil tópico, al igual que el bimatoprost tópico para la pérdida de pestañas inducida por quimioterapia, no

previene la alopecia, pero parece que puede acelerar la fase de recuperación.

ÓRGANOS DE LOS SENTIDOS

Puesto que la afectación de los órganos de los sentidos secundaria a fármacos antineoplásicos podría tratarse en un capítulo aparte, aquí sólo revisaremos las toxicidades más frecuentes o significativas.

Toxicidad ocular

Habitualmente es poco frecuente y la mayoría de las veces el manejo es conservador. No obstante, en algunos casos es necesaria la interrupción del tratamiento dado que puede ser grave o irreversible y el abordaje multidisciplinar es de suma importancia.

Tanto fármacos quimioterápicos clásicos como nuevas moléculas pueden afectar a la córnea-segundo anterior, provocar uveítis, afectación periocular, retiniana o del nervio óptico.

Los inhibidores de EGFR se han asociado a queratitis, conjuntivitis, blefaritis, tricomegalia y triquiasis entre otros. La retinopatía asociada a inhibidores de MEK se considera un efecto de clase y suele presentarse de forma aguda en la primera semana de tratamiento. Muy poco frecuente, aunque potencialmente grave, es la oclusión de la vena retiniana por inhibidores de MEK. Ipilimumab puede asociarse a conjuntivitis, epiescleritis, uveítis e inflamación orbitaria tipo Graves-like¹³. Inhibidores de ALK como el crizotinib pueden asociarse con alteraciones visuales en un porcentaje elevado de casos (diplopia, fotofobia, fopsia, visión borrosa). Otros ejemplos de toxicidad ocular incluyen: edema orbitario (imatinib), epífora (docetaxel, 5-fluorouracilo), cataratas (tamoxifeno, busulfán) o toxicidad del nervio óptico (taxanos, alcaloides de la vinca, imatinib, crizotinib).

Toxicidad auditiva

Varios agentes quimioterápicos pueden causar pérdida de audición (cisplatino, 5-fluorouracilo, bleomicina, mostaza nitrogenada). En concreto, la ototoxicidad por cisplatino generalmente se presenta como una pérdida de audición para frecuencias altas, bilateral, progresiva e irreversible, acompañada en ocasiones de acúfenos¹⁴.

La toxicidad auditiva puede pasar inadvertida hasta que afecta a la inteligibilidad fonética del habla. Por este motivo es muy importante realizar una monitorización adecuada, así como una detección y tratamiento precoz para intentar disminuir el impacto en la calidad de vida de los pacientes.

Alteraciones en gusto y olfato

Tanto fármacos quimioterápicos convencionales (antraciclinas, taxanos, sales de platino, ciclofosfamida, metotrexato) como terapias dirigidas (vismodegib, inhibidores de mTOR, inhibidores multiquinasa, crizotinib) pueden causar alteraciones en el gusto y/o el olfato. Habitualmente son transitorias, pero han de tenerse en cuenta ya que secundariamente pueden provocar una disminución en la ingesta y pérdida de peso.

RECUERDA:

- Las toxicidades cutáneas derivadas de los fármacos antineoplásicos:
 - Pueden ser frecuentes
 - En su mayoría son leves, pero debemos saber identificar las situaciones graves o potencialmente graves
 - Su conocimiento y un manejo adecuado puede ayudar a no realizar cambios o interrupciones en el tratamiento y minimizar el impacto en la calidad de vida de los pacientes
- Las toxicidades que afectan a los órganos de los sentidos en algunos casos pueden ser graves o comprometer la calidad de vida.
 - Es muy importante realizar una monitorización adecuada mediante un abordaje multidisciplinar

BIBLIOGRAFÍA

1. Bologna JL, Cooper DL, Glusac EJ. Toxic erythema of chemotherapy: a useful clinical term. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:524-9.
2. Macedo LT, Lima JP, dos Santos LV, Sasse AD. Prevention strategies for chemotherapy-induced hand-foot syndrome: a systematic review and meta-analysis of prospective randomised trials. *Support Care Cancer* 2014; 22:1585
3. Alcalá García R, Kindem S, Rivas N, Guillén C, Sanmartín O. Acute rash on sun-exposed area during chemotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:e231-2.
4. Sibaud V, Delord J, Robert C. *Dermatología de los tratamientos contra el cáncer. Guía práctica*. Toulouse: Éditions Privat, 2015.
5. Robert C, Sibaud V, Mateus C, Verschoore M, Charles C, Lanoy E et al. Nail toxicities induced by systemic anticancer treatments. *Lancet Oncol*. 2015;16(4):e181-9.
6. Cohen PR. Trastuzumab-associated flagellate erythema: Report in a woman with metastatic breast cancer and review of antineoplastic therapy-induced flagellate dermatoses. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2015;5(4):253-64.
7. Macdonald JB, Macdonald B, Golitz LE, LoRusso P, Sekulic A. Cutaneous adverse effects of targeted therapies: part I: inhibitors of the cellular membrane. *J Am Acad Dermatol* 2015;72(2):203-18.
8. Petrelli F, Borgonovo K, Barni S. The predictive role of skin rash with cetuximab and panitumumab in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis of published trials. *Target Oncol* 2013; 8:173.
9. McLellan B, Ciardiello F, Lacouture ME, et al. Regorafenib-associated hand-foot skin reaction: practical advice on diagnosis, prevention, and management. *Ann Oncol* 2015; 26:2017.
10. Sibaud V et al. Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors: Skin Toxicities and Immunotherapy. *Am J Clin Dermatol* 2018. Jun;19(3):345-361.
11. Bhutani T, Abrouk M, Sima CS, Sadetsky N, Hou J, Caro I et al. Risk of cutaneous squamous cell carcinoma after treatment of basal cell carcinoma with vismodegib. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(4):713-718.
12. Choi EK, Kim IR, Chang O, et al. Impact of chemotherapy-induced alopecia distress on body image, psychosocial well-being, and depression in breast cancer patients. *Psychooncology* 2014; 23:1103.
13. McElnea E, Ní Mhéalóid A, Moran S, et al. Thyroid-like ophthalmopathy in a euthyroid patient receiving Ipilimumab. *Orbit* 2014; 33:424.
14. J. Paken, C. D. Govender, V. Sewram. Research protocol: Cisplatin-associated ototoxicity amongst patients receiving cancer chemotherapy and the feasibility of an audiological monitoring program. *BMC Womens Health*. 2017;17:129.

TOXICIDAD ENDOCRINOLÓGICA Y METABÓLICA

Pilar García Alfonso.

Servicio de Oncología Médica. H.G.U. Gregorio Marañón.

Iria Gallego Gallego.

Servicio de Oncología Médica. H.G.U. Gregorio Marañón.

Laura Ortega Morán.

Servicio de Oncología Médica. H.G.U. Gregorio Marañón.

La toxicidad endocrino-metabólica por los tratamientos oncológicos es un efecto secundario frecuente que en ocasiones puede pasar desapercibido y que en los casos más severos puede poner en riesgo la vida del paciente. Por este motivo tiene una gran importancia su identificación y tratamiento precoz. En este capítulo pretendemos resumir las principales toxicidades de los tratamientos oncológicos así como su manejo diagnóstico y terapéutico.

TOXICIDAD POR QUIMIOTERAPIA

La toxicidad endocrino-metabólica inducida por la quimioterapia (QT), salvo la toxicidad gonadal, es generalmente poco conocida pero no por ello menos importante.

Hay que diferenciar la toxicidad aguda de la toxicidad a largo plazo que observamos en aquellos enfermos supervivientes de cáncer.

El principal problema de esta toxicidad es que en muchas ocasiones es difícil de diagnosticar y más difícil de relacionar con un régimen de quimioterapia en concreto, puesto que su inicio es insidioso y los síntomas son habitualmente inespecíficos.

Por todos estos motivos, es muy difícil determinar la incidencia y/o prevalencia de esta toxicidad para agentes quimioterápicos individuales.

Además, existen pocos estudios que evalúen este problema y la mayoría de la información la tenemos de casos individuales reportados o pequeñas series de casos.

Mecanismos del daño inducido por la quimioterapia:

La eficacia del tratamiento por QT queda justificada por el daño en el ADN que afecta tanto a las células tumorales como a las células normales, pudiendo resultar en la muerte o el daño a tejidos endocrinos sanos, lo que produce una disfunción glandular.

Además la QT puede incrementar los niveles de hierro no fijado a proteínas, radicales libres y reducir la capacidad antioxidante, lo que puede contribuir al estrés oxidativo y daño tisular de tejidos sanos.

Las alteraciones en el equilibrio oxidante/antioxidante observadas tras la QT se ha postulado que contribuyen al desarrollo de estos eventos adversos así como al desarrollo de segundas neoplasias.

Igualmente, la toxicidad vascular inducida por la QT se ha asociado con toxicidad a largo plazo. Las antraciclina por ejemplo producen daño endotelial, además el cisplatino también produce daño vascular, con niveles elevados de factor de von Willebrand y alteraciones en el grosor vascular.

En general se considera que la susceptibilidad de las glándulas endocrinas al daño inducido por la QT es determinada por varios factores incluyendo la tasa de división celular, las vías de señalización implicadas así como la distribución farmacológica del agente quimioterápico⁽¹⁾.

Complicaciones órgano-específicas

Disfunción del eje hipotalámico-hipofisiario

No hay evidencia directa de que esté inducida por agentes quimioterápicos. Hay reportes que sugieren que la QT afecta a la secreción de TSH y GH pero raramente induce panhipopituitarismo siendo la radioterapia la causa más común en pacientes con cáncer puesto que tampoco es un lugar donde las metástasis asienten con frecuencia. Los tumores cerebrales como craneofaringiomas o tumores pituitarios pueden ser responsables de estas alteraciones hormonales^(1,2).

Disfunción tiroidea

Se ha sugerido que la inmunosupresión inducida por agentes citotóxicos puede prevenir el desarrollo de tiroiditis crónica autoinmune y subsecuente hipotiroidismo.

Sin embargo si que se han reportado casos de hipotiroidismo en pacientes tratados con quimioterapia a altas dosis usada en trasplante de médula ósea, así como tras la administración de agentes alquilantes o tras vincristina en combinación con cisplatino ^[2].

Alteraciones del metabolismo de la glucosa

- Diabetes Mellitus

La hiperglucemia puede resultar de la alteración de las hormonas reguladoras (insulina/glucagón) o debido a disfunción de los órganos implicados en la homeostasis.

Los glucocorticoides frecuentemente utilizados en la premedicación en los regímenes de QT constituyen la causa farmacológica más común de resistencia a insulina e hiperglucemia en los pacientes con cáncer.

El tratamiento con estreptozocina o L-Asparaginasa pueden provocar déficit de insulina y por tanto, diabetes mellitus.

Glucosuria: se ha descrito con la administración de fármacos que alteran la excreción renal de la glucosa, como es la ifosfamida ^[2,3].

Insuficiencia adrenal

La causa más común de insuficiencia adrenal en pacientes con cáncer son las metástasis hematógenas adrenales que son muy comunes y en un alto porcentaje de casos son bilaterales.

En cuanto a las causas farmacológicas, existen tanto agentes quimioterápicos como no quimioterápicos que pueden afectar a las enzimas implicadas en la esteroidogénesis. El mitotane, estructuralmente relacionado con el insecticida DDT presenta una toxicidad selectiva por las células adrenocorticales normales y neoplásicas y cuando es empleado para el tratamiento del cáncer adrenocortical, el tratamiento sustitutivo con glucocorticoides es obligatorio ^[2].

Alteraciones electrolíticas

La homeostasis del calcio es regulada por la paratohormona (PTH), la calcitonina y la vitamina D.

- Hipocalcemia

*Síndrome de lisis tumoral inducida por QT: más frecuente que suceda en el tratamiento de neoplasias hematológicas. Se ha asociado con multitud de agentes citotóxicos como fludarabina, mitoxantrone, 6-mercaptopurina y metotrexato entre otros.

*Tratamiento con platinos: puede producirse debido a los efectos de cisplatino sobre la función tubular renal, el metabolismo de magnesio, la resorción ósea así como por su implicación en el metabolismo de la vitamina D.

- Hipercalcemia: es muy frecuente en pacientes oncológicos, pero en pocas ocasiones es debido al tratamiento citotóxico. Hipomagnesemia: el cisplatino tiene efectos tóxicos a nivel renal pudiendo provocar necrosis a nivel del túbulo proximal, lugar donde se produce la reabsorción renal de magnesio. Por ello, la hipomagnesemia sucede en más del 90% de los pacientes tratados con cisplatino. También ha sido descrita en pacientes tratados con carboplatino. ^[3]

Alteración del metabolismo óseo:

En la remodelación ósea influye el balance entre la formación producida por osteoblastos y la resorción mediada por osteoclastos. El tratamiento antineoplásico puede alterar este equilibrio.

Se ha observado que pacientes tratados con metotrexato a altas dosis desarrollan osteoporosis. Parece que esta se debe a la reducción de la formación por osteoblastos y el aumento de la resorción por osteoclastos. El metotrexato también es un fármaco nefrotóxico lo que produce hipomagnesemia y las subsecuentes alteraciones óseas secundarias.

Existe también toxicidad ósea directa como resultado de la acción de tratamientos quimioterápicos como doxorubicina, etopósido, vincristina y ciclofosfamida según lo observado en estudios animales.

También ha sido descrita en pacientes tratados con platinos debido a su implicación en la homeostasis de calcio produciendo hipocalcemia, hipomagnesemia así como pérdida renal de calcio.

La ifosfamida puede producir síndrome de Fanconi y raquitismo hipofosfatémico en niños así como osteomalacia en adultos. Otras causas que contribuyen a la pérdida de masa ósea son la malnutrición, caquexia, hipovitaminosis D... asociadas a la propia enfermedad oncológica.

El hipogonadismo resultante de la toxicidad por QT potencia la pérdida de masa ósea en pacientes jóvenes, así como el tratamiento con glucocorticoides a dosis altas. ^[1,3]

Síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular.

La enfermedad cardiovascular ha sido reconocida como la primera causa de morbi-mortalidad en niños y adultos supervivientes de cáncer.

Puede ser resultado de la exposición a agentes quimioterápicos que ejercen daño miocárdico o toxicidad vascular (ejemplo antraciclinas, platinos, bleomicina...) o a la aterosclerosis acelerada por la suma de factores de riesgo cardiovascular ⁽¹⁾

Recomendaciones y seguimiento:

Las alteraciones endocrinas diferidas son comunes en niños y adultos supervivientes de cáncer que requieren seguimiento a largo plazo.

Las guías internacionales recomiendan una vigilancia prolongada adaptada al riesgo de las funciones endocrinas. Los cuidados interdisciplinares deben incluir oncólogos, endocrinos y otros especialistas que son esenciales en el diagnóstico y tratamiento precoz de efectos tardíos en enfermos supervivientes de cáncer.

TOXICIDAD POR HORMONOTERAPIA:

Inhibidores de aromatasa (IAs) y moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (MSREs):

Los IAs así como los MSREs son tratamientos con gran utilidad en el cáncer de mama hormonosensible. Estos tratamientos son generalmente bien tolerados pero tienen un perfil de efectos secundarios propio que pueden afectar al sistema endocrino-metabólico y que deben ser conocidos.

Los inhibidores de la aromatasa (anastrozol, letrozol, exemestano) que inhiben a la aromatasa, enzima implicada en la conversión de andrógenos a estrógenos en la mujer postmenopausica, se relacionan por la depleción de estrógenos secundaria que producen con disminución de la densidad mineral ósea e incremento del riesgo de fracturas óseas. Además las alteraciones hormonales producidas por dichos tratamientos pueden producir sofocos que no solo son propios de estos tratamientos sino que también se pueden observar con los MSREs, tales como el tamoxifeno.

Estos eventos adversos deben ser tenidos en cuenta pues pueden afectar negativamente a la calidad de vida de las pacientes y llevar a discontinuaciones del tratamiento.

Los estrógenos presentan un efecto cardioprotector. La supresión estrogénica inducida por los IAs así como por los MSREs incrementan por este motivo el riesgo de enfermedad cardiovascular, aumentando de esta manera la morbimortalidad en aquellas mujeres supervivientes de cáncer de mama ⁽⁴⁾.

Antiandrógenos:

El bloqueo hormonal androgénico es un tratamiento fundamental en hombres con cáncer de próstata tanto con tratamientos clásicos como con los nuevos tratamientos que incluyen abiraterona y enzalutamida.

Aun siendo tratamientos mejor tolerados que la quimioterapia convencional, su perfil de efectos secundarios es propio e incluyen entre otros hipertensión, incremento del riesgo cardiovascular, sofocos, ginecomastia, disfunción eréctil, alteraciones del metabolismo óseo...

Estos eventos adversos pueden afectar negativamente a la calidad de vida de estos pacientes y en estos casos cobra una gran importancia la educación de los pacientes previa al inicio de los tratamientos para ayudar a identificar precozmente estos efectos secundarios con vistas a tratarlos cuanto antes y reducir el número de discontinuaciones de estos tratamientos ⁽⁵⁾.

TOXICIDAD POR AGENTES BIOLÓGICOS

Inhibidores tirosinkinasa (ITK)

Disfunción tiroidea

Ocurre en el 30-40% de los pacientes previamente eutiroides, siendo subclínica en la mitad de los casos. La forma de presentación más frecuente es el hipotiroidismo, que puede estar precedido en un 20-40% de los casos por una tirotoxicosis transitoria. En los pacientes que reciben un tratamiento sustitutivo con levotiroxina antes del inicio del ITK, entre el 20 y el 60% precisan incrementar la dosis.

El mecanismo fisiopatológico es una tiroiditis vascular (no autoinmune) inducida por la acción antiangiogénica de los ITK. Si bien, se trata de un efecto secundario de clase, es más frecuente con moléculas que inhiben VEGFR-1 o PDGFR, como sunitinib, sorafenib o imatinib. Esto es debido a que la inhibición de VEGFR-1 y PDGFR produce una notable devascularización, dando lugar a la inflamación y posterior atrofia de la glándula.

El diagnóstico se basa en la determinación de los niveles de TSH (TSH elevada con T4 normal o baja en el hipotiroidismo; TSH baja o indetectable en la tirotoxicosis). En pacientes eutiroideos, se recomienda la determinación de los niveles de TSH antes de iniciar el tratamiento con ITK, posteriormente una vez al mes o al finalizar un periodo de descanso durante los primeros 6 meses y luego cada 2-3 meses. En pacientes que desarrollen un hipotiroidismo subclínico (TSH 5-10 mIU/L con T4 normal) se recomienda repetir la determinación a las 2-4 semanas, dado que la alteración a menudo es transitoria. En pacientes hipotiroideos que estén recibiendo un tratamiento sustitutivo con levotiroxina, se recomienda la determinación de los niveles de TSH antes del inicio del ITK, posteriormente una vez al mes durante los 3 primeros meses y luego cada 3 meses.

Habitualmente no es preciso suspender el ITK debido a la toxicidad tiroidea, si bien puede plantearse su suspensión temporal en pacientes con tirotoxicosis severa. En pacientes con hipotiroidismo sintomático o TSH > 10 mIU/L se recomienda iniciar un tratamiento sustitutivo con levotiroxina a dosis 1-1.6 µg/kg/día (dosis inferiores en ancianos o patología cardiovascular previa). La remisión del hipotiroidismo es posible tras finalizar el ITK, por lo que puede considerarse la discontinuación de la levotiroxina bajo monitorización estrecha al finalizar el tratamiento. Por último, en pacientes con tirotoxicosis sintomáticas se recomienda el uso de betabloqueantes no cardioselectivos. También puede considerarse la administración de corticoides si existen síntomas severos, prolongados o mal tolerados. Los fármacos antitiroideos no están indicados en este contexto ^[6].

Toxicidad metabólica

La incidencia de hiperglucemia varía del 15 al 40% dependiendo del ITK, siendo más alta con nilotinib. El mecanismo fisiopatológico no está claramente establecido, habiéndose postulado la disminución de la secreción o de la sensibilidad a la insulina. De manera paradójica, se han descrito casos en pacientes diabéticos de mejoría de las glucemias y de la HbA1c, con disminución de los requerimientos de insulina, así como hipoglucemias severas en pacientes no diabéticos que estaban recibiendo sunitinib o imatinib. Se recomienda la determinación de los niveles de glucosa antes de iniciar un ITK, posteriormente cada dos semanas durante el primer mes y después mensualmente hasta la finalización del tratamiento. En pacientes diabéticos se recomienda también la determinación de la HbA1c cada 3 meses.

Por otro lado, imatinib parece mejorar las cifras de lípidos. El mecanismo fisiopatológico tampoco está bien establecido, si bien se ha relacionado con su acción sobre PDGF-R. Por el contrario, sunitinib, pazopanib, sorafenib y nilotinib pueden producir dislipemia. Se recomienda la determinación del perfil lipídico (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos) previo al inicio del TKI, posteriormente a los 3 meses de iniciado y luego cada 6 meses. Ante la aparición de dislipemia, se debe realizar un despistaje de hipotiroidismo antes de instaurar un tratamiento hipolipemiente.

Las complicaciones metabólicas asociadas a los ITK no contraindican su uso, si bien puede plantearse su suspensión temporal en situaciones que amenacen la vida del paciente hasta su control. El tratamiento farmacológico de elección en pacientes que desarrollan diabetes es la metformina, mientras que en el caso de la dislipemia son las estatinas. En pacientes sin dislipemia previa, se recomienda suspender el hipolipemiente una vez finalizado el ITK, reevaluando su necesidad en el plazo de 2 meses, dado que en la mayoría de los casos la dislipemia es reversible. De igual manera, en pacientes previamente dislipémicos que hayan precisado intensificar el tratamiento hipolipemiente como consecuencia del ITK, se recomienda retomar la dosis previa y reevaluar la dosis óptima en el plazo de 2 meses ^[7].

Inhibidores mTOR (imTOR)

Toxicidad metabólica

La incidencia de hiperglucemia varía del 12 al 50%. El mecanismo fisiopatológico no está claramente elucidado. Con respecto a las dislipemias, la incidencia de hipercolesterolemia varía del 12 al 88% y de hipertrigliceridemia del 7 al 73%. Por este motivo, se recomienda la determinación de los niveles de glucosa y el perfil lipídico antes de iniciar un tratamiento con un imTOR. En pacientes diabéticos, se recomienda además la determinación de la HbA1c. Durante el tratamiento, se recomienda la realización de los niveles de glucosa y el perfil lipídico cada dos semanas durante el primer mes y posteriormente mensualmente hasta la suspensión de imTOR. En pacientes diabéticos, además se recomienda repetir la HbA1c cada 3 meses mientras dure el tratamiento.

Las complicaciones metabólicas asociadas a los imTOR no contraindican su uso, si bien puede plantearse su suspensión temporal en situaciones que amenacen la vida del paciente hasta su control. El tratamiento farmacológico de elección en pacientes que desarrollan diabetes es la metformina. En el caso de la dislipemia, las estatinas son el tratamiento que debe ser empleado, siendo de elección la pravastatina. En caso de mala tolerancia, se podría sustituir por fluvastatina. Si no existe una respuesta suficiente, se recomienda cambiar a rosuvastatina. La simvastatina y la atorvastatina están contraindicadas al ser inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4, pudiendo interferir con el imTOR y reducir su eficacia. En caso de hipertrigliceridemia > 5g/l, se recomienda iniciar el fenofibrato. Se recomienda evitar gemfibrocilo por sus múltiples interacciones farmacológicas. La respuesta a estos tratamientos debe reevaluarse a los 2 meses, posteriormente cada 3 meses hasta alcanzar el objetivo y luego cada 6 meses.

Una vez finalizado el imTOR, si el paciente ha desarrollado diabetes, se recomienda la automonitorización de niveles de glucosa hasta 4 semanas después de haber finalizado el tratamiento, valorando la interrupción del antidiabético si es apropiado. Se recomienda la determinación de los niveles de HbA1c a los 3 meses de haber finalizado el tratamiento.

Finalmente, si se ha precisado iniciar un tratamiento hipolipemiente, se debe suspender y reevaluar en 2 meses; si el paciente estaba recibiendo un tratamiento hipolipemiente antes del inicio del imTOR, se recomienda reintroducir la dosis previa y reevaluar con un perfil lipídico en 2 meses ^[8].

TOXICIDAD POR INMUNOTERAPIA

En estos últimos años ha emergido en la oncología la inmunoterapia y en concreto los inhibidores de checkpoint inmunes como un tratamiento eficaz en las neoplasias avanzadas. Sin embargo, ésta se acompaña de toxicidades frecuentes y complejas del sistema endocrino, alguna de las cuales son de difícil reconocimiento y puede poner en riesgo la vida del paciente, de aquí la importancia de realizar un estricto seguimiento endocrinológico de estos pacientes sometidos a inmunoterapia.

La incidencia de endocrinopatías en el tratamiento con inmunoterapia ha sido difícil de establecer dado los diferentes métodos de valoración, diagnóstico y monitorización en los ensayos clínicos. Las más frecuentes son el hipotiroidismo, hipertiroidismo, hipofisitis y con menos frecuencia insuficiencia adrenal y diabetes.

En una revisión sistemática de 7551 pacientes tratados con inhibidores de checkpoint, de 38 ensayos randomizados, la incidencia total de endocrinopatías es de aproximadamente el 10% de los pacientes^[9]. La incidencia de endocrinopatía depende del tipo de inmunoterapia. Los anticuerpos dirigidos a CTLA-4 se asocian con un incremento en la susceptibilidad a desarrollar hipofisitis y a disfunción tiroidea. La inmunoterapia dirigida a los PD1 se asocia con disfunción tiroidea y con diabetes mellitus tipo 1. La combinación de anti-CTLA-4 y anti-PD1 eleva la incidencia de hipotiroidismo y las tasas de hipofisitis. La presencia de toxicidad tiroidea se ha asociado con una mejoría en las respuestas clínicas a la inmunoterapia, aunque es un dato pendiente de confirmación.

El tiempo de aparición de las endocrinopatías en el tratamiento de inmunoterapia es similar para el pembrolizumab y el nivolumab (10 y 11 semanas) respectivamente^[10,11] y de 6 a 7 semanas para el ipilimumab. El tiempo de resolución suele ser menor para el nivolumab, si bien este parámetro no está bien definido en los estudios.

Enfermedad tiroidea autoinmune

La función tiroidea debe ser monitorizada antes de cada dosis de un inhibidor de checkpoint. La enfermedad puede manifestarse como hipotiroidismo secundario a una tiroiditis destructiva o como hipertiroidismo asociado con enfermedad de Graves.

La tasa de hipotiroidismo varía entre un 3% a 22% y la de tirotoxicosis de entre 1 al 11%. En series más actuales la frecuencia es superior lo que indica un mejor diagnóstico de esta toxicidad. El riesgo de alteraciones tiroideas es mayor con anti-PD1 que con anti-CTLA-4 y es dosis dependiente con los anti-CTLA-4. Los datos indican que la causa de la afectación tiroidea viene mediada por la inmunidad ^[11].

La evaluación histológica de la tiroiditis autoinmune muestra infiltración por linfocitos T citotóxicos y por linfocitos B. Como el PD1 se expresa en linfocitos B, T y en células NK, estas células proliferan cuando son bloqueadas. Por lo tanto los anticuerpos anti-PD1 pueden inducir más tiroideopatías que los anticuerpos anti-CTLA4, el cual induce solo proliferación de células T ^[12].

En cuanto a su clínica, aparece con síntomas inespecíficos como la astenia y es indistinguible de los trastornos tiroideos debidos a un hipotiroidismo secundario a una hipofisitis. La elevación de la hormona TSH con niveles bajos de tiroxina libre T4, indica un hipotiroidismo primario, y los niveles bajos de TSH con niveles bajos de T4 libre indican una hipofisitis. Ocasionalmente hay tiroiditis que cursan con hipertiroidismo transitorio seguido de un hipotiroidismo establecido. La incidencia de hipotiroidismo descrita es del 3.8% para ipilimumab, 7% para nivolumab, o pembrolizumab, 3.9% para atezolizumab y 13.2% para la combinación ipilimumab más nivolumab ^[12].

El tratamiento del hipotiroidismo incluye sustitución hormonal y valoración por el endocrino. Los síntomas pueden tardar varias semanas en revertir desde el inicio del tratamiento sustitutivo. En caso de tiroiditis la aplicación de un corto periodo de tratamiento con altas dosis de esteroides puede ayudar, si bien hay poca evidencia que sugiera que pueda prevenir la disfunción tiroidea a largo plazo.

El tratamiento del hipertiroidismo es similar al de los hipertiroidismos primarios y las tasas de incidencia son del 1.7% para ipilimumab, 3.2% para nivolumab o pembrolizumab, 0.6% para atezolizumab y 8% para la combinación de ipilimumab más nivolumab ^[9].

Hipofisitis

Las tasas de incidencia de hipofisitis en pacientes tratados con ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab y atezolizumab fue del 3.2, 0.4, < 0.1 y 6.4% respectivamente ^[9].

La manifestación clínica más habitual es de astenia, cefalea, náuseas, letargia, disfunción eréctil y pérdida de la libido. Las alteraciones visuales son raras ya que no es usual un efecto masa que afecte al quiasma óptico. El diagnóstico se establece por los bajos niveles de hormonas producidas en la hipófisis (ACTH, TSH, FSH, LH, GH y prolactina) ^[13].

Los hallazgos de laboratorio se diferencian de la insuficiencia adrenal primaria porque ésta se manifiesta con bajos niveles de cortisol o inapropiado test de estimulación de cortisol y niveles elevados de ACTH. El estudio radiológico de la hipofisitis encuentra un aumento e hinchazón de la glándula hipofisaria. El diagnóstico diferencial debe realizarse con las metástasis cerebrales por lo que la realización de una TAC cerebral es mandatorio. La resonancia magnética de la pituitaria con gadolinio puede mostrar un aumento de tamaño de la glándula ^[14].

El tratamiento con altas dosis de corticoides, cuando se sospecha una hipofisitis puede conseguir revertir el proceso inflamatorio en algunos casos y prevenir la necesidad del reemplazamiento hormonal a largo plazo. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes la suplementación de hormonas es necesaria para corregir el hipotiroidismo secundario con levotiroxina, o del hipoadrenalismo secundario con dosis de hidrocortisona, habitualmente 20 mg cada mañana y 10 mg por la tarde.

El tratamiento con inhibidores checkpoint puede reiniciarse una vez que los corticoides se han reducido a menos de 10 mg de prednisona o su equivalente por día y no parece afectarse la eficacia de estos por el uso temporal de los glucocorticoides ^[12,14].

Insuficiencia adrenal

La toxicidad endocrina más grave es la insuficiencia adrenal que constituye una urgencia terapéutica y presenta una baja incidencia del 0.7% en inmunomonoterapia y del 4-8% en combinaciones ^[9].

El mecanismo fisiopatológico es desconocido y excepcionalmente solo se han detectado anticuerpos antiadrenales. Sin embargo, en la adrenalitis autoinmune los autoanticuerpos a la corteza adrenal y a la 21-hidroxilasa están presentes en más del 90% de los casos ^[15].

En el FDG-PET se encuentra uniformemente un hipermetabolismo en ambas glándulas.

En estos pacientes se produce una atrofia adrenal similar a la encontrada en la enfermedad de Addison. La naturaleza de la insuficiencia adrenal es compatible con una destrucción adrenal autoinmune inducida por la inmunoterapia.

Clínicamente puede cursar con deshidratación, hipotensión, desbalance electrolítico como hiperkalemia e hiponatremia, astenia, pérdida de peso, náuseas, vómitos, diarrea, calambres y dolor muscular. Cuando se sospecha una insuficiencia adrenal se debe realizar una hospitalización urgente y determinar de forma urgente los niveles de cortisol y de ACTH e iniciar tratamiento con corticoides intravenosos.

El diagnóstico será subsecuentemente descartado en caso de niveles de cortisol > 500 nmol/l.

En una situación de no emergencia la insuficiencia adrenal será confirmada mediante determinación de cortisol a la 8 horas am < 138 nmol/l (5gr/dl) y elevación en plasma de ACTH. Si el cortisol de 8 am está entre 138 a 500 nmol/l (5-18 g/dl), la estimulación con el test Synacthen 250 g puede realizarse para detectar insuficiencias adrenales latentes. Si el test muestra cortisolemia < 500 nmol/l (18 g/dl) se confirmará el diagnóstico de insuficiencia adrenal.

El tratamiento está basado en el reemplazamiento de glucocorticoides, generalmente con hidrocortisona a dosis de 10-12 mg/m²/día y de mineralocorticoides en la insuficiencia adrenal primaria.

Diabetes Mellitus tipo 1

La diabetes mellitus tipo 1 se caracteriza por una deficiencia absoluta de insulina causada por una destrucción autoinmune de las células beta del páncreas necesitando tratamiento con insulina. Es característica la positividad de autoanticuerpos a ácido glutámico o a la tirosina fosfatasa IA-2 [12].

El tratamiento con inhibidores de checkpoint se ha asociado con un comienzo brusco de diabetes mellitus tipo 1 en aproximadamente el 0.2% de los casos [9,16].

La insulinopenia y la cetosis producen poliuria, polidipsia, polifagia, dolor abdominal y pérdida de peso. Sin embargo, la sintomatología de estos pacientes puede ser más larvada ya que están siendo evaluados clínicamente durante la administración de inmunoterapia.

Todos requieren tratamiento con insulina al diagnóstico y permanecen dependientes a la insulina en el control de la diabetes. Es importante monitorizar la glucosa antes de cada dosis de inmunoterapia ^[16].

En conclusión el diagnóstico de la endocrinopatías por inmunoterapia requiere de un importante nivel de sospecha y de supervisión para su correcta detección y tratamiento.

Las recomendaciones para el seguimiento y detección de las alteraciones hormonales por inmunoterapia aparecen en la figura 1.

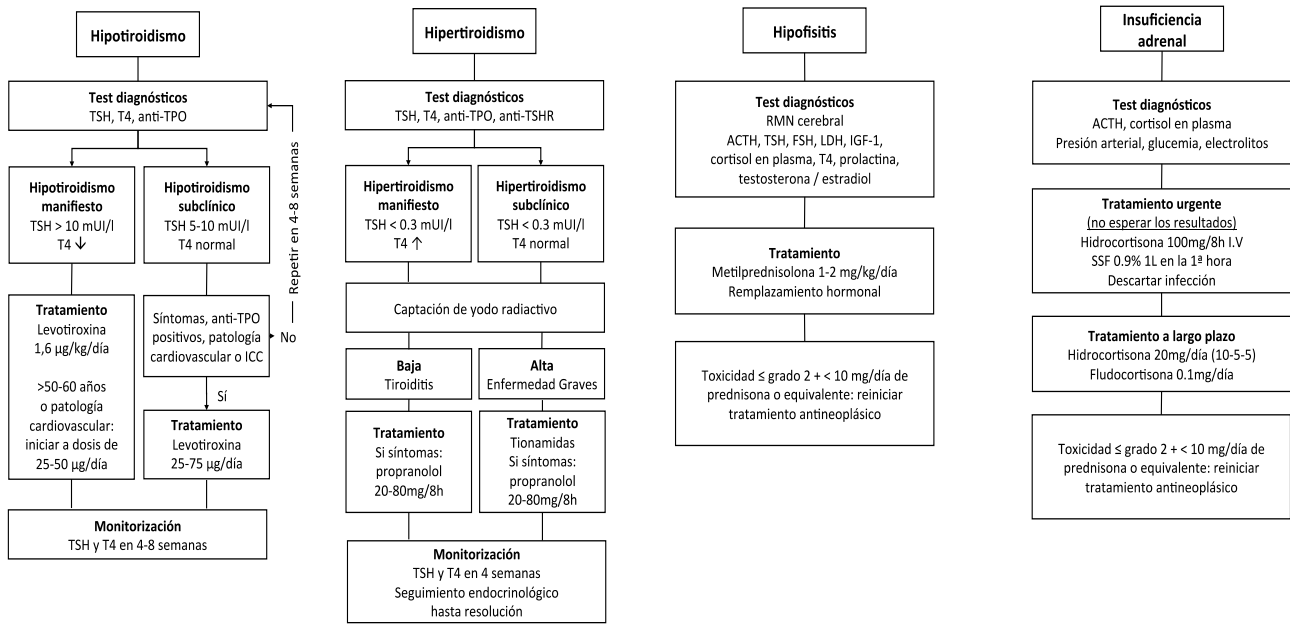
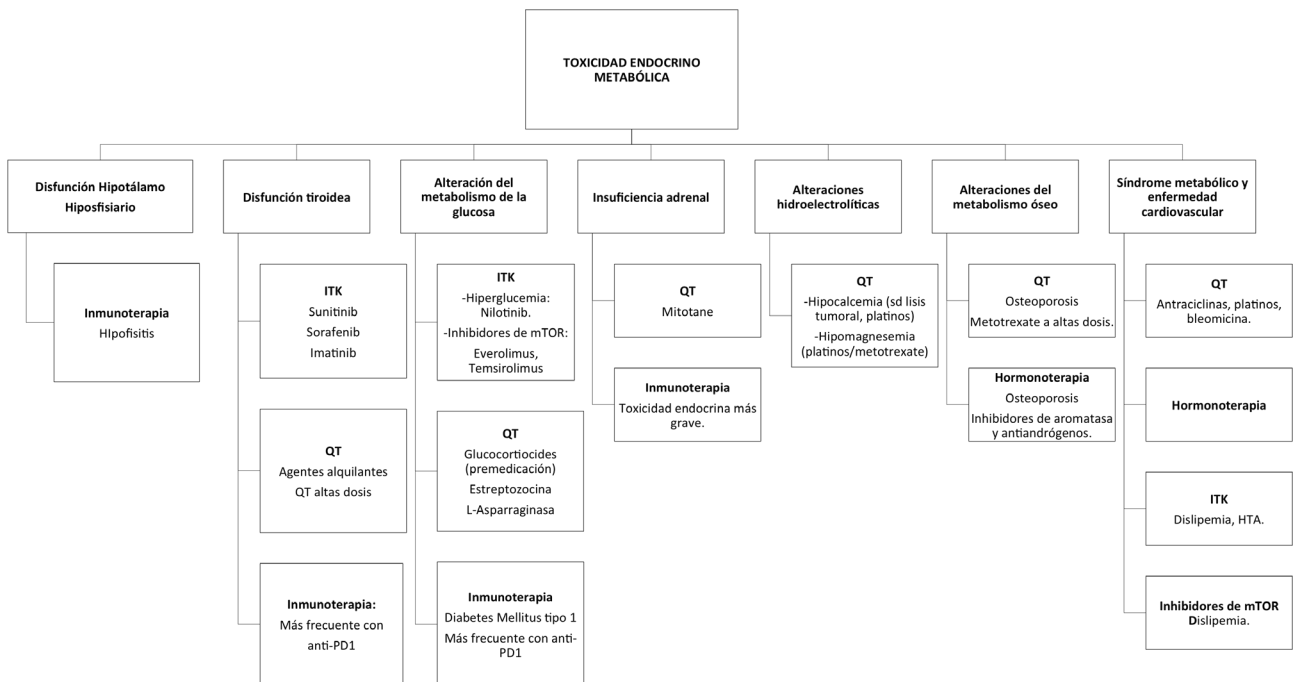


Figura 1. Algoritmo diagnóstico-terapéutico de las endocrinopatías asociadas a los agentes antineoplásicos. Modificado de González-Rodríguez et al.

Algoritmo general:



BIBLIOGRAFÍA

1. Gebauer J, Higham C et al. Long-Term Endocrine and Metabolic Consequences of Cancer Treatment: A Systematic Review. *Endocrine Reviews*, June 2019, 40(3):711–767
2. Bast Jr, R. C., Croce, C. M., Hait, W. N., Hong, W. K., Kufe, D. W., Piccart-Gebart, M., et al (Eds.). (2017). *Holland-Frei Cancer Medicine*. John Wiley & Sons.
3. Yeung S-C, Chiu A C, Vassilopoulou-Sellin R & Gagel R F. (1998). The Endocrine Effects of Nonhormonal Antineoplastic Therapy. *Endocrine Reviews*, 19(2), 144–172.
4. Matthews A, Stanway S, et al. Long term adjuvant endocrine therapy and risk of cardiovascular disease in female breast cancer survivors: systematic review. *BMJ*. 2018 Oct 8;363:k3845.
5. Zhu J, Liao R, et al. Toxicity profile characteristics of novel androgen-deprivation therapy agents in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018 Feb;18(2):193–198.
6. Druil D, Illouz F, Do Cao C, Caron P. Expert opinion on thyroid complications of new anti-cancer therapies: tyrosin kinase inhibitors. *Ann Endocrinol (Paris)* 2018;79(5):569–573.
7. Buffer P, Bouillet B, Smati S, Archambeaud F, Carioud B, Vergès B. Expert opinion on the metabolic complications of new anticancer therapies: tyrosine kinase inhibitors. *Ann Endocrinol (Paris)* 2018;79(5):574–582.
8. Bouillet B, Buffier P, Smati S, Archambeaud F, Cariou B, Vergès B. Expert opinion on the metabolic complications of mTOR inhibitors. *Ann Endocrinol (Paris)* 2018;79(5):583–590.
9. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, Hodi FS, Min L, Krop IE, et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018;4:173–82.
10. Robert C, Joshua AM, Kefford R et al. Association of immune-related thyroid disorders with pembrolizumab (pembro, MK-3475) in patients (pts) with advanced melanoma treated in KEYNOTE-001. *J Clin Oncol* 2015;33(15 suppl):9050a.
11. Weber JS, Antonia SJ, Topalian SL et al. Safety profile of nivolumab (NIVO) in patients (pts) with advanced melanoma (MEL): A pooled analysis. *J Clin Oncol* 2015;33(15 suppl):9018a.
12. Gonzalez-Rodriguez E, Rodriguez-Abreu D, On Behalf of the Spanish Group for Cancer Immuno-biotherapy (GETICA). Immune Checkpoint Inhibitors: Review and Management of Endocrine Adverse Events *The Oncologist* 2016;21:804–816 www.TheOncologist.com
13. Dillard T, Yedinak CG, Alumkal J et al. Anti-CTLA-4 antibody therapy associated autoimmune hypophysitis: serious immune-related adverse events across a spectrum of cancer subtypes. *Pituitary* 2010;13:29–38.
14. Byun, D. J., Wolchok, J. D., Rosenberg, L. M., & Girotra, M. (2017). Cancer immunotherapy — immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nature Reviews Endocrinology*, 13(4), 195–207. doi:10.1038/nrendo.2016.205
15. Falorni A, Laureti S, De Bellis A et al. Italian Addison network study: Update of diagnostic criteria for the etiological classification of primary adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1598–1604.
16. Clotman K, Janssens K, Specenier P, Weets I, De Block CEM. Programmed Cell Death-1 Inhibitor-Induced Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Sep 1;103(9):3144–3154. doi: 10.1210/jc.2018-00728.

EXTRAVASACIONES Y TOXICIDAD VASCULAR

Alfonso Gúrpide Ayarra.

Departamento de Oncología Médica. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona.

M^a Ángeles García del Barrio.

Departamento de Farmacia. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona.

Ignacio Ortego Zabalza.

Departamento de Oncología Médica. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona.

EXTRAVASACIONES

Concepto y prevalencia.

Se denomina extravasación a la salida del líquido que se está administrando por vía intravenosa al tejido que rodea la vena, en particular, cuando el fármaco tiene capacidad de producir daño tisular. La magnitud del daño depende de la localización, el medicamento y cantidad extravasada, la concentración del mismo y las medidas adoptadas. La prevalencia se sitúa en un 0,01 a 6,5%^{1-3,6}. Son más frecuentes en niños dado el tamaño de sus vasos y la dificultad del acceso venoso³. Existen menos datos respecto a las extravasaciones asociadas de vía central, aunque la información disponible sugiere que la incidencia es similar³.

Factores de riesgo.

Están relacionados con el paciente, el tipo de fármaco, el personal sanitario y el acceso venoso. Los **relacionados con el paciente** son 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. Una sensibilidad reducida por comorbilidad diabética o polineuropatía secundaria al tratamiento, puede también aumentar el riesgo⁴. **Respecto a los fármacos**, muchos antineoplásicos producen daño celular directo (ej. antraciclinas); en otros casos son los excipientes (ej. Cremophor[®] del paclitaxel). Tradicionalmente se han dividido en tres grupos según el daño potencial que pueden generar: vesicantes, irritantes y no tóxicos⁴⁻⁵ (Tabla 1). Los vesicantes, a su vez, se dividen según su capacidad para unirse al DNA (Tabla 2). Pertenecen a este grupo las antraciclinas que generan muerte celular directa de modo que los complejos DNA-antraciclina se liberan y son captados por las células de alrededor por endocitosis⁶. De este modo el agente tóxico permanece en la zona largos periodos de tiempo 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, de modo que el daño suele permanecer localizado, el dolor es moderado y la lesión mejora con el tiempo. Otros factores de riesgo están relacionados a la osmolaridad o el pH (ej. fluorouracilo sin diluir con un pH de 9). En cuanto al **personal sanitario** debe estar suficientemente entrenado para evitar que la falta de experiencia o conocimiento, una inadecuada estimación del riesgo, la insuficiente supervisión o una incorrecta valoración de las quejas del paciente agraven el problema. Finalmente es crucial la elección del lugar para el **acceso venoso**. El mejor sitio es el antebrazo; después el riesgo disminuye desde el dorso de la mano hasta el codo. Deben evitarse las articulaciones para evitar una repercusión funcional en caso de extravasación. Como regla general se debe elegir la cánula más pequeña posible en la vena más grande posible. Y más específicamente conviene emplear cánulas de plástico, pequeñas (1,2-1,5 cm de longitud) y de material flexible (polietileno o teflon). La fijación debe hacerse con un apósito transparente que permita visualizar en todo momento el lugar de inserción¹. Múltiples intentos de punción aumentan el riesgo. También lo incrementan una alta presión en venas periféricas, la infusión de volúmenes elevados o las perfusiones prolongadas. Conviene que los pacientes no se desplacen de la unidad mientras se les esté infundiendo un fármaco vesicante. Se debe considerar el empleo de un **acceso venoso central** en todo paciente con venas frágiles o problemáticas sin descartar la posibilidad de extravasación con estos dispositivos. En este caso habría que tener en cuenta que las consecuencias pueden ser peores dado que los síntomas aparecen más tarde y la extravasación suele incluir volúmenes mayores.

Diagnóstico.

Los síntomas son inespecíficos: dolor, edema y eritema. Hay que tener en cuenta que el daño tisular frecuentemente es subestimado³. Para las antraciclinas se puede utilizar como prueba diagnóstica la microscopía de fluorescencia. La resonancia magnética puede ayudar a visualizar la cantidad extravasada en caso de duda. Se puede considerar la extravasación como un efecto adverso raro y el diagnóstico diferencial incluye patologías como la **tromboflebitis** (mucho más frecuente) o una reacción local de **hipersensibilidad** a la infusión.

En la tabla 3 se detallan las posibles diferencias entre una extravasación y otras patologías¹. También pueden aparecer fenómenos recall, similares a los que aparecen tras el tratamiento de radioterapia³. Se han descrito para antraciclinas y taxanos. Consisten en una reacción cutánea en la zona de la extravasación o la radioterapia tras una nueva perfusión de fármaco, aunque la infusión sea adecuada. Se caracteriza por hipersensibilidad, enrojecimiento, hinchazón, inflamación, ampollas, decoloración de la piel e incluso necrosis. Además, algunas extravasaciones pueden potenciar la fotosensibilidad produciendo eritema, edema y ampollas (dacarbacina, bleomicina, dactinomicina, 5-fluorouracilo, metotrexato, vinblastina y taxanos).

Tratamiento.

La evidencia disponible es limitada y frecuentemente basada en la opinión de los expertos². Como norma general lo primero es parar la infusión, aspirar todo lo posible y elevar el miembro afectado⁵⁻⁶. Ver "Algoritmo de actuación" (Figura 1). Frecuentemente medidas conservadoras tienen un resultado positivo⁷.

- **Medidas farmacológicas:** Tradicionalmente se ha empleado la dexametasona por vía subcutánea alrededor del área afectada. Actualmente, como una de las complicaciones de la extravasación es la infección, 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** (DMSO), la hialuronidasa, el tiosulfato o el dexrazoxano. El DMSO es un disolvente con gran capacidad para neutralizar radicales libres y penetrar en los tejidos. Se administra 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 prepararlo como formulación magistral. El **tiosulfato** es un compuesto inorgánico que actúa por neutralización química. Es antídoto de la **mecloretamina** pero actualmente no está comercializado en España. 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** intravenoso es el único agente comercializado como antídoto (Savene®) para la extravasación por antraciclinas⁸. No hay datos que lo comparen con el dimetilsulfóxido. Se aprobó en 2006 en Europa como medicamento huérfano pero el elevado coste, la frecuencia con la que caduca y la no financiación por parte del Sistema Nacional de Salud en España ha hecho que no siempre esté disponible en los hospitales. Puede producir elevación de bilirrubina y enzimas hepáticas.
- **Medidas no farmacológicas:** consisten en la aplicación de frío o calor y protección frente a la luz solar. La aplicación de frío genera vasoconstricción permitiendo limitar la zona afectada; 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 dada su neurotoxicidad asociada a frío. 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 contraindicada en extravasaciones por ifosfamida o ciclofosfamida, antraciclinas y dactinomicina. Respecto a la **protección de la luz solar** debe realizarse siempre en extravasaciones por mitomicina y dacarbacina y se aconseja para bleomicina, dactinomicina, 5-fluorouracilo, metotrexato, vinblastina o taxanos².

Tabla 1. Antídotos específicos y daño potencial.

Fármaco	Fármaco	Antídoto específico	Excipientes irritantes
Amsacrina	Vesicante	DMSO tópico + frío	
Bendamustina	Irritante	No	
Bleomicina	No agresivo	No. Evitar luz solar	
Busulfan	Irritante	No	PEG 400
Cabazitaxel	Irritante	Frío tópico	Etanol, Polisorbato 80
Carboplatino	Irritante	No	Carboplatino
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)
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
Idarubicina	Vesicante	DMSO tópico + frío	
Melfalan	Irritante	No	Etanol
Metotrexato	Irritante	No. Evitar luz solar	
Mitomicina	Vesicante	DMSO tópico + frío Evitar luz solar	
Mitoxantrona	Vesicante	DMSO tópico + frío	
Nab-paclitaxel	Vesicante / Irritante		
Oxaliplatino	Irritante	NO aplicar frío tópico	
Paclitaxel	Vesicante	Hialuronidasa sc Evitar luz solar	Cremophor®
Raltitrexed	Irritante	No	
Streptozocina	Irritante	No	
Trabectedina	Vesicante	Frío tópico	
Trastuzumab-emtansina	Irritante	No	
Treosulfan	Irritante	No	
Trimetrexato	Irritante	No	
Vinblastina	Vesicante	Hialuronidasa sc + calor Evitar luz solar	
Vincristina	Vesicante	Hialuronidasa sc + calor	
Vindesina	Vesicante	Hialuronidasa sc + calor	
Vinflunina	Vesicante	No	
Vinorelbina	Vesicante	Hialuronidasa sc + calor	

Tabla 2. Clasificación de vesicantes según la capacidad para unirse al DNA⁵

Se unen al DNA	No se unen al DNA
<ul style="list-style-type: none"> - Mecloretamina - Bendamustina - Antraciclinas: daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina - Dactinomicina - Mitomicina - Mitoxantrona 	<ul style="list-style-type: none"> - Amsacrina - Alcaloides de la Vinca: vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina - Taxanos: docetaxel, paclitaxel

Tabla 3. Cómo distinguir la extravasación de otras patologías¹

Característica	Reacción tipo ipersensibilidad	Irritación venosa	Shock venoso	Extravasación
Síntomas	Manchas que pican o urticaria; no suele aparecer dolor o quemazón	Dolor y tirantez	Espasmo del músculo liso del vaso sanguíneo	Dolor y quemazón en el lugar de inyección; pueden aparecer sensación punzante
Coloración	Manchas rojas o eritema tipo urticaria a lo largo del vaso; presentación difusa e irregular	Eritema o coloración oscura a lo largo del vaso		Eritema alrededor del área de la aguja o de la zona de punción
Tiempo de aparición	Aparición repentina y que desaparece en 30 o 90 minutos	En unos minutos tras el inicio. El cambio de color aparece más tarde	Normalmente inmediata tras el inicio de la infusión	Los síntomas aparecen enseguida tras el inicio de la infusión y perduran
Hinchazón	Infrecuente	Infrecuente		Frecuente y no desaparece en varios días
Retorno venoso	Generalmente intacto aunque no siempre	Generalmente intacto aunque no siempre	A menudo ausente	Generalmente ausente o ralentizado

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 implicados son la alteración del endotelio, el espasmo vascular y la alteración del sistema fibrinolítico y de la función plaquetar.

Los antiangiogénicos provocan patologías vasculares que limitan su uso⁹. Pueden producir **hipertensión arterial y vasculopatías** el bevacizumab, sorafenib, sunitinib y pazopanib. Además, se han relacionado con la aparición de hemorragias, afectación coronaria y fenómenos tromboembólicos arteriales y venosos, todos ellos en probable relación con la afectación del endotelio vascular¹⁰.

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. Se caracteriza por depósitos de fibrina en las venas pulmonares que conllevan 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 quimioterapia. El mecanismo fisiopatológico no está claro; 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 con el tratamiento quimioterápico a altas dosis con 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 quimioterápico¹¹. 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. La L-asparaginasa y el tamoxifeno producen disminución de antitrombina-III. El 5-fluorouracilo, el metotrexato y la ciclofosfamida producen disminución de proteínas C y S. El 5-Fluorouracilo provoca además aumento de la agregación

plaquetaria. El cisplatino, la prednisona, la vincristina y la L- asparraginasa alteran el factor Von Willebrand. El **Síndrome de Raynaud** se ha asociado a tratamientos con bleomicina o cisplatino. 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.

Reacciones infusionales

Definición. La FDA define una reacción adversa a fármacos como “un efecto no deseado asociado a la utilización de un producto farmacológico en un paciente”¹⁴. Las reacciones infusionales se caracterizan por ser independientes de la dosis, impredecibles, no relacionadas con la actividad del fármaco y de resolución tras la interrupción del tratamiento. Pueden ser alérgicas (inmunomediadas) o no alérgicas.

De forma global, las reacciones no alérgicas se pueden dividir en anafilactoides (desencadenadas por la degranulación de mastocitos), reacciones idiosincrásicas e intolerancias.

Una reacción alérgica es una reacción de hipersensibilidad inmunomediada a la administración de un fármaco. Su forma de expresión más grave es la anafilaxia, que se define como una reacción de hipersensibilidad generalizada o sistémica severa, con riesgo vital.

Síntomas y signos

- 90% presentan **síntomas mucocutáneos**: urticaria, prurito, rash cutáneo...
- 40% presentan **síntomas respiratorios** en relación con broncoespasmo.
- 35% presentan **síntomas circulatorios** (hipotensión).
- 30% pueden llegar a asociar **síntomas digestivos**, fundamentalmente náuseas, vómitos, diarreas...

Generalmente, la severidad del cuadro es mayor cuanto más precoz es la aparición de los síntomas.

El síndrome de liberación de citoquinas es una entidad que ha cobrado mayor importancia en los últimos años con el desarrollo de los nuevos fármacos de inmunoterapia. Presenta un mecanismo fisiopatológico similar al de las reacciones de hipersensibilidad de tipo I y suele caracterizarse por producir síntomas leves-moderados en las 2 primeras horas tras la primera infusión del fármaco. Este síndrome produce habitualmente un conjunto de síntomas “influenza-like” (fiebre, escalofríos, mialgia, cefalea...).

Diagnóstico.

El diagnóstico de este tipo de reacciones puede ser:

- Clínico. En función de los síntomas descritos previamente.
- Bioquímico
 - Histamina en plasma: se incrementa a los 5 minutos de la infusión y se prolonga hasta los 15-60 minutos posteriores.
 - Triptasa en sangre: entre 15 min y 3 horas tras la aparición de los síntomas. Se recomienda seriar los niveles de triptasa a lo largo de la duración de la reacción anafiláctica y durante la recuperación de la misma.

La ausencia de alteraciones analíticas no descarta el diagnóstico de anafilaxia.

Tratamiento

Ver algoritmo terapéutico incluido en Figura 2.

Fármacos de riesgo.

Quimioterapia. En los últimos años, dada la alta incidencia de este tipo de reacciones, se han introducido protocolos de desensibilización y de premedicación previa a la infusión del fármaco que han conseguido reducir notablemente la incidencia de este tipo de reacciones adversas¹⁵.

- **Antraciclinas.** Raramente producen reacciones infusionales, si bien la doxorubicina liposomal pegilada y la daunorrubicina pueden producir reacciones de hipersensibilidad hasta en un 7-10% de los casos.
- **Sales de platino.** Altamente inmunogénicas, pueden producir reacciones alérgicas hasta en un 10-27% de los casos, generalmente de tipo I, por lo que suelen aparecer tras múltiples infusiones y en casos de retratamiento después de 2 años.
- **Carboplatino.** Se aconseja especial precaución de forma previa a la administración del 8º ciclo o en el 2º ciclo tras la reintroducción.
 - **Oxaliplatino.** Produce reacciones alérgicas hasta en un 25% de los casos y alcanza su pico de incidencia entre la 7ª y la 8ª infusión. Si bien la primera reacción infusional suele ser leve, las sucesivas reacciones pueden dar lugar a una sintomatología más severa. Uno de sus síntomas más frecuentes es la aparición de disestesia laringo-faríngea, que pese a no entrañar riesgo vital, puede producir un gran disconfort en el paciente, por lo que se recomienda calentar el aire.
- **Taxanos**
 - **Paclitaxel:**
 - A través de un mecanismo no inmunomediado, puede producir reacciones infusionales hasta en un 30% de los casos.
 - Premedicación: Dexametasona + Ranitidina 30 minutos antes de la infusión
 - Se suele producir en los 10 primeros minutos de infusión del primer o segundo ciclo.
 - El principal responsable de estas reacciones es el Cremophor EL, un excipiente necesario para la solubilidad del fármaco¹⁶.
 - **Docetaxel.** El responsable de las reacciones que produce suele ser el excipiente, Polisorbato-80.

Anticuerpos monoclonales

En las reacciones infusionales a este grupo de fármacos pueden estar implicados cualquiera de los 4 mecanismos fisiopatológicos de hipersensibilidad, y son especialmente frecuentes aquellos con anticuerpos monoclonales quiméricos o mixtos caracterizados por su terminación **_ximab**. En cambio, los anticuerpos humanizados (acabados en **_zumab**) o humanos (acabados en **_umab**) que tienen un porcentaje mínimo de molécula no humana es más infrecuente que presenten este tipo de reacciones¹⁵. Algunos de fármacos de este grupo que requieren mayor precaución son:

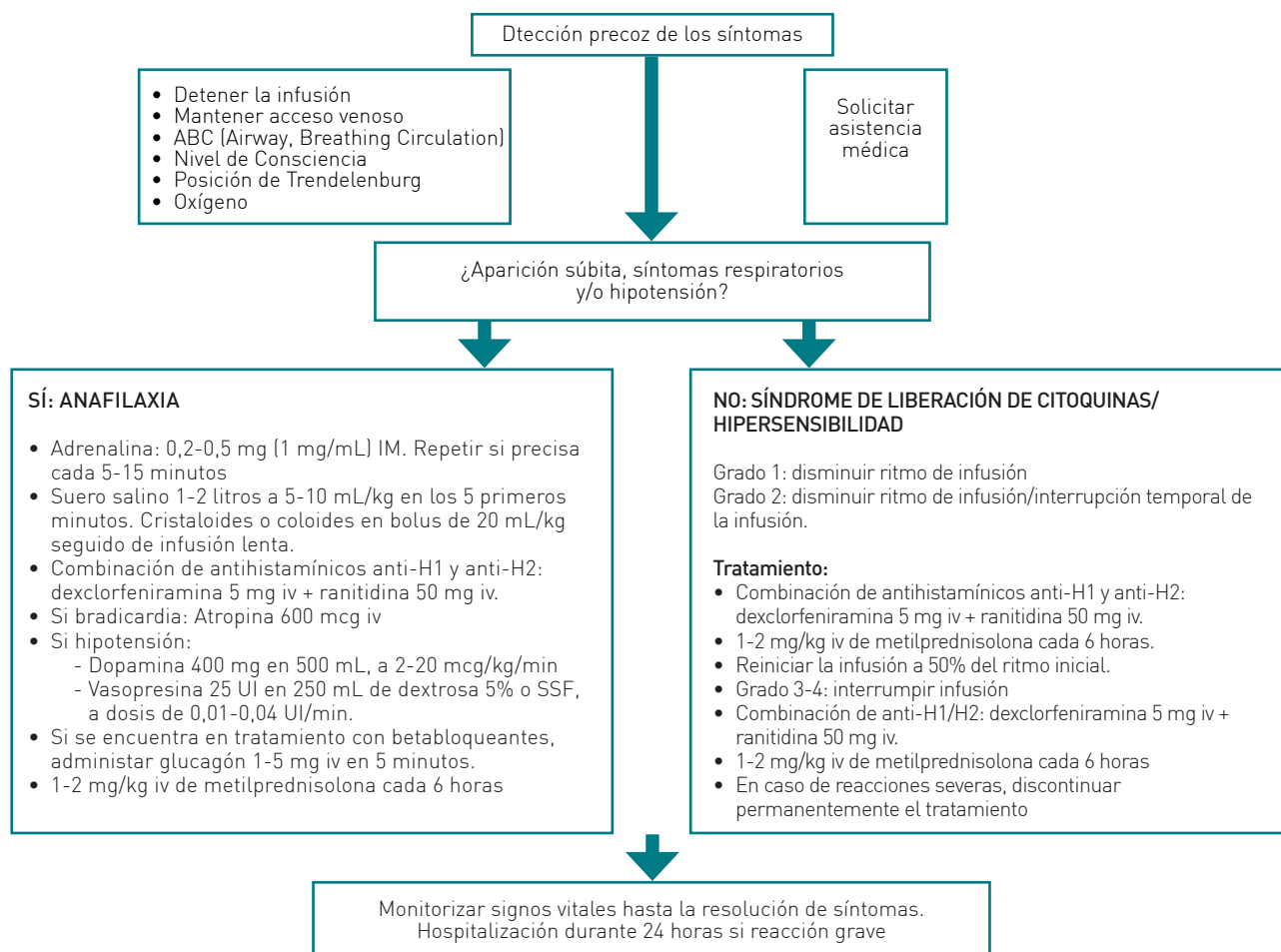
- **Cetuximab.** Puede producirse una reacción infusional a la primera dosis en un 15% de los casos, casi siempre de naturaleza leve-moderada. La primera dosis debe ser administrada lentamente, pudiendo administrar antihistamínicos de forma previa.
- **Rituximab.** Puede llegar a producir reacciones infusionales hasta en el 77% (10% de ellas graves) de los casos, casi siempre durante la administración del primer ciclo de tratamiento, por lo que, especialmente en casos de alta carga tumoral, se indica premedicación con antipiréticos, antihistamínicos e incluso dividir la dosis en dos días.
- **Obinutuzumab.** A pesar de ser un anticuerpo humanizado requiere una precaución especial cuando se emplea en pacientes con leucemia linfática crónica de alta carga tumoral. En esos casos se administra el día 1 el 10% de la dosis y el 90% restante al día siguiente. La razón es que las reacciones a la infusión están más relacionadas con los productos intracelulares liberados tras la destrucción celular que con el mismo fármaco.
- **Inmunocheckpoint inhibitors (antiPD1, antiPD-L1 y antiCTLA-4).** Las reacciones infusionales en este grupo de fármacos no son habituales y no está indicada la premedicación.

Algoritmos terapéuticos

Figura 1. Algoritmo general de actuación

VESICANTES	IRRITANTES	NO AGRESIVOS
Parar la infusión inmediatamente. No retirar la cánula todavía		
Conseguir el kit de extravasación		
Ponerse guantes estériles		
Aspirar el fármaco extravasado extrayendo sangre a través de la cánula defectuosa. Retirar la cánula (excepto para alcaloides de la Vinca y paclitaxel)		
Marcar la zona con un rotulador. Tomar una fotografía		
Comenzar con las medidas específicas del fármaco (Consultar tabla de antidotos* y solicitar a Farmacia el que corresponda)		
Elevar el miembro afectado y evitar presión, manipulación o vendaje		
Completar el formulario de notificación de extravasación		
Informar e instruir al paciente y/o sus acompañantes		
Controlar la zona y vigilar síntomas de eritema, dolor o necrosis en la piel		

Figura 2. Algoritmo de tratamiento de reacciones infusionales



Adaptado de ESMO Clinical Practice Guidelines – Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy¹⁵

BIBLIOGRAFÍA

1. http://www.esop.li/downloads/guidelines_final.pdf
2. Harrold K, Gould D, Drey N. The management of cytotoxic chemotherapy extravasation: a systematic review of the literature to evaluate the evidence underpinning contemporary practice. *Eur J Cancer Care*. 2015;24(6):771-800.
3. 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.
4. 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.
5. Pluschnig U, Haslik W, Bartsch R, Mader RM. Extravasation emergencies: state-of-the-art management and progress in clinical research. *Mag Eur Med Oncol* 2016; 9(4):226-30.
6. Schulmeister L. Extravasation management: clinical update. *Semin Oncol Nurs* 2011 Feb;27(1):82-90.
7. Ferrari LAM et al. Cytotoxic Extravasation: An Issue Disappearing or a Problem without Solution? *Tumori J*. 2016;102(3):290-293.
8. Mouridsen HT, Langer SW, Buter J, Eidmann H, Rosti G, de Wit M et al. Treatment of anthracycline extravasation with Savene (dexrazoxane): results from two prospective clinical multicentre studies. *Ann Oncol* 2007;18: 546-550.
9. Verheul H, Pinedo H. Possible molecular mechanisms involved in the toxicity of angiogenesis inhibition. *Nat Rev Cancer* 2007;7: 475-484
10. 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*. 2011; 38(5): 473-83.
11. 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.
12. 10.- Polderman KH, Girbes AR. Central venous catheter use: Part 1: Mechanical complications. *Intensive Care Med*. 2002; 28:1-17.
13. 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.
14. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=312.32>
15. Rosselló S, Blasco I, García Fabregat L, Cervantes A and Jordan K. Management of Infusion Reactions to Systemic Anti-cancer Therapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2017; 28 (4): 110-118.
16. Gelderblom H, Verweij J, Nooter K and Sparreboom A. Cremophor EL: the drawbacks and advantages of vehicle selection for drug formulation. *Eur J Cancer*. 2001; 37 (13): 1590-1598.

METÁSTASIS ÓSEAS Y EVENTOS ESQUELÉTICOS. TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

José Ángel Arranz Arija.

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

Cristina López López.

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

Sara Pérez Ramírez.

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

Gema Aguado.

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

El hueso es un tejido dinámico en proceso continuo de reparación y remodelación que reemplaza hueso antiguo con uno nuevo en las llamadas "unidades de remodelación ósea, en un proceso que dura 3 -6 meses e incluye la activación de precursores de osteoclastos, resorción de hueso, inversión de la señal de resorción, y formación de hueso nuevo. Existen "exacerbaciones fisiológicas" de este proceso en casos de fracturas o microfracturas, alteraciones del metabolismo Ca/P, o menopausia. Tanto las metástasis óseas como las alteraciones en el metabolismo óseo debidas al tratamiento oncológico, constituyen un importante problema de salud, debido a los síntomas y deterioro en la calidad de vida y a los elevados costes sanitarios que originan.

METASTASIS ÓSEAS

El hueso es la tercera localización metastásica más frecuente después del pulmón e hígado. Un 80% de las metástasis óseas se originan en carcinomas de mama o pulmón en mujeres, y de próstata o pulmón en varones. El resto derivan principalmente de tumores renales, colon, tiroides, o tumores origen desconocido.

Los émbolos de células tumorales se alojan en el lecho capilar óseo, donde, mediante la expresión de factores de crecimiento y citoquinas, interaccionan con los osteoclastos y los osteoblastos para formar el nicho tumoral metastásico. La resorción ósea mediada por osteoclastos se estimula cuando el tumor expresa interleucina-6 y -11, y PTHrP, que inducen la producción RANKL (activador del receptor del factor nuclear kappa-B ligando) en las células del estroma y osteoblastos. RANKL es un miembro de la familia del factor de necrosis tumoral que se une al receptor RANK, situado en la superficie de los precursores de osteoclastos, facilitando su diferenciación, actividad y supervivencia. La resorción ósea induce a su vez liberación de factores de crecimiento, como el TGFβ, que a su vez estimulan la proliferación de células tumorales vecinas, creando un "círculo vicioso" y un microambiente favorable para el proceso metastásico. La formación de hueso nuevo asociada con lesiones osteoblásticas se origina con la estimulación de los osteoblastos por la endotelina-1 y el factor de crecimiento insulínico. El balance entre resorción y formación ósea determinará la naturaleza y aspecto radiográfico de la lesión.

La 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 un 10% de los pacientes oncológicos desarrollarán metástasis en la columna vertebral, y que 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 afectación ósea se asocia en general con un mal pronóstico, pero la mediana de supervivencia de los pacientes oscila entre 6 - 48 meses (mayor en los tumores de mama y próstata, menor en los de pulmón, e intermedia en los de colon, riñón y tiroides).

1. SINDROMES CLINICOS

La afectación ósea como consecuencia del tumor o su tratamiento se manifiesta habitualmente por uno o varios de estos cinco síndromes clínicos:

1. Dolor
2. Hipercalcemia
3. Síndrome de infiltración medular
4. Eventos óseos relacionados con el esqueleto
 - a. Fracturas patológicas (no 2das a traumatismo grave)
 - b. Necesidad de RT o radioisótopos
 - c. Necesidad de CG sobre el hueso
 - d. Síndrome de compresión medular o radicular

1.2. DIAGNOSTICO Y EVALUACION DEL RIESGO

El diagnóstico de las metástasis óseas se realiza mediante su demostración radiológica y eventualmente 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.). El diagnóstico diferencial se plantea con tumores óseos primitivos, infiltración por linfoma, mieloma, displasia fibrosa, osteomielitis y enfermedad de Paget. La fosfatasa alcalina refleja actividad de los osteoblastos, e indirectamente indica actividad tumoral si es en respuesta a una actividad osteolítica. El N-telopeptido del colágeno tipo II es un marcador de resorción ósea pero su uso no está generalizado. El diagnóstico debe incluir también una valoración del riesgo de fractura, que es mayor en diáfisis de huesos con metástasis líticas múltiples, sometidos a carga y con rotura de la cortical. Las principales técnicas radiológicas usadas en el diagnóstico de metástasis son:

- Radiología simple: útil para el diagnóstico básico y del tipo de lesión (una o varias lesiones óseas destructivas de tipo lítico, blástico o mixto), así como para evaluar el grado de erosión de la cortical.
- Tomografía axial computarizada: es la técnica más sensible para detectar destrucción ósea y para cuantificar el grado de destrucción de la cortical.
- Resonancia magnética nuclear: es la mejor técnica para evaluar la extensión anatómica intramedular y/o extra-ósea de la lesión, así como para confirmar/descartar compresión medular o radicular en lesiones de columna vertebral.
- Ganmagráfia ósea: es una técnica muy sensible para la detección de lesiones ocultas sin traducción clínica o radiológica.

1.3. TRATAMIENTO DE LAS METÁSTASIS ÓSEAS

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 el tipo de tumor, la eficacia y disponibilidad de los tratamientos sistémicos, el pronóstico, 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.

1.3.1. Analgesia y tratamiento oncológico sistémico

El tratamiento analgésico es una parte esencial en el manejo terapéutico del paciente con metástasis óseas, pues supone una gran contribución al mantenimiento de su calidad de vida. Para ello se seguirán los niveles de analgesia de la escala de la OMS, empezando por tratamiento analgésico no opioide para el dolor leve (paracetamol y AINEs), añadiendo después opiodes débiles (codeína, tramadol), o potentes (morfina, oxicodona, hidromorfona y fentanilo), para el dolor moderado y severo, y fármacos coanalgésicos moduladores de la transmisión del dolor.

Como expresión de una enfermedad sistémica, las metástasis óseas requieren un tratamiento sistémico como parte del abordaje multidisciplinar. En función del tipo de tumor y localización de las lesiones, el tratamiento sistémico puede reducir la carga tumoral, aliviar el dolor, y en muchos casos retrasar el tiempo hasta la aparición de nuevos eventos relacionados con el esqueleto (ERE), y prolongar la supervivencia libre de progresión y global de los pacientes. La elección del tipo de tratamiento debe seguir los mismos criterios que para otras manifestaciones metastásicas, pero teniendo en cuenta que en ocasiones puede existir infiltración de la médula ósea, y por tanto mayor riesgo de mielotoxicidad.

Por otro lado, debe tenerse especial cuidado a la hora de valorar la respuesta al tratamiento sistémico ya que, en ocasiones, una recalcificación de lesiones líticas puede indicar respuesta, o por el contrario, reflejar la progresión de lesiones mixtas con componente osteoblástico. La evolución concomitante de las lesiones de partes blandas puede ayudar a la valoración de la respuesta en el hueso.

1.3.2. 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, se puede plantear una 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 mayoría de los pacientes consiguen una buena respuesta analgésica y una mejoría de la calidad de vida con radioterapia, aunque su eficacia depende de la radiosensibilidad del tumor. Inicialmente el dolor puede empeorar de forma transitoria debido a la reacción inflamatoria que se produce en las primeras fases del tratamiento, por lo que se recomienda mantener e incluso incrementar la analgesia durante la fase inicial del tratamiento.

Los pacientes con **síndrome de compresión medular** representan una verdadera urgencia terapéutica y deben empezar el tratamiento antes de 24 horas. Los síntomas más frecuentes son dolor y debilidad en las extremidades (85%), de inicio proximal y extensión distal por afectación de los haces córticoespinales. La clínica sensitiva es menos frecuente como presentación inicial, en forma de parestesias a veces desencadenadas con la flexión del cuello, e hipoesteisia que ayuda a localizar el nivel de la lesión. También puede haber alteraciones del sistema nervioso autónomo con pérdida del control de los esfínteres (incontinencia), e impotencia. En una primera fase suele haber espasticidad, hiperreflexia y signo de Babinsky bilateral, en fase más evolucionada hay flacidez e hiporreflexia. Más de un 60% evolucionan favorablemente cuando están en régimen ambulatorio e inician el tratamiento con poca o ninguna sintomatología neurológica, y buen estado general, pero menos de un 40% recuperan la función si ya presentan alteración de esfínteres, y rara vez si ya presentan parálisis establecida de más de 24 horas. Es necesario iniciar un tratamiento con dexametasona (bolo inicial de al menos 10 mg seguido de 16-32 mg/día), y mantenerlo durante la irradiación para reducir el riesgo de empeoramiento neurológico por el edema originado como reacción al tratamiento. 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, pero hay varios esquemas alternativos. En un estudio aleatorizado, 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 cuando exista una fractura patológica o ésta sea inminente. 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, es necesario colocar un sistema de fijación rígido. El método más habitual es la estabilización mediante fijación interna con un dispositivo intramedular, o bien la colocación de prótesis en el caso de metástasis femorales, que son preferibles a la fijación externa. Una vez que la herida quirúrgica ha cicatrizado, se recomienda administrar radioterapia sobre todo el hueso³.

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. La técnica depende del tipo y extensión de la lesión, pero suele ser una descompresión posterolateral con o sin reconstrucción vertebral. En tumores primarios vertebrales o metástasis únicas, se puede plantear una espondilectomía y sustitución del cuerpo vertebral⁶.

También 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 expandirlo, 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 cada una 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.^{7,8}

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.⁹

Tratamiento sistémico no oncológico

• Bifosfonatos

Son fármacos sintéticos análogos del pirofosfato inorgánico, que se unen con alta afinidad al calcio de la hidroxiapatita de la matriz ósea. Durante la resorción ósea, su ingestión por los osteoclastos inhibe su función, bien por inducción de apoptosis (clodronato), o por inhibición de la vía de mevalonato necesaria para la osteoclastogénesis (bifosfonatos nitrogenados: zoledronato, ibandronato y pamidronato).

El ácido zoledrónico (AZ) es el bifosfonato más potente actualmente disponible. Varios ensayos clínicos han estudiado 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, o retrasar el tiempo hasta su aparición. Actualmente 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). La dosis recomendada es 4 mg administrados en infusión intravenosa de al menos 15 minutos de duración, cada 3 o 4 semanas. Algunos recomiendan iniciar el tratamiento precozmente tras el diagnóstico radiológico, y continuar el tratamiento durante dos años, 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 como 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, no se recomienda el uso de AZ en los pacientes que presenten insuficiencia renal grave (ClCr < 30 ml/min). En el resto se recomienda ajustar dosis como se indica en la tabla 1.

Tabla 1, Ajuste de dosis de ácido zoledrónico.

Aclaramiento 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 denosumab. 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 un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG2) que se une con alta afinidad y especificidad a RANKL, impidiendo su unión al receptor RANK localizado en la membrana de los osteoclastos y sus precursores. De esta forma se evita la formación, función y supervivencia de los osteoclastos, y dificulta la resorción ósea. Denosumab está indicado en la prevención de EREs en adultos con metástasis óseas de tumores sólidos. Su eficacia y la seguridad frente a ácido zoledrónico se comparó en tres ensayos aleatorizados, doble ciego, en pacientes con afectación ósea por neoplasias avanzadas de mama, próstata resistente a la castración, otros tumores sólidos o mieloma múltiple, y sin tratamiento previo con bisfosfonatos por vía intravenosa. Denosumab demostró superioridad frente a AZ en retrasar el tiempo hasta la aparición del primer ERE y posteriores.^{11,12}

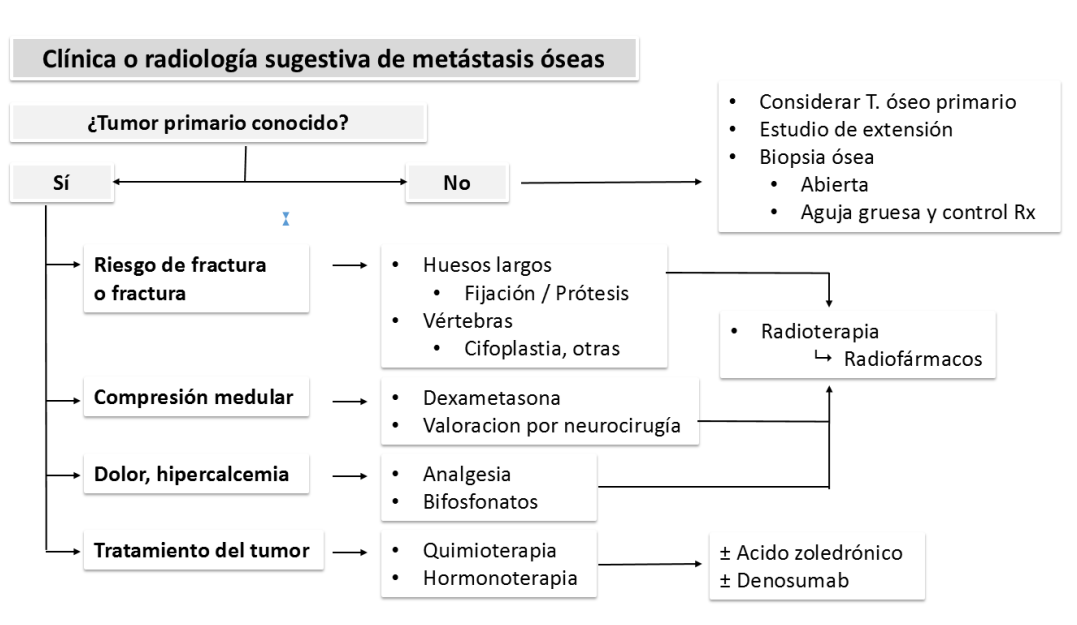
La dosis recomendada es 120 mg administrados en una única inyección por vía subcutánea cada 4 semanas, en el muslo, abdomen o la parte superior del brazo. No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal. La experiencia en pacientes sometidos a diálisis o con insuficiencia renal grave (Clcr < 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

Son fármacos que se unen con alta afinidad a los huesos, especialmente en las zona de mayor recambio óseo, como aquellas en las que se encuentran las metástasis, y emiten allí altas dosis locales de radiación beta. 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. Estos fármacos pueden inducir mielosupresión a veces prolongada, principalmente trombocitopenia, lo que dificultaría el uso posterior de otros tratamientos sistémicos activos potencialmente mielosupresores. Por ello, suelen indicarse con fines analgésicos en etapas finales de la enfermedad, en pacientes con localizaciones óseas múltiples y sintomáticas, o con progresiones recurrentes en lugares previamente tratados con radioterapia externa.

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.¹³

Figura 1. Abordaje multidisciplinar del paciente con metástasis óseas.



PERDIDA DE MASA ÓSEA POR EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO

Los andrógenos promueven el crecimiento óseo longitudinal, mientras que los estrógenos disminuyen la reabsorción ósea, son críticos para el mantenimiento de la masa ósea en mujeres, y los principales responsables de la regulación de la resorción ósea en varones.

Los varones con cáncer de próstata tratados con castración durante más de 5 años tienen mayor riesgo de fractura respecto a los no tratados, y este hecho se asocia con una menor supervivencia.^{14,15} En cáncer de próstata resistente a castración, abiraterona-prednisona, enzalutamida y cabazitaxel retrasan el tiempo hasta la aparición de eventos óseos frente a placebo, pero la asociación de abiraterona-prednisona y radium 223 aumenta el riesgo de fracturas y reduce la supervivencia.

En mujeres premenopáusicas, la quimioterapia adyuvante (QTA) reduce la densidad mineral ósea (DMO) por su efecto sobre las células de la granulosa y ovocitos, excepto si reciben suplementación con calcio y vitamina D. El mismo efecto se observa con análogos LHRH y ácido zoledrónico¹⁸, con tamoxifeno o inhibidores de aromatasa, pero no con tamoxifeno en postmenopáusicas.¹⁹

En pacientes tratados con maniobras hormonales que induzcan pérdida de masa ósea, se recomienda evitar el tabaco y el consumo excesivo de alcohol, y realizar una analítica con calcio, fosfato, vitamina D, PTH y aclaramiento de creatinina, y una densitometría basal y cada 1-2 años. El riesgo de fractura se puede evaluar junto otros factores pronósticos con la herramienta FRAX® disponible online. Si la puntuación T es ≥ 2 , se recomienda ejercicio, calcio y vitamina D. Si hay otros factores de riesgo asociados se debería añadir denosumab. La prueba se repetirá cada 2 años o anualmente si la T es < 1.0 .^{20,21}

Denosumab a dosis de 60 mg por vía subcutánea una vez cada 6 meses está indicado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en varones con riesgo elevado de fracturas, así como para el tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en pacientes con cáncer de próstata y riesgo elevado de fracturas, y con el tratamiento sistémico a largo plazo con glucocorticoides. En mujeres posmenopáusicas y varones con tratamiento supresor hormonal denosumab reduce significativamente el riesgo de fracturas vertebrales. Se recomienda administrar a los pacientes un suplemento diario oral de calcio de 500 -1500 mg y 400 -800 UI de vitamina D sobre todo si su concentración es < 30 ng/ml. Los productos antiácidos contienen 200 mg o más de carbonato de calcio. El citrato de calcio es más caro, pero se absorbe mejor con o sin comidas, y en pacientes con niveles bajos de ácido gástrico (común en personas mayores). El gluconato, lactato o fosfato de calcio no aportan ventajas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hipp JA1, Springfield DS, Hayes WC. Clin Orthop Relat Res. 1995; 312:120-35. Predicting pathologic fracture risk in the management of metastatic bone defects.
2. 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(3):e337-42
3. 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.
4. 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.
5. Harrington KD. Orthopaedic management of extremity and pelvic lesions. Clin Orthop Relat Res. Mar 1995;(312):136-47.
6. 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(4):356-66.
7. 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.
8. 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.
9. Callstrom MR, Dupuy DE, Solomon SB, et al. Percutaneous image-guided cryoablation of painful metastases involving bone: multicenter trial. Cancer 2013; 1;119(5):1033-41.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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(3):213-23.
14. Nguyen PL, Alibhai SMH, Basaria S, et al. Adverse effects of androgen deprivation therapy and strategies to mitigate them. Eur Urol 2015; 67:825-836.
15. Adler RA Osteoporosis in men: a review. Bone Res 2014; 2:14001.
16. Cameron DA, Douglas S, Brown et al. Bone mineral density loss during adjuvant chemotherapy in premenopausal women with early breast cancer: is it dependent on oestrogen deficiency? Breast Cancer Res Treat 2010; 123(3):805-814
17. Christensen C, Cronin-Fenton D, et al. Change in bone mineral density during adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. Support Care Cancer 2016; 24(10):4229-4236.
18. Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, et al. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSCG). Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSCG-12 bone-mineral density substudy. Lancet Oncol 2008; 9(9):840-849.
19. Handforth C, D'Oronzo S, Coleman R et al. Cancer Treatment and Bone Health. Calcified Tissue International 2018; 102:251-264.
20. Coleman R, Body JJ, Aapro M, Hadji P, Herrstedt J, On behalf of the ESMO guidelines Working Group (2014) Bone health in cancer patients: ESMO clinical practice guidelines. Ann Oncol 25(S3):iii124-i37.
21. EAU guidelines in Próstate Cancer: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>. Acceso en julio 2019.
22. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prolia-epar-product-information_es.pdf. Acceso julio 201

SÍNDROME DE COMPRESIÓN MEDULAR, METÁSTASIS CEREBRALES E HIPERTENSIÓN CEREBRAL

Antonio Viana Alonso.

Sección de Oncología Médica. Hospital Universitario de Guadalajara.

Patologías revisadas

- 1.- Metástasis cerebrales (MC).
- 2.- Síndrome de compresión medular (SCM).
- 3.- Carcinomatosis meníngea (CM).
- 4.- Hipertensión cerebral (HC).
- 5.- Otras complicaciones neurológicas metastásicas.

Premisas iniciales

1. La revisión se centrará en pacientes adultos con procesos neoplásicos de tumores sólidos.
2. Estas patologías tienen en común el papel clave del oncólogo en su evolución. Un inadecuado manejo en tiempo o en las medidas terapéuticas a realizar puede influir negativamente en la supervivencia (pronóstico vital) y/o en la calidad de vida del enfermo (y por ende de su familia).
El enfoque multidisciplinar, la realización de un plan terapéutico adecuado y de manera urgente puede cambiar de manera significativa la vida de nuestros enfermos evitando una pérdida no recuperable de las funciones neurológicas afectadas.
3. En estas situaciones clínicas el control de los síntomas y de los aspectos no directamente asistenciales son fundamentales. "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"¹.
Los pacientes deben evaluar las medidas terapéuticas que se le oferten no sólo a nivel de supervivencia sino con que calidad de vida. Hablamos de la toma de decisiones compartidas², de voluntades anticipadas y testamento vital y de las terapias limitadas en el tiempo³ para lograr una asistencia ética y humana que tenga en cuenta los deseos ("como quieren que se le atienda") y voluntades del paciente y deberán formar parte del árbol de decisiones.
4. Siempre hemos de tener en cuenta que el mejor control de síntomas se logra con el tratamiento del proceso tumoral.

Incidencia y prevalencia

La mayoría de las citas bibliográficas sobre incidencia y prevalencia no son recientes y no tienen en cuenta los nuevos avances terapéuticos que disponemos, el cambio que se ha provocado en la crono-biología de los tumores por su mayor supervivencia debido al mejor control de la enfermedad fuera del sistema nervioso central (con presentaciones atípicas o histologías infrecuentes) y las nuevas técnicas de imagen.

Las complicaciones neurológicas pueden ser el debut del proceso neoplásico del paciente (con primario conocido o no conocido o incluso como cáncer de origen desconocido), sincrónicas con la enfermedad extracerebral o a lo largo del seguimiento del paciente.

- Metástasis cerebrales (MC)⁴⁻⁵: Según los estudios entre un 9-17% se produce como complicación en los pacientes con cáncer, aunque otros autores suben la cifra 40% en las autopsias. Y esto mismo sucede con su origen: cáncer de pulmón (16-20%), melanoma (7%), cáncer de células renales (7-10%), mama (5%, probablemente infraestimado en el momento actual) y colorrectal (1-2%).
- Síndrome de compresión medular (SCM), entendido como afectación tumoral directa o metastásica o la inestabilidad vertebral provocado por el tumoral con compromiso medular: En base a las hospitalizaciones en Estados Unidos entre 1998-2006⁶, la incidencia es del 3,4% de los pacientes con cáncer (entre un 3-5% en las series revisadas) y las etiologías tumorales responsables son el cáncer de pulmón (25%), próstata (16%), mieloma múltiple (11%) y cáncer de mama (7%).

- Carcinomatosis meníngea (CM): La CM describe la diseminación de un cáncer sólido o hematológico o un tumor primario del SNC por la piamadre, espacio subaracnoideo, líquido cefalorraquídeo y aracnoides; nosotros nos centraremos en los tumores sólidos extracerebrales. Los diagnósticos de CM oscilan entre el 4-15% de los pacientes con cáncer y en las autopsias entre un 19-40%⁷. Además, del 30% al 40% de los pacientes tienen metástasis cerebrales parenquimatosas coexistentes y en un 10-15% puede ser el debut de un cáncer de origen desconocido⁸. El primario proviene en aproximadamente el 50% de la mama y entre un 27-30% el pulmón⁹.
- Hipertensión cerebral (HC): La presión intracraneal se mantiene en rango de normalidad cuando esta entre 10 y 15 mmHg en adultos, medida en decúbito, a nivel del foramen de Monro y se define la HC por presión intracraneal por encima de 20 mmHg mantenida durante al menos 20 minutos. Si nos referimos a las causas que provocan hipertensión intracraneal neoplásica debemos pensar en los tumores primarios del sistema nervioso cerebral, en los metastásicos y excepcionalmente en el síndrome de vena cava superior; por lo que la incidencia y prevalencia debemos relacionarlo con las metástasis cerebrales por su frecuencia.
- Otras complicaciones neurológicas¹⁰: Nos referimos a la afectación metastásica de los nervios craneales y del sistema nervios periférico; que a excepción de la afectación del plexo braquial o el plexo lumbosacro son como complicaciones neurológicas metastásicas menos frecuentes que las referidas previamente. Son de interés porque en algunos casos son el síntoma de presentación de una neoplasia o por problemas en el diagnóstico diferencial. Desconocemos su incidencia y/o prevalencia.

a) Nervios craneales: Infiltración tumoral directa (cáncer de cabeza y cuello) y CM; por ejemplo: cáncer de pulmón puede afectar el nervio laríngeo recurrente a nivel mediastínico; cánceres de cabeza y cuello (adenoide quístico y escamoso) pueden debutar por neuropatía de un nervio facial (glossofaríngeo); carcinoma nasofaríngeo a través de la afectación del seno esfenoidal y clivus puede causar clínica del nervio trigémico y/o diplopía (nervio motor ocular externo), etc. b) Polirradiculopatía: habitualmente en el contexto de una CM. c) Plexo braquial: a) Inferior (dolor hombro, irradiado a 4 y 5 dedo, pérdida de fuerza y alteraciones sensitivas en raíces C8 y D1, con o sin linfedema y con Horner en un 50%) por adenopatías axilares y b) superior, en relación con afectación epidural cervical. c) Plexo lumbosacro, con mayor frecuencia por extensión directa de un tumor vecino: colorrectal, cervix, sarcoma y mama. La plexopatía lumbosacra bilateral suele relacionarse con cáncer de mama, tumores en pelvis pueden provocar afectación aislada del nervio obturador, tumores rectales pueden invadir el plexo coccigeo, etc. d) Neuropatía periférica: la infiltración directa de nervios periféricos por tumores sólidos es infrecuente. El melanoma desmoplásico neurotrópico¹¹ suele ser una excepción por su diseminación a través de las ramas nerviosas periféricas.

Clínica

La detección de las complicaciones neurológicas habitualmente se basa en la clínica que provocan en el paciente oncológico, y el tratamiento debe incluir el control de estos síntomas como parte de los cuidados continuos.

- MC: Cada vez es más frecuente el diagnóstico en pacientes asintomáticos dentro del estudio de estadificación. En el caso de que existan síntomas estos dependerán de la localización (crisis convulsivas o déficits funcionales focales), tamaño y edema perilesional (por HC, cefalea, náuseas y vómitos), con menos frecuencia de hidrocefalia obstructiva, embolización de células tumorales o hemorragia intratumoral¹². La cefalea se produce en el 40-50% de los pacientes, los síntomas neurológicos focales en el 20-40%, las alteraciones cognitivas en el 30-40% (descartar encefalopatía hepática), las convulsiones en el 10-20% y el accidente cerebrovascular agudo entre 2-10%.
- SCM: Los mecanismos que participan en el SCM:
 1. invasión tumoral desde las estructuras óseas que conforman el canal vertebral o desde las masas paraespinales, sin inestabilidad de la columna.
 2. inestabilidad de la columna en el contexto de deformación/destrucción vertebral.
 3. lesiones intradurales e intramedulares. Sólo el 20% de las metástasis vertebrales provocarán SCM. Se distribuyen en la columna dorsal 59-78% de los casos, lumbar 16-33%, cervical 4-15%. Existe afectación de más de un nivel en el 10-38%.

La cronología de la clínica¹³ es fundamental para establecer la posible reversibilidad del proceso y de las posibilidades de recuperación funcional neurológica. Al menos 1/3 de los pacientes sobreviven más de 1 año (cifra infraestimada por los tratamientos multimodales que disponemos para el tratamiento de los enfermos con cáncer).

Resulta por ello fundamental reconocer los síntomas para iniciar de manera urgente las medidas terapéuticas que eviten la instauración de un déficit irreversible con la merma de calidad que supondrá para el enfermo.

El síntoma más temprano y frecuente es el dolor 88-96% de los pacientes, progresivo, con o sin irradiación que se exacerba con los movimientos y el Valsava que no mejora con el reposo en decúbito y si al incorporarse. Posteriormente, aparece la sintomatología motora, debilidad en las extremidades (inferiores) en un 76-86% más significativa en los músculos proximales, que progresa a paraplejía. Es importante valorar la fuerza utilizando como escala la MRC (Tabla 1) al inicio de la evaluación, en el seguimiento y en la respuesta al tratamiento.

Tabla 1. Escala de la función motora (British Medical Research Council, 1978).

0	Ausencia de contracción muscular
1	Contracciones musculares palpables o visibles
2	Movimiento activo sin gravedad
3	Movimiento activo contra gravedad
4-	Movimiento activo contra ligera resistencia
4	Movimiento activo contra moderada resistencia
4+	Movimiento activo contra resistencia intensa; no obstante, más débil que el miembro contralateral
5	Fuerza normal

Se seguiría de la sintomatología sensitiva que se produce en el 51-80%. En los casos infrecuentes que se presenta al inicio de la clínica se suele desarrollar conjuntamente con la debilidad. Los síntomas consisten en parestesias o hiposensibilidad en las extremidades inferiores desde distal a proximal, uni o bilateral, habitualmente asimétrica y con distribución metamérica.

La alteración del sistema nervioso autónomo se da entre el 40-64% y consisten en la pérdida de la función esfinteriana ("el no control de esfínteres") y la impotencia. En los casos en que se produce CM del cono medular podríamos tener sólo estos síntomas de manera aislada.

Menos frecuente como clínica tenemos el síndrome de Horner (afectación cervical paraespinal) y la ataxia propioceptiva (por afectación de las fibras espinotalámicas).

- CM: La clínica se presenta en días o semanas, suele ser multinivel y resulta excepción que sólo presente un solo síntoma. La clínica varía en función de la invasión leptomeníngea. Los más frecuentes^{14,15} son cefalea (39%), náuseas y vómitos (25%), debilidad en miembros inferiores (21%), clínica cerebelosa (17%), deterioro cognitivo (16%), diploplía (14%) y debilidad facial (13%).

- HC: Los mecanismos que provocan HC pueden ser debidos a efecto masa del propio tumor, edema cerebral peritumoral, sangrado intratumoral, obstrucción del líquido cefalorraquídeo e infiltración tumoral o trombosis venosa intracraneal¹⁴. Síntomas según frecuencia^{14,15}: cefalea (54%) opresiva, holocraneal, que se agrava con el decúbito y le puede despertar por la noche; náuseas y vómitos (40%) los clásicos en escopeta; signos focales neurológicos en función la localización del tumor cerebral (68%), crisis comiciales entre un 20-40%, puede producirse afectación del VI par craneal, papiledema, disminución del nivel de conciencia, efecto Cushing (hipertensión arterial, bradicardia, alteración respiratoria) y ritmo respiratorio normal o con patrón Cheyne-Stokes.

El cráneo del adulto es un contenedor inextensible tras el cierre de las suturas craneales; según la Ley de Moro-Kellie el volumen total se mantiene constante (volumen total= volumen cerebro + volumen sanguíneo + volumen de LCR. Un tumor en su crecimiento o el edema peritumoral hasta que supere la capacidad de compensación entre los distintos volúmenes no producirá HC.

La masa tumoral +/- el edema provocará HC y puede provocar desplazamiento del tejido cerebral de un compartimento a otro normalmente separado por membranas durales (hernias supratentoriales: hernia transtentorial o uncal y subfacial o cingular y las hernias infratentoriales: hernia amigdalina y diencefálica, todas con compromiso vital.

- Otras complicaciones neurológicas metastásicas: Lo referido en el epígrafe previo.

Los síntomas neurológicos pueden orientar sobre la localización del proceso tumoral tabla 2¹⁴.

Tabla 2. Signos focales neurológicos en función de la localización tumoral cerebral.

Lóbulo frontal	Cambios en el comportamiento (variando entre el psiquismo aplanado y la moria frontal). Pérdida de control de esfínteres. Pérdida de fuerza en extremidades.
Lóbulo parietal	Pérdida de discriminación de formas y sensibilidad. En hemisferio dominante pérdida de reconocimiento derecha-izquierda, agrafia, alexia, acalculia (síndrome de Gerstmann).
Lóbulo temporal	Trastorno de memoria. En el hemisferio dominante trastorno del lenguaje (disfasia sensorial, motora y mixta).
Lóbulo occipital	Trastornos visuales (hemianopsia, discromatopsia, ceguera cortical, agnosia visual).
Cerebelo	Ataxia. Dismetría. Disdiadococinesia. Nistagmus.
Tronco cerebral	Alteración pares craneales. Trastornos sensitivos y motores. Disminución de nivel de conciencia.

Factores pronósticos y tratamientos:

El tratamiento de los pacientes debe ser individualizado y multimodal teniendo en cuenta el plan terapéutico establecido en el comité de tumores y los deseos del paciente tras una adecuada información. Dadas las características de estas enfermedades resulta prioritario establecer el pronóstico de manera individualizada de cada enfermo para que las medidas terapéuticas sean acordes a los previsibles resultados y proporcionadas en agresividad.

Las medidas de estos procesos tendrán un enfoque radioterápico, quirúrgico o de tratamiento sistémico, sin olvidarnos de que existe un grupo de pacientes que por su pronóstico y situación clínica hará aconsejable un tratamiento paliativo exclusivamente. No podemos olvidarnos que no disponemos de bibliografía actualizado al contexto y arsenal terapéutico disponible, y que muchos de estos scores pronósticos han sido realizados en el contexto de la administración de radioterapia como opción terapéutica.

Disponemos de una versión sobre tumores del sistema nervioso central primario y metastásicos en NCCN National Comprehensive Cancer Network¹⁶ como guía de referencia que puede ser una ayuda en la toma de decisiones.

- MC: Como factores pronósticos tenemos:

a) Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)^{17,18}; Tabla 3, los pacientes que tiene una clase I tienen una supervivencia de 7,1 meses de media, clase II 4,2 meses y clase III 2,3 meses.

Clase I	Karnofsky $\geq 70\%$ Edad < 65 años Enfermedad primaria controlada No metástasis extracraneales
Clase III	Karnofsky < 70%
Clase II	El resto

b) El Diagnosis-specific graded prognostic assessment (DS-GPA)^{19,20} que establece un modelo con distintos factores y patologías con MC:

- Cáncer de pulmón: edad, Karnofsky, presencia de metástasis extracraneales y número de metástasis cerebrales.
- Melanoma: Karnofsky y número de metástasis cerebrales.
- Carcinoma de células renales: Karnofsky, número de metástasis cerebrales, metástasis extracraneales y hemoglobina.
- Cáncer de mama: Karnofsky, subtipo histológico (Receptores hormonales, HER2) y la edad.
- Cánceres gastrointestinales: Karnofsky.

También va a influir en la toma de decisiones si el paciente presenta una masa cerebral única o múltiple (número); según su tamaño y localización; el efecto masa que presente, los síntomas que provoque, las preferencias del paciente y la certeza que tengamos en el diagnóstico existen trabajos que muestran una ventaja a la cirugía seguida de radiocirugía^{12,21}.

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 cirugía seguida de la radioterapia estaría indicada en aquellos pacientes que permitan un abordaje más agresivo (metástasis única) aconsejándose la esteotática por sus menores toxicidades neurológicas.

- Radiocirugía, radioterapia esteroatática, 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.
- 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).

- SCM: Hemos de partir de la idea que existen unas indicaciones de cirugía (tabla 4) y unas contraindicaciones relativas (tabla 5)^{13,22}, que aunque no están estandarizadas se suele utilizar en la práctica habitual.

Tabla 4. Indicaciones de cirugía en la metástasis vertebrales y compresión medular

Tumor primario desconocido (por las pruebas de imagen y analítica razonables) y sin posibilidad de su diagnóstico por otro procedimiento u en otras localizaciones Se prefieren técnica poco agresivas como la punción guiada TAC o la vertebroplastía
Inestabilidad vertebral
Déficit neurológico secundario a la deformidad o inestabilidad vertebral (colapso de la vértebra, retropulsión del muro posteiro)
Tumores radorresistentes (carcinoma renal, melanoma) o progresión clínica durante la radioterapia
Recurrencia de los síntomas tras haber recibido dosis máximas de radioterapia
Rápido deterioro neurológico

Tabla 5. Contraindicaciones relativas a la cirugía de las metástasis cerebrales y compresión medular

Tumores radiosensibles (mieloma y linfoma) sin radioterapia previa
Parálisis completa de más de 8 h de duración, o imposibilidad para caminar durante más de 24 h En estos casos la cirugía no logra la recuperación funcional y las indicaciones son paliativas para control de síntomas
Supervivencia estimada inferior a 3-4 meses
Lesiones en múltiples niveles
Pacientes con contraindicaciones para la anestesia general

Podemos tener una aproximación pronostica de nuestro pacientes utilizando la escala Dutch Bone Metastasis Study²³, dividida en tres grupos, A, B y C, con unas supervivencias estimadas de 3, 9 y 18,7 meses, respectivamente (tabla 6).

Tabla 6. Escala pronóstica (supervivencia) Dutch Bone Metastasis Study

		Puntos
Karnofsky	80-100	2
	50-70	1
	20-40	0
Tumor primario	Mama	3
	Próstata	2
	Pulmón	1
	Otros	0
Metástasis viscerales	No	1
	Sí	0
Total de puntos	Grupo A	0-3
	Grupo B	4-5
	Grupo C	6

- CM: No disponemos de estudios que indiquen un grupo de pacientes con buen pronóstico, si parece razonable tener en cuenta la edad, la sensibilidad a la quimioterapia intratecal del proceso tumoral y el Karnofsky. Es lógico pensar que áreas pequeñas de CM se pueden radiar con finalidad paliativa y que en cáncer de mama que se dispone de mayor experiencia se utilicen reservorio Ommaya para la administración de quimioterapia intratecal con resultados limitados.
- HC: Los factores pronósticos van a asociados a la causa que provoca dicho aumento de presión endocraneal (MC, etc.).
- Otras complicaciones neurológicas metastásicas. En general el pronóstico estará condicionado al tumor primario, extensión, líneas de quimioterapia recibidas, etc.

Control de síntomas / cuidados continuos

Como hemos comentado previamente, el control de los síntomas es uno de los pilares del tratamiento de estos pacientes.

- **Dolor:** El control del dolor basal e irruptivo resulta prioritario en estos enfermos. Recordemos que disponemos de varios tipos de mórficos para su utilización:

1. Long acting opioids (LAO): liberación controlada (vo o transdérmica) 12-24-72-96 horas.
2. Short acting opioids (SAO): liberación normal o rápida (VO) 4-6 horas.(30-40 min)
3. Rapid Onset opioids (ROO): liberación inmediata (vía transmucosa: oral o nasal) 1-2 horas (3-15 min)

- Edema vasogénico:

Recientemente, en un trabajo sobre el papel de los corticoides en los pacientes con MC²⁴ se han establecido las siguientes recomendaciones:

1. No existe evidencia para el tratamiento en pacientes con metástasis asintomáticas sin efecto masa.
2. En pacientes con síntomas leves relacionados con efecto de masa si estarían indicados (con un grado de recomendación 3).

A dosis de 4-8 mg/diarios.

3. En pacientes con síntomas moderados a severos relacionados con el efecto masa, se recomiendan con un nivel 3 dosis de 16 mg o más altas de dexametasona.
4. Nivel 3: El mejor corticoesteroide la dexametasona.
5. Nivel 3: Los corticoides deben reducirse lentamente durante un período de tiempo de 2 semanas o más, en función de los síntomas.

- 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 Levitaracetam 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, prótesis, 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. Los cuidados paliativos y el asociacionismo (poner al paciente en contacto con grupos y asociaciones -AECC- que puedan ayudarle). No debemos olvidarnos de realizar siempre una medicina mínimamente irruptiva, el paciente no está para exclusivamente recibir el tratamiento sino para disfrutar de su vida y de su familia.

Figura 1.- Algoritmo de tratamiento de los pacientes con metástasis cerebrales

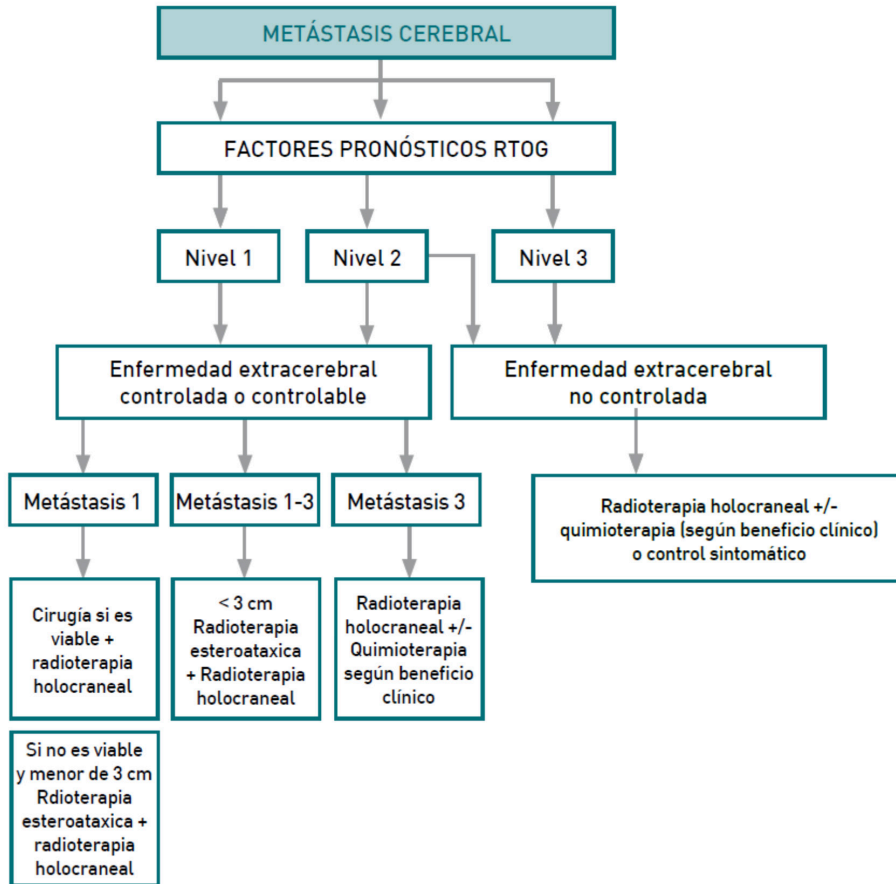
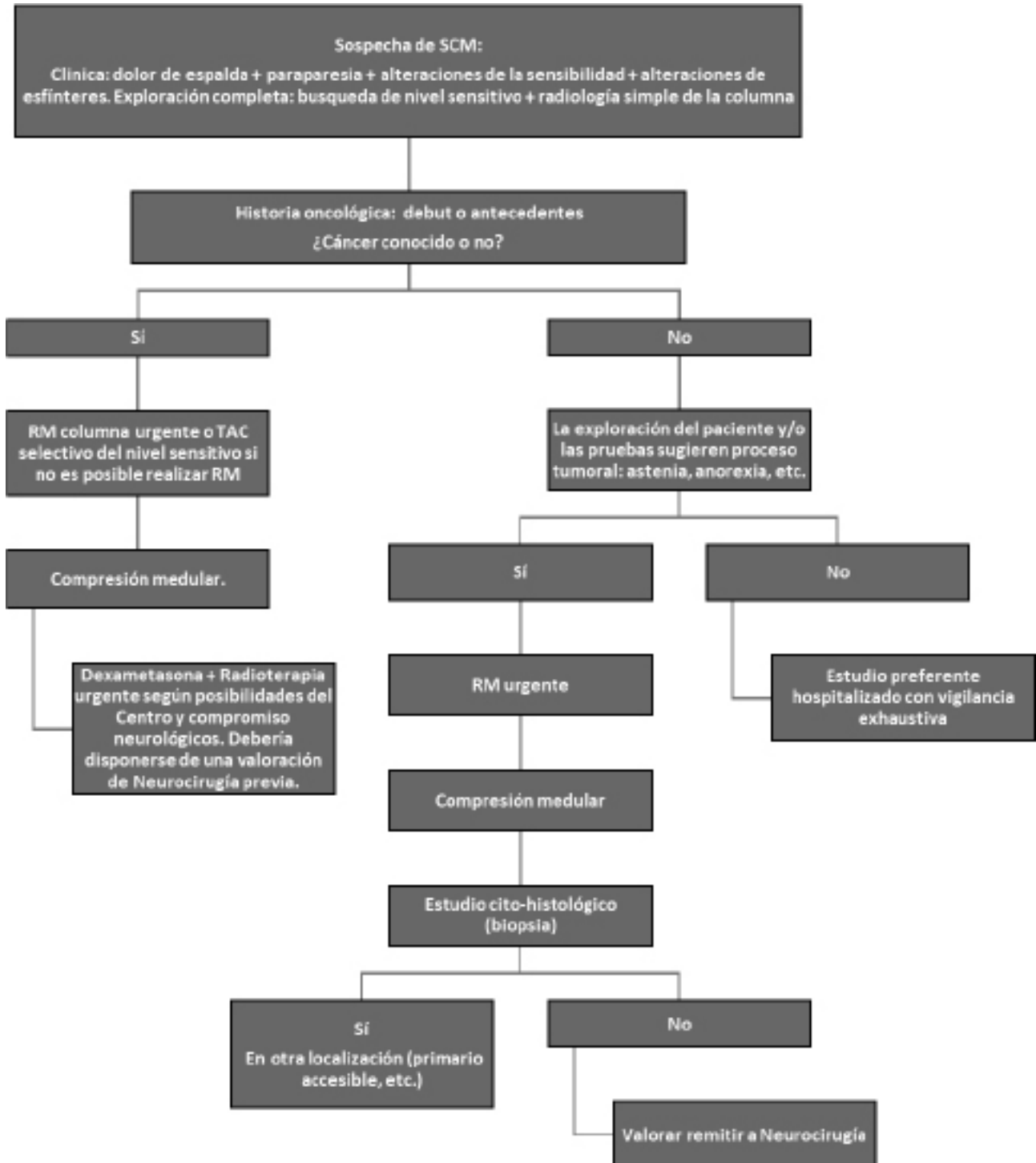
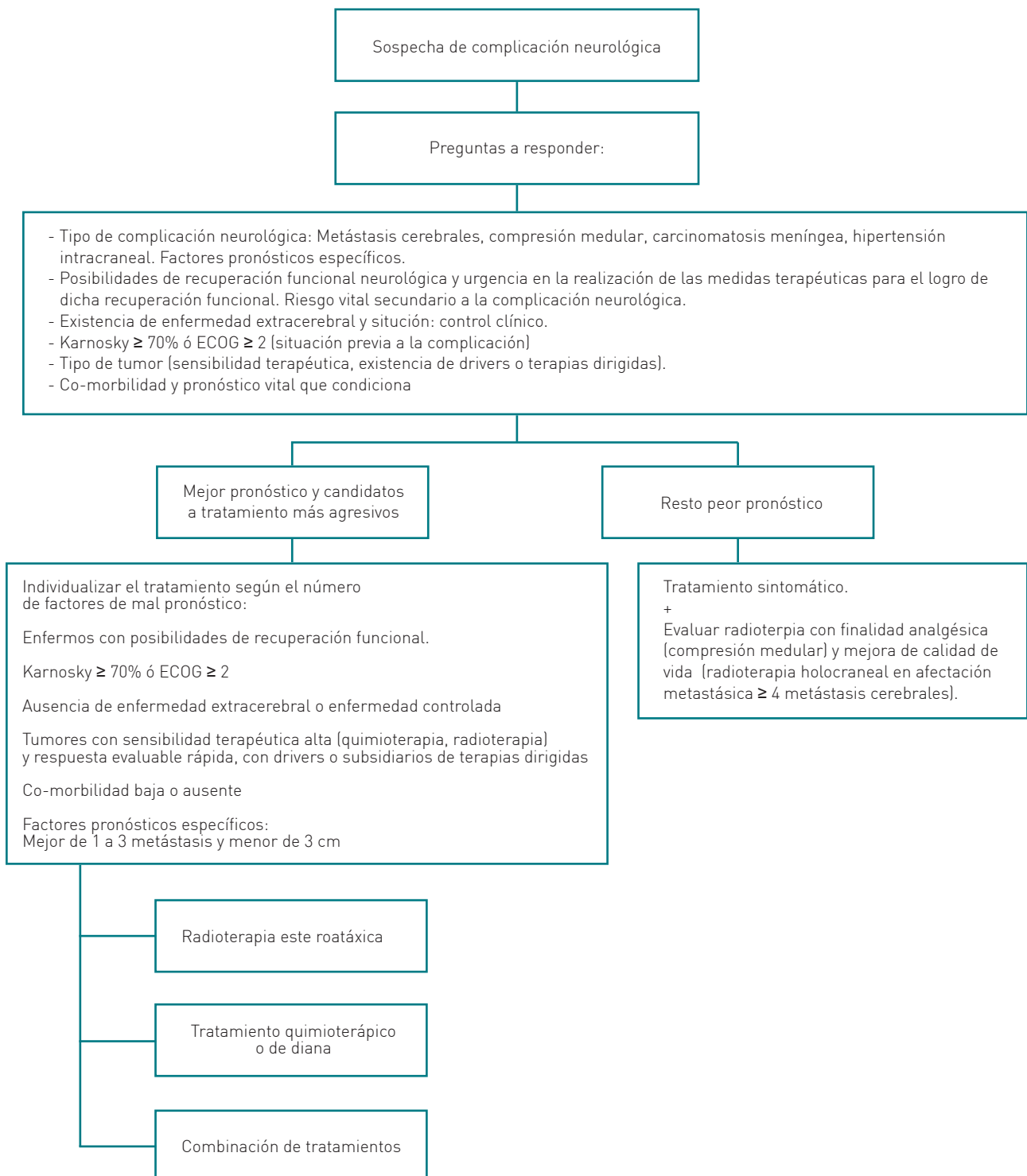


Figura 2.- Algoritmo de manejo del SCM



Problemas del algoritmo en todos nuestros Centros, independientemente de nuestros recursos asistenciales debería existir un algoritmo para responder al enfermo con sospecha de SCM y este algoritmo debe especificar qué hacer con el paciente en cada momento, tener por escrito quién es el responsable de cada actividad y si debe ser trasladado a otro Centro de referencia los criterios de traslado pactados con las unidades de referencia (Neurocirugía, Radioterapia, etc.). La urgencia es prioritaria en la preservación funcional y en la calidad de vida de los pacientes.

Figua 3. Algoritmo general



Bibliografía

1. Sección de Cuidados Continuos. Sociedad Española de Oncología Médica. 2ª Edición Manual SEOM de Cuidados Continuos. 2ª ed. Sociedad Española de Oncología Médica [SEOM]. c2014. Chapter, Los cuidados continuos. Terapia de soporte y cuidados paliativos. p.18-29.
2. Perestelo-Pérez L, Pérez-Ramos J, Rivero-Santana A, González-Lorenzo M. Toma de decisiones compartidas en Oncología. *Psicooncología* 2010; 7 (2-3): 233-241.
3. Quill TE, Holloway R. Time-Limited Trials Near the End of Life. *JAMA*. 2011;306(13):1483-1484. doi:10.1001/jama.2011.1413
4. Nayak, L., Lee, E.Q. & Wen, P.Y. *Curr Oncol Rep* [2012] 14: 48. <https://doi.org/10.1007/s11912-011-0203-y>
5. Stelzer KJ. Epidemiology and prognosis of brain metastases. *Surg Neurol Int*. 2013; 4(Suppl 4):S192-202. doi: 10.4103/2152-7806.111296
6. Mak KS, Lee LK, Mak RH, 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.
7. Bruna, Jordi & Simó, Marta & Velasco Fargas, Roser. Leptomeningeal Metastases. Current treatment options in neurology 2012; 14. 402-15. 10.1007/s11940-012-0182-9.
8. Gleissner B, Chamberlain MC. Neoplastic meningitis. *Lancet Neurol*. 2006;5:443-52.
9. Silvani A, Caroli M, Gaviani P, et al. Meningitis neoplásica por tumores sólidos: un estudio clínico prospectivo en lombardia y una revisión de la literatura sobre enfoques terapéuticos. *J Drug Deliv* . 2013; 2013: 147325. Doi: 10.1155 / 2013/147325
10. Wen P, Schiff D. Neurologic complications of solid tumors. *Neurol Clin* 2003; 21:107-140 viii. *Neurologic clinics*. 21. 107-40, viii. 10.1016/S0733-8619(02)00029-4
11. Tsao H, Sober AJ, Barnhill R. Desmoplastic neurotropic melanoma. *Seminars in cutaneous medicine and surgery* 1997; 16. 131-6. 10.1016/S1085-5629(97)80007-7
12. Navarro-Olvera JL, Ariñez-Barahona E, Esqueda-Liquidano MA, Muñoz-Cobos A. Brain metastases: Literature review. *Rev Med Hosp Gen Méx*. 2017;80(1):60-66. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hgmx.2016.04.006>
13. Vilar-González S, Pérez-Rozos A, Torres-Campa JM, Mateos V. Compresión medular: aproximación multidisciplinar a una auténtica urgencia neurooncológica. *Rev Neurol* 2013; 56 (1): 43-52.
14. Vázquez A, Portillo P, Zazpe I, Muñoz B. Tratamiento de la hipertensión intracraneal de origen tumoral maligno. *An. Sist. Sanit. Navar*. 2004; 27 (Supl. 3): 163-170.
15. Forsyth PA, Posner JB. Headaches in patients with brain tumors: a study of 111 patients. *Neurology* 1993; 43: 1678-1683.
16. National Comprehensive Cancer Network. Central Nervous System Cancers (Version 1.2019). https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf. Accessed May 30, 2019.
17. Gaspar L, Scott C, Rotman M, 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.
18. 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.
19. Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, et al. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77:655.
20. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2012; 30:419.
21. Marín A, Renner A, Itriago L, Álvarez M. Metástasis cerebrales: una mirada biológica y clínica. *Rev Med Clin. Condes* - 2017; 28(3) 437-449.
22. George R, Jeba J, Ramkumar G, et al. Interventions for the treatment of metastatic extradural spinal cord compression in adults. *Cochrane database of systematic reviews* 2008 [Online]. 9. CD006716. 10.1002/14651858.CD006716.pub2
23. Van der Linden YM, Dijkstra SP, Vonk EJ, Marijnen CA, Leer JWH. Prediction of survival in patients with metastases in the spinal column: results based on a randomized trial of radiotherapy. *Cancer* 2005; 103: 320-8.
24. Ryken TC; McDermott M; Robinson PD; et al. The role of steroids in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*. 2010; 96(1):103-14 (ISSN: 1573-7373)

DERRAMES NEOPLASICOS PLEURAL, PERICÁRDICO Y ASCITIS NEOPLASICA

Patricia Cordeiro.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario A Coruña.

M^a Gorety Pazos.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario A Coruña.

F. J. Barón.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario A Coruña.

Una **serosa** es una membrana epitelial compuesta por una fina capa de células epiteliales y otra de tejido conjuntivo. Su origen embrionario común es la Cavidad celómica y por eso comparten estructura y función. Tapizan las cavidades corporales y recubren los órganos que se encuentran en ellas, produciendo un fluido acuoso que reduce la fricción y lubrica.

La serosa que cubre una cavidad anatómica se denomina serosa parietal (adherida) mientras que la serosa que tapiza los órganos de dicha cavidad se denomina serosa visceral (libre).

Las serosas están distribuidas en muchas localizaciones como por ejemplo las articulaciones (serosa sinovial) pero algunas reciben un nombre específico, debido a la importancia de su función. Dos de ellas están en la cavidad torácica (**pleura** rodeando a los pulmones y limitando el mediastino y **pericardio** que rodea el corazón y también limita el mediastino) y el **peritoneo** que tapiza la cavidad abdominal rodeando gran parte de órganos digestivos.

La cantidad de líquido es variable (por ejemplo, en pleura de 5 a 15 ml). Los espacios serosos tienen una presión ligeramente negativa (entre -3 a -5 cm H₂O) existiendo un circuito de síntesis-absorción del líquido lubricante y células con un ritmo de 0,5 ml/h. en el que las estructuras vasculares y linfáticas, especialmente la serosa parietal, tiene un papel clave.

Las situaciones patológicas de estas tres serosas debidas a procesos infecciosos, traumáticos, metabólicos y neoplásicos pueden presentarse a veces de modo simultaneo en el paciente con cáncer y su conocimiento y adecuado diagnostico diferencial permiten prestar una buena asistencia al paciente y favorecer una investigación de calidad.

Hablamos de Derrame Seroso Neoplásico (DSN) en general y de Derrame pleural neoplásico (DPN), Derrame pericárdico neoplásico (DPeN) y ascitis neoplásica (AsN) en particular. Evitamos el uso de Derrame Maligno que estigmatiza al paciente.

FISIOPATOLOGIA DE LOS DSN

La obstrucción linfática serosa de células tumorales junto a factores de crecimiento y moléculas proactivas vasculares inmunomediadas explica los derrames neoplásicos.

DIAGNOSTICO DE LOS DSN

Como en cualquier situación clínica la anamnesis adecuada, la buena exploración clínica y el uso juicioso de las pruebas diagnósticas es la base de una medicina clínica de calidad.

1-Anamnesis: el paciente con derrames y ascitis neoplásica puede presentar dos grandes tipos de semiología: la general (síndrome general-constitucional y manifestaciones emocionales) y la local (específica de la localización del derrame seroso: torácico o abdominal por ejemplo disnea, alteraciones del ritmo intestinal etc.)

2-Explorcion: Las maniobras exploratorias clásicas de la propedéutica clínica en la exploración de los derrames torácicos y abdominales siguen siendo útiles y orientativos en los diagnósticos diferenciales y en la selección de pruebas de imagen evitando pruebas innecesarias.

3-Diferencia ente exudado, trasudado, líquido hemático y quiloso. El análisis visual y bioquímico de los derrames serosos ayuda a establecer correctamente los diagnósticos diferenciales.

4-Citología. Es confirmatoria de la naturaleza neoplásica. La rentabilidad diagnóstica de la citología ronda el 70% a 90% según localización. Si el derrame supone el debut de la enfermedad la histología es fundamental para obtener fenotipo molecular y elegir la terapia adecuada. Si el derrame neoplásico es evolutivo en etapas avanzadas puede bastar la bioquímica y citología.

5-Pruebas de Imagen: Se solicitan la radiología simple, Ecografía y Tac o RMN de Tórax o abdomen dependiendo del tipo de derrame Seroso y de la situación clínica.

PRONOSTICO DE LOS DSN

Excepto en neoplasias germinales, hematológicas, cáncer de mama y de ovario las supervivencias varían entre los 3 y 12 meses. Por ello el pronóstico de supervivencia orienta la actitud terapéutica.

ORIENTACION TERAPEUTICA DE LOS DSN

Excepto en neoplasias linfoides, germinales y de ovario, los derrames serosos suelen indicar situación de incurabilidad y en muchas ocasiones mal pronóstico.

El tratamiento del DSN se basa en la valoración global del paciente: estado general, síntomas prioritarios, comorbilidades, expectativa de supervivencia, eficacia de fármacos antineoplásicos, deseos y valores del paciente.

Proponemos un abordaje diagnóstico-terapéutico jerarquizado y ordenado en base a dos principios (oportunidad y proporcionalidad) sintetizado en el algoritmo 2 del final del capítulo.

DERRAME PLEURAL NEOPLASICO: ASPECTOS ESPECIFICOS

El 15% de los pacientes con neoplasia desarrollaran un DPN en el curso de su enfermedad¹. El 30% son broncogénicos, seguidos de cáncer de mama, linfoma y, mesotelioma pleural y otros².

El Pulmón atrapado (PA) o pulmón no expansible suele generar DPN recidivante por falta de expansión debido a una capa de fibrina en la pleura visceral en una primera fase reversible.

PROCESO DIAGNOSTICO

1-Análisis del L.P por toracocentesis (aspecto macroscópico, bioquímica y microbiológico)

2-Toracocentesis evacuadora con Ecografía y manometría pleural confirma o descarta el PA por cifras de presión-volumen características.

PRONOSTICO

Herfner⁴ en 417 casos comunica una supervivencia mediana de 4 meses.

La escala de pronóstico LENT⁵, que incluye la medición del LDH pleural, el estado funcional, la relación neutrófilos/linfocitos sérica y la estirpe tumoral, tiene un valor de AUC de 0,77-0,85 para predecir la mortalidad de 1 a 6 meses en el análisis ROC. En la tabla 1 se resume el score.

Tabla 1-score pronostico LENT

	Variable	valor	score	Grupo de riesgo de muerte	score	Supervivencia en días
L	LDH. cifra en L.P ...en U./L	<1500 >1500	0 1	Bajo	0-1	317
E	ECOG Performance Status	0 1 2 3-4	0 1 2 3			
N	Ratio Neutrófilos/Lfcos. en plasma	<9 >9	0 1	Moderado	2-4	130
T	Tipo de Tumor	-Mesotelioma / N. Hematologicas -Renal, Mama y Ginecológico -Pulmón y otros	0 1 2	Alto	5-7	44

TRATAMIENTO

Las sociedades europeas de Patología Respiratoria y Cirugía Torácica y las Americanas de Torácica, Cirugía Torácica y Radiología Torácica publican a finales del 2018 sus guías clínicas. Las europeas eligen 6 preguntas y las americanas 7 respecto al manejo óptimo del DPN.

Realizamos una síntesis de las dos guías en estos apartados:

Principios generales

- Pronostico de supervivencia (Sociedades europeas). Recomienda el score LENT.
- ¿Se debe usar la Ecografía Pleural para guiar las intervenciones del DPN? Si, para cualquier maniobra diagnóstico-terapéutica dependiendo de disponibilidad y experiencia (sociedades americanas).

Situaciones clínicas específicas (Tabla 2)

Tabla 2-Tratamiento del DP en situaciones específicas

PREGUNTA	SOCIEDAD / RECOMENDACION
1- En pacientes con DPN asintomático ¿se debe realizar Drenaje pleural?	Americanas El riesgo de Neumotorax y otras complicaciones en paciente asintomático frente al teórico beneficio de intervención precoz no recomienda su uso.
2- En pacientes con DPN sintomático ¿se debe realizar drenaje de alto volumen y Manometría pleural?	Americanas y europeas Recomendado para excluir Pulmón Atrapado que contraindica pleurodesis. Se recomienda drenaje de alto volumen para alivio de sintomatología relacionada con el derrame
3-En pacientes con DPN sintomático con pulmón expandible sin terapia previa ¿se debe plantear una primera línea de Intervención Pleural definitiva con Catéter Pleural Permanente o pleurodesis química para tratamiento de la disnea?	Americanas y europeas Cuando los síntomas prioritarios se atribuyen al derrame se recomienda una primera Intervención Pleural definitiva con Catéter Pleural Permanente o pleurodesis química
4-En pacientes con DPN sintomático tras pleurodesis con talco ¿se debe utilizar aerosol con toracosopia?	Americanas y europeas Cuando confirma pulmón expandible si se recomienda
5-En pacientes con DPN sintomático con pulmón atrapado o en fracaso a pleurodesis o loculado ¿se debe utilizar Catéter Pleural Permanente o pleurodesis química?	Americanas y europeas Se recomienda Catéter Pleural Permanente tipo Pleurex
6- ¿En pacientes con infección de catéter Pleural Permanente? (celulitis, infección del túnel, o infección pleural se debe utilizar solo la terapia médica o se debe retirar el catéter?	Americanas Solo antibioterapia y reservar retirada si no mejora proceso con terapia médica adecuada

*No debemos olvidar que la morfina de acción rápida es el fármaco principal en el tratamiento sintomático de la disnea por DPN

DERRAME PERICARDICO NEOPLASICO: ASPECTOS DIFERENCIALES

PREVALENCIA

Cualquier tumor puede metastatizar en el pericardio dando lugar a un DPeN, con una prevalencia entre 15% -30%. en autopsias de pacientes con cáncer. Los más habituales son el cáncer de pulmón avanzado y el cáncer de mama (30%-25% de pacientes respectivamente)⁸.

DIAGNOSTICO

Los síntomas clásicos son dolor torácico, disnea progresiva, y ortopnea. La compresión de las estructuras anatómicas adyacentes podría causar náusea, disfagia, ronquera e hipo. Más inespecíficos son la tos, palpitaciones, fatiga, ansiedad y confusión por bajo gasto.

La presencia de pulso paradójico, (descenso ≥ 10 mmHg en la presión arterial sistólica durante la inspiración) es un signo infrecuente pero indicativo de taponamiento. La triada de Beck (hipotensión, tonos apagados e ingurgitación yugular) del taponamiento agudo es infrecuente en pacientes con cáncer pues el acúmulo es lento. El roce pericárdico indicaría pericarditis asociada.

Radiografía de tórax: silueta cardíaca agrandada o corazón en cantimplora y campos pulmonares claros.

Electrocardiograma: normal o con anomalías inespecíficas de ST y la onda T. Ocasionalmente con complejos QRS de bajo voltaje o trazado eléctrico con alternancia del QRS (cambios en la morfología del complejo a latidos alternos) indicativos de taponamiento cardíaco.

Técnicas de imagen específicas: Ecocardiograma, TAC RMN

Ecocardiograma: técnica estándar de diagnóstico que permite además la determinación semicuantitativa del derrame, localización y los efectos hemodinámicos. Es adecuada para el seguimiento evolutivo.

El TAC y la RMN proporcionan amplitud y precisión en la morfología del DePN.

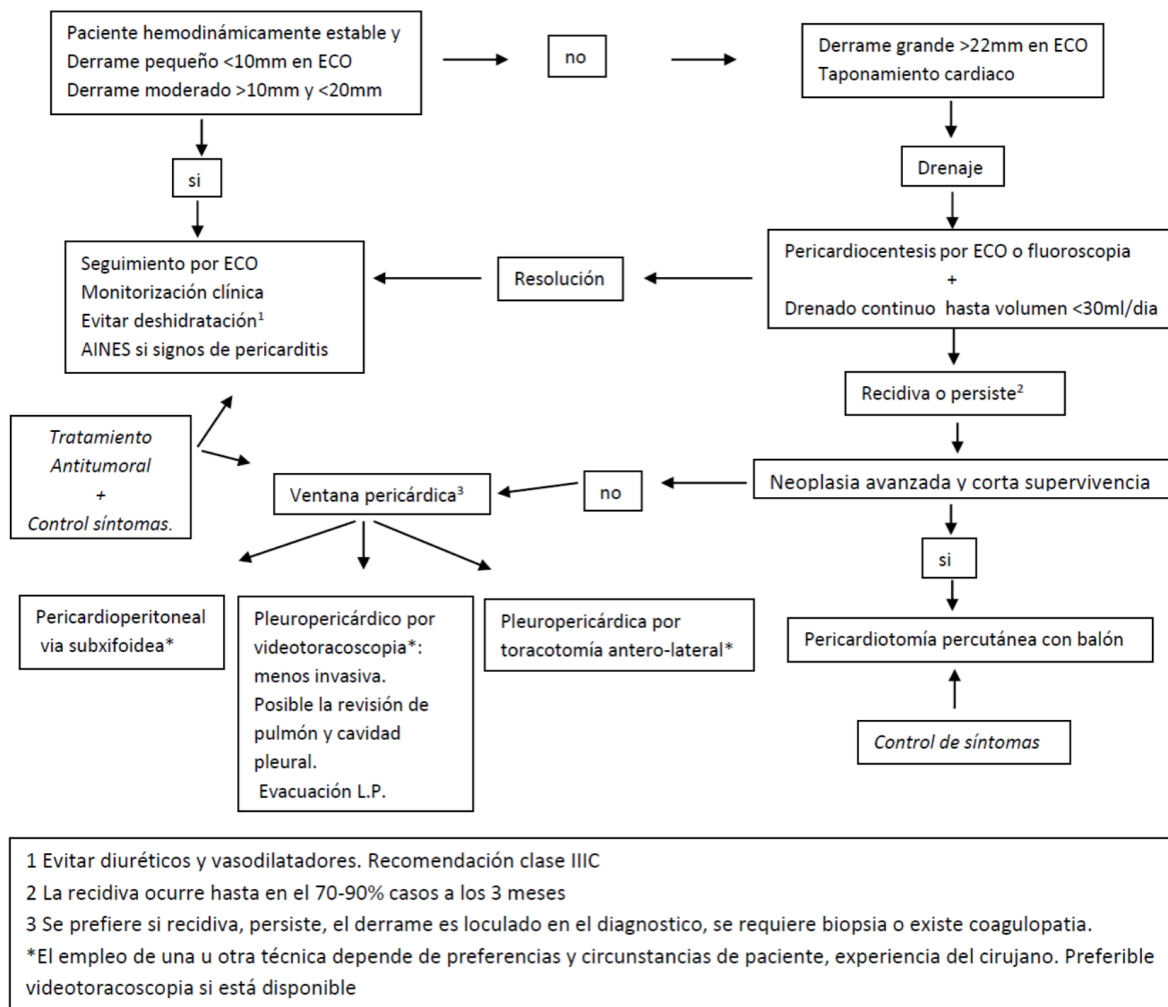
La pericardiocentesis con citología del líquido pericárdico y la biopsia pericárdica son determinantes para la identificación de células malignas ya que en 2/3 de pacientes la causa era no tumoral. También se recomienda obtener cultivo, tinción gran, recuento celular y bioquímica según la sospecha.

Debemos hacer un diagnóstico diferencial con derrame pericárdico secundario a radioterapia (10%) y exposición a fármacos, (1% hasta un 15% según estudios) como la ciclofosfamida, gemcitabina, doxorubicina, entre otros. A tener en cuenta la posible pericarditis por infección en pacientes cáncer inmunocomprometidos.

TRATAMIENTO

Se resume y esquematiza en el algoritmo 1

ALGORITMO 1- MANEJO DEL DePN



ASCITIS NEOPLÁSICA: ASPECTOS ESPECIFICOS

ASCITIS (A) es el acúmulo de líquido en la cavidad peritoneal secundario a diversas patologías, siendo la más frecuente la cirrosis (80%). Diferenciamos:

- Ascitis neoplásica (AN): acúmulo de líquido ascítico (LA) de etiología tumoral. Representa menos del 10% de los casos del total de A.
- Ascitis Neoplásica Refractaria (ANR): se define arbitrariamente como aquella en la que se requieren drenajes frecuentes, 2 de ellos en las últimas 6 semanas⁹, o 4 paracentesis a lo largo de 4 semanas¹⁰.
- Carcinomatosis peritoneal (CP): diseminación tumoral sobre la serosa peritoneal. Mayoritariamente es secundaria a tumores gastrointestinales o ginecológicos, siendo menos frecuente la enfermedad primaria peritoneal¹¹.

ETIOPATOGENIA

Existen distintos mecanismos fisiopatológicos que conducen a la A, si bien es frecuente que concurren varios en la misma enfermedad: Hipertensión portal Hipoalbuminemia, bloqueo los canales de drenaje linfático y/o aumenta la permeabilidad vascular, principalmente en CP, peritonitis infecciosa...

DIAGNÓSTICO¹²

Como en todos los Derrames Serosos se realizará Anamnesis, Exploración Física, análisis Bioquímico del LA y citología de este por paracentesis (aspecto macroscópico y bioquímica y microbiológico si se considera oportuno) para establecer diagnóstico diferencial. El signo de la oleada ascítica es clásico y se puede acompañar de otros signos exploratorios.

TRATAMIENTO DE LA AN

El manejo de la ascitis dependerá de su fisiopatología y del estado de salud global del paciente y del pronóstico.

El tratamiento más habitual de la ascitis son los fármacos diuréticos, pero no son válidos para todas las etiologías. Los casos refractarios o con escasa respuesta son candidatos a drenaje del LA a través de múltiples técnicas como son la paracentesis clásica o la colocación de drenajes permanentes.

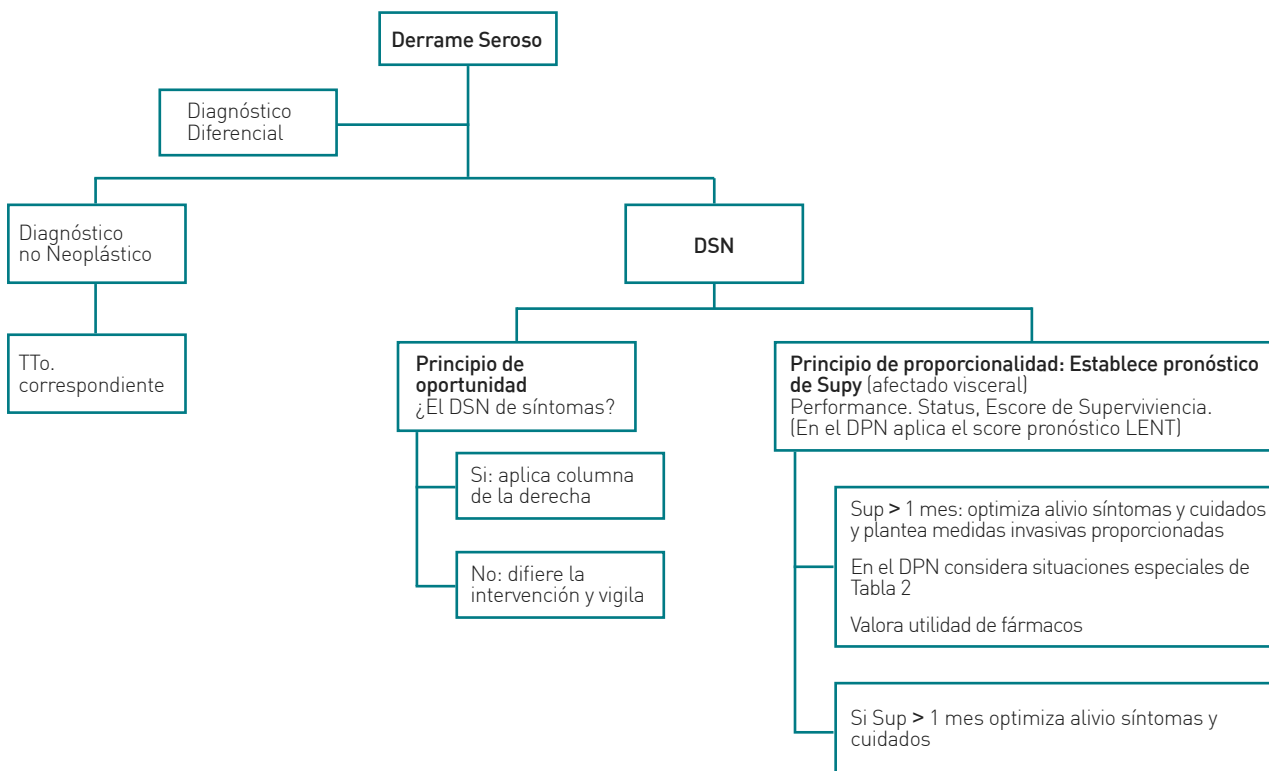
- Tratamiento farmacológico: Diuréticos: El uso de diuréticos debe restringirse a casos que por su fisiopatología se puedan beneficiar y con monitorización del paciente para evitar deshidratación excesiva. Son una alternativa eficaz si existe hipertensión portal, pero no son válidos si la etiología exclusiva de A es la CP.

- Tratamiento no farmacológico:

* Paracentesis evacuadora: opción terapéutica temporal de elección en cuadros aislados¹³.

* Catéteres permanentes y semipermanentes: son una opción mínimamente invasiva y suelen realizarse con guía fluoroscópica o ultrasonográfica en casos seleccionados¹⁴.

ALGORITMO 2- ALGORITMO GENERAL DEL ABORDAJE DE LOS DERRAMES SEROSOS NEOPLÁSICOS (DSN)



SÍNDROME DE VENA CAVA SUPERIOR

David Cumplido Burón.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Vinalopó. Elche.

Aranzazu González Vicente.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Vinalopó. Elche.

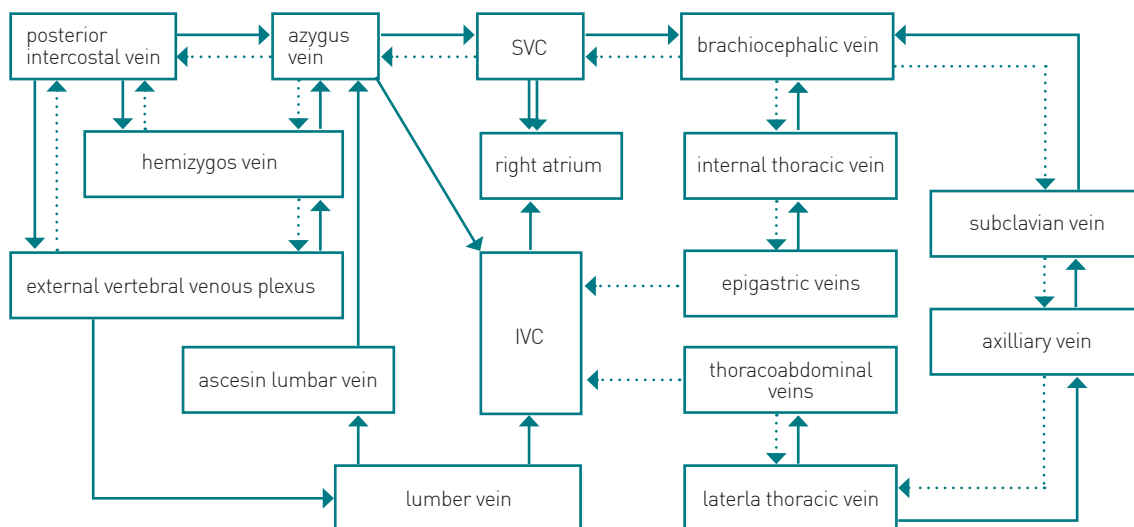
El síndrome de vena cava superior (SVCS) es un conjunto de síntomas y signos debidos a la obstrucción del flujo sanguíneo a través de la vena cava superior. De etiología mayormente maligna, la obstrucción puede ser causada por una invasión directa de la vena cava superior o por una compresión extrínseca de estructuras adyacentes. En los últimos años y debido al empleo de diversos dispositivos (catéter venoso central, marcapasos) se ha visto un incremento de dicho síndrome en relación a trombosis venosa relacionada con dichos dispositivos.

FISIOPATOLOGÍA

La obstrucción del flujo sanguíneo a nivel de la vena cava superior, bien sea por invasión directa o por compresión extrínseca, provoca una alteración del retorno venoso a la aurícula derecha. Por esta razón, el retorno venoso busca vías alternativas, a través de una red venosa colateral. Se trata de una gran red de colaterales que surgen principalmente de la vena álgos, pero también de otros territorios como la mamaria interna, torácicas laterales o paravertebrales.

A consecuencia de la obstrucción, la presión venosa en la parte superior del cuerpo se ve aumentada, y ello ocurre incluso aunque se desarrolle una circulación colateral. Lógicamente existe una relación entre el tiempo que se tarda en desarrollar la obstrucción y la formación de circulación colateral, y de esta manera, con el desarrollo de la sintomatología. A continuación describiremos el cuadro clínico.

Ilustración 1. Circulación colateral en SVCS. Tomado de Zhang et al. *Medicine* 2017;96:51



CLÍNICA

Los hallazgos en la exploración física y la sintomatología referida dependerán de la severidad de la obstrucción de la vena cava, así como de la rapidez de instauración de la invasión o compresión de la vena cava. La obstrucción en el retorno venoso de la vena cava superior hacia la aurícula derecha es la causante de la sintomatología. En la mayoría de los casos, el desarrollo es progresivo a lo largo de varias semanas dando la oportunidad para el desarrollo de la circulación colateral.

El síntoma más frecuente es la disnea, independientemente de la etiología, presente hasta en dos tercios de los casos, siendo los hallazgos más llamativos desde el punto de vista de la exploración el edema en esclavina (facial, cervical y braquial), cianosis y la presencia de circulación colateral. Este edema puede aumentar al flexionarse hacia delante o al tumbarse el paciente. Se conoce como signo de Boterman al empeoramiento de los síntomas al elevar los brazos por encima de la cabeza.

Otros síntomas que podemos observar son tos, dolor torácico, estridor, disfonía, mareo o síncope, u obnubilación. La presencia de síntomas neurológicos como una disminución del nivel de consciencia o estridor, indican un peor pronóstico.

Casos más avanzados producirían una clínica de edema cerebral, así como edema laríngeo, llegando en algunos casos a ser de extrema gravedad, estos últimos debidos a un compromiso hemodinámico o a un edema cerebral severo.

A modo de resumen, en la siguiente tabla observamos los hallazgos clínicos más frecuentes en 4 esferas (síntomas neurológicos, laringofaríngeos, facial, pared torácica y extremidades superiores):

Tabla 1. Sintomatología del SVCS. Tomado de Friedman T. Semin Intervent Radiol. 2017 Dec;34(4):398-408.

Síntomas neurológicos	Laringofaríngeos	Facial	Tórax y extremidades superiores
Cefalea	Tos	Congestión nasal	Distensión venosa
Visión borrosa	Edema lingual	Edema conjuntival y periorbital	
Papiledema	Disnea	Edema facial /plétora	Inflamación de extremidades superiores y plétora
Disminución del nivel de consciencia	Estridor	Proptosis	

Existe un sistema de clasificación propuesto para el SVCS para intentar clasificar la severidad del SVCS, expuesto a continuación.

Tabla 2. Clasificación según grado del SVCS. Tomado de: James B. Journal of Thoracic Oncology. 2008; 3(8): 811-4.

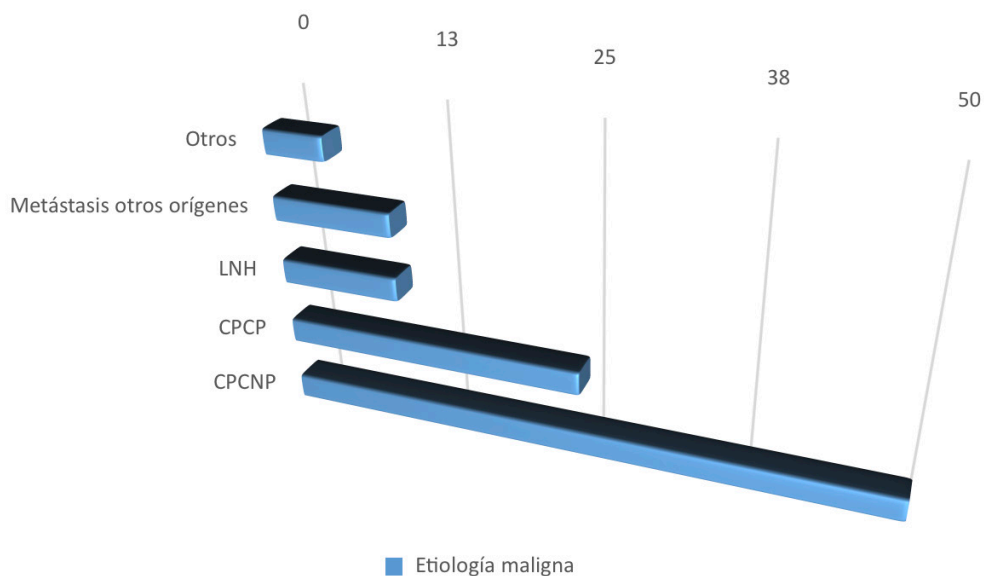
Grado	Signos y síntomas	Incidencia (%)
0	Asintomático. Hallazgos radiográficos.	10
1	Leve. Edema en cabeza o cuello, cianosis, plétora facial.	25
2	Moderado. Edema en cabeza y cuello acompañado de disfagia, tos, alteraciones visuales por edema ocular, alteración del movimiento cervical o de los párpados.	50
3	Severo. Clínica derivada de edema cerebral (cefalea, mareo), edema laríngeo o disfunción cardíaca (síncope tras flexionarse).	10
4	Urgencia vital. Clínica derivada de edema cerebral (obnubilación, cuadro confusional), edema laríngeo con estridor o compromiso hemodinámico.	5
5	Exitus	<1

ETIOLOGÍA

Antiguamente, las 2 principales causas de SVCS eran aneurismas aórticos secundarios a sífilis y la afectación adenopática mediastínica causada por tuberculosis. De hecho, el primer caso publicado de SVCS se describió en 1757 por William Hunter, en un paciente sífilítico. En la actualidad esto ha cambiado y según las series, entre el 60-80% de los casos de SVCS son debidos a una tumoración maligna. En cuanto a patología benigna, la trombosis venosa relacionada con un catéter venoso central o marcapasos, producen entre el 20-40% de casos restantes. Otras patologías menos frecuentes incluyen la mediastinitis fibrosante secundaria a infecciones.

En total, el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) es la causa más común de SVCS (50%), seguido por el carcinoma microcítico de pulmón (CPCP) en un 25% de los casos y el linfoma no Hodgkin (LNH) en un 10%. Estas tres entidades comprenden el 85% de los casos de origen tumoral.

Gráfico 1. Etiología del SVCS.



En torno a un 2-4% de los pacientes con cáncer de pulmón desarrollarán SVCS en su evolución. El carcinoma escamoso de pulmón es la principal causa dentro del CPCNP, debido a su localización central más frecuente. Es interesante destacar que hasta un 10 % de los casos de CPCP debutan con un síndrome de vena cava superior (debido a su localización central y crecimiento rápido).

Dentro de los LNH, los subtipos difuso de células grandes y el linfoma linfoblástico se asocian con mayor frecuencia al SVCS.

En cuanto a otros tumores, los timomas y otras neoplasias tímicas, el mesotelioma, los tumores de células germinales son los más frecuentemente implicados.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en la clínica sugestiva, aunque la confirmación se obtendrá mediante prueba de imagen y el origen mediante un estudio anatomopatológico.

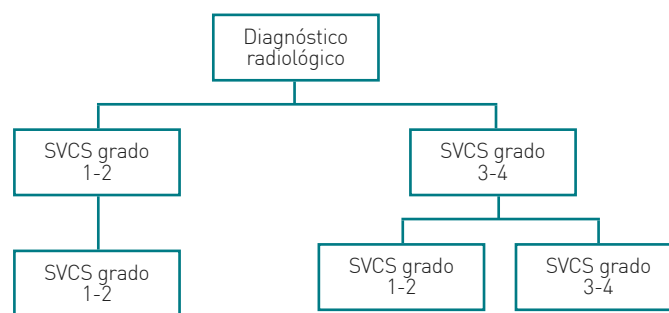
La clínica sugestiva se ha comentado en el apartado correspondiente. En cuanto a las pruebas de imagen para obtener el diagnóstico dependerán de la gravedad de la clínica y de la rapidez de instauración del cuadro clínico.

Los estudios radiológicos permiten obtener un diagnóstico de sospecha, así como la causa de la misma. El diagnóstico de confirmación mediante una prueba de imagen lo obtendríamos al visualizar la vena cava superior durante el paso de contraste. La técnica gold estándar para este estudio sería la angiografía con sustracción digital, siendo posible también obtener imágenes a través de una cavografía superior con imágenes de TAC.

Podríamos encontrarnos con dos situaciones:

1. Pacientes con SVCS grado 3-4. En estos pacientes, parece recomendable la realización de una angiografía ya que permitiría una actuación en el mismo acto a través de una recanalización endovenosa (trombolisis mecánica o farmacológica, angioplastia) o bien colocación de stent. En centros sin disponibilidad, la realización de una tomografía con contraste permitiría establecer el nivel y extensión de la obstrucción, así como la evaluación de la circulación colateral, y obtener una sospecha diagnóstica.
2. Pacientes con SVCS grado 1-2. En estos casos, la realización de una tomografía con contraste sería la prueba de elección, por los motivos antes expuestos.
3. Otras pruebas con posible utilidad en el diagnóstico: Resonancia magnética (RM) para aquellos pacientes con alergia o intolerancia al contraste o en ausencia de acceso venoso.

Gráfico 2. Diagnóstico radiológico del SVCS.



En cuanto al diagnóstico histológico, es básico la realización de una adecuada historia clínica. Una anamnesis adecuada, y la TC permiten orientar entre causa benigna o maligna. En el caso de etiología maligna, la obtención de una muestra para alcanzar un diagnóstico y ofrecer un tratamiento dirigido es primordial.

Dicho diagnóstico se puede obtener bien a través de citología (de esputo o de líquido pleural) o a través de biopsia de alguna adenopatía periférica. A través de estas técnicas se puede obtener el diagnóstico hasta en dos tercios de los casos, si bien, puede ser necesario la realización de pruebas más invasivas para obtener un diagnóstico más preciso (subtipo de CPCNP, subtipo de linfomas, estudios moleculares)

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es mejorar la sintomatología producida por el SVCS, y tratar la enfermedad causante. En este contexto, la severidad del cuadro clínico marcará la actuación a seguir. Únicamente un 5-15 % de los pacientes se presentan con un cuadro clínico que podamos considerar una urgencia vital.

1. Medidas generales

El tratamiento conservador de los síntomas (dolor, disnea) mediante el empleo de oxigenoterapia, analgesia adecuada siguiendo las recomendaciones que se pueden consultar en el capítulo correspondiente y la elevación de la cabecera de la cama (con objeto de disminuir la presión hidrostática o el edema en cabeza y cuello) proporciona una mejoría de la sintomatología.

- Corticoides: El empleo de los corticoides podría ser útil en pacientes que reciban radioterapia como tratamiento urgente (en aquellos pacientes no candidatos a stent). El objetivo de los corticoides sería reducir el riesgo de obstrucción de la vía aérea por el edema causado por la radioterapia. Se trata de una recomendación basada en series de casos.
- Tratamiento diurético e hidratación. Debe evitarse la sobrecarga hídrica, por la repercusión a nivel cardíaca. El empleo de diuréticos es amplio pero no hay estudios que demuestren su utilidad, y deben utilizarse con precaución, especialmente en caso de deshidratación, semiología de bajo gasto e insuficiencia renal.

2. Tratamiento específico

Una vez instauradas las medidas generales, hay que plantear el siguiente paso. Para ello, podemos utilizar la clasificación pronóstica del grupo de la Universidad de Yale (si bien no ha sido validada). En función del grado de severidad del SVCS, se proponen diferentes medidas, que podemos observar en el algoritmo al final del capítulo.

2.1. Colocación de un stent endovascular.

El tratamiento endovascular con colocación de stent es un tratamiento puramente sintomático. La principal indicación clínica es aliviar los síntomas derivados de la obstrucción venosa. La evolución de los síntomas no está relacionada con la duración de los mismos, y por tanto no todos los casos de SVCS deben de ser tratados de forma urgente.

Produce un alivio rápido y completo de los síntomas en 24-72 horas. El porcentaje de complicaciones es escaso y siguiendo las recomendaciones de la sociedad española de radiología vascular e intervencionista (SERVEI) podríamos considerarlo en las siguientes situaciones:

- * Estenosis significativa y síntomas severos en pacientes con neoplasia de pulmón o enfermedad neoplásica maligna de otro origen, independientemente de la respuesta prevista al tratamiento oncoespecífico (radioterapia y/o quimioterapia). La estenosis significativa con síntomas severos será indicación de tratamiento endovascular urgente.
- * Estenosis significativa y síntomas moderados, en pacientes con neoplasia de pulmón o enfermedad neoplásica maligna de otro origen en los cuales no se prevé una respuesta inminente al tratamiento oncoespecífico.
- * Estenosis no significativa y síntomas moderados o severos, en pacientes que presentan respuesta insuficiente al tratamiento oncoespecífico o recidiva del SVCS a pesar del tratamiento.

Podríamos considerar una indicación relativa en estas otras situaciones:

- * Estenosis significativa y síntomas leves en pacientes con neoplasia de pulmón o enfermedad neoplásica maligna de otro origen en los cuales no se prevé una respuesta adecuada al tratamiento oncoespecífico.
- * Estenosis significativa y síntomas leves, en pacientes que presentan respuesta insuficiente al tratamiento oncoespecífico o recidiva del SVCS a pesar del tratamiento.

Se trata de un procedimiento sin contraindicaciones absolutas descritas, pudiendo considerar contraindicaciones relativas:

- Estenosis benignas
- Síntomas leves o moderados sin riesgo vital con previsión de curación o remisión con tratamiento oncoespecífico.
- Estenosis no significativa y síntomas leves
- Obstrucción causada por trombo intravenoso (tumoral o no tumoral) sin ningún componente de estenosis extrínseca (riesgo elevado de migración del stent).
- Intolerancia al decúbito.
- Coagulopatía no corregible que contraindique anticoagulación permanente

El procedimiento se considera satisfactorio si se consigue obtener un diagnóstico preciso de la estenosis u obstrucción y una correcta colocación de la endoprótesis correspondiente.

El éxito técnico de la revascularización de la VCS se define por la obtención de una buena permeabilidad de la VCS con una estenosis residual inferior al 30% y disminución significativa de la circulación colateral.

Se ha descrito en la literatura un éxito técnico del 95-100%, y un éxito clínico del 80- 95%. Clínicamente se suele observar mejoría inmediata de la cefalea, mejoría del edema facial a los 1-2 días y del edema de extremidades a los 2-3 días.

La recidiva de los síntomas es más probable cuanto más larga la supervivencia del paciente, y se ha descrito en las publicaciones con una frecuencia de entre el 0 y el 40% dentro de un periodo de 3 a 6 meses. Habitualmente puede ser retratada endovascularmente con éxito.

Índice de complicaciones < 19% y mortalidad relacionada < 3-4%.

2.2. Tratamiento de la trombosis.

Cuando existe una trombosis, su tratamiento puede producir una mejoría de los síntomas, por lo que podemos emplear medidas farmacológicas, como agentes trombolíticos (urocinasa, estreptocinasa o activador del plasminógeno tisular), o bien trombolisis mecánica (cuando se considere que el riesgo de sangrado es elevado).

El tratamiento de la trombosis permite reducir la longitud de la obstrucción, y realizar una adecuada medición del stent necesario.

En otras situaciones más específicas, se actúa en consecuencia. En trombosis asociada a un catéter, hay que retirar el catéter e iniciar tratamiento antitrombótico. En etiología benigna, como una fibrosis, estaría indicada una dilatación con balón o la colocación de un stent.

2.3 Tratamiento quimioterápico.

Aquellos pacientes con tumores quimiosensibles, como carcinoma microcítico de pulmón, linfoma no-Hodgkin, tumor de células germinales, incluso cáncer de mama, pueden tratarse con quimioterapia como tratamiento de inicio dada la rápida respuesta al tratamiento específico de su proceso de base. Esto sería para pacientes con clínica que no represente una amenaza para su vida.

En estas situaciones, la respuesta suele ser rápida observando mejoría de los síntomas en 7-14 días. Según los estudios, hasta un 77% de los casos presentan mejoría, si bien un 17% muestran recaída.

En caso de tumores menos quimiosensibles o en aquellos en los que se espera una respuesta lenta (por ejemplo, en CPCNP), es preferible, la colocación de un stent, seguido por el tratamiento quimioterápico específico. Otra opción para estos tumores sería la administración de radioterapia.

En caso de episodios repetidos, el tratamiento debe individualizarse en función de tratamientos previos recibidos (líneas de quimioterapia, respuesta obtenida, radioterapia)

2.4. Tratamiento radioterápico.

En situaciones como las descritas en el punto anterior, la radioterapia como tratamiento exclusivo da peores resultados y puede comprometer la eficacia de la quimioterapia. Sin embargo, en ciertas situaciones, como algunos subtipos de LNH, o carcinoma microcítico de pulmón (estadios limitados), la combinación de quimio y radioterapia puede aumentar la tasa de respuestas y mejorar la clínica.

La radioterapia exclusiva para el tratamiento del SVCS en comparación con la colocación de un stent endovascular ha resultado inferior, tanto en velocidad de respuesta como en mejoría sintomática.

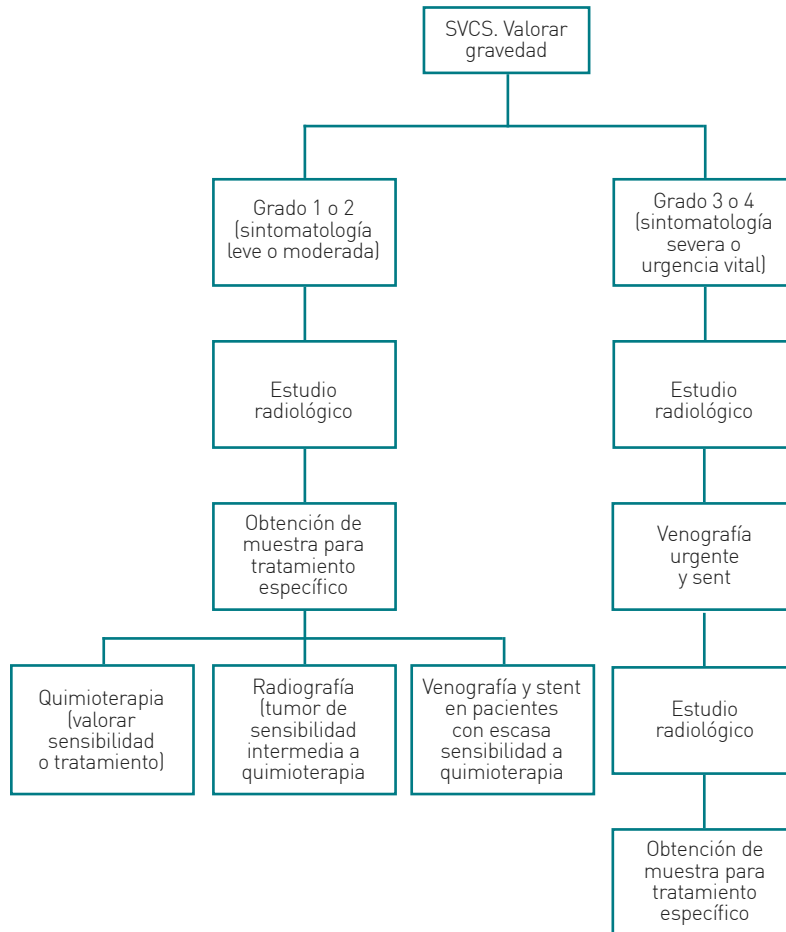
En el caso de CPCNP, teniendo en cuenta que la respuesta a quimioterapia es menor, con una respuesta más lenta, la radioterapia es una opción de tratamiento inicial en pacientes no tratados previamente.

2.5. Tratamiento quirúrgico.

El tratamiento quirúrgico (bypass) es una alternativa con una elevada morbimortalidad, que no se recomienda dada las opciones disponibles, con mejores resultados en mejoría clínica y menor riesgo.

Una posible excepción sería como parte de un tratamiento multimodal para casos seleccionados de timoma o carcinoma tímico, o en pacientes con masas residuales tras el tratamiento de un tumor de células germinales.

Ilustración 2. Algoritmo resumen SVCS.



BIBLIOGRAFÍA

1. Friedman T, Quencer KB, Kishore SA, Winokur RS, Madoff DC. Malignant Venous Obstruction: Superior Vena Cava Syndrome and Beyond. *Semin Intervent Radiol.* 2017 Dec;34(4):398-408.
2. Zhang X, Xinyuan L, Meihong M, Jie C, Xiaonan S, Liu K, et al. *Medicine.* 2017 ; 96: 51-55.
3. Kalra M, Sen I, Gloviczki P. Endovenous and Operative Treatment of Superior Vena Cava Syndrome. *Surg Clin North Am* 2018; 98:321.
4. Drews R, Rabkin D. Malignancy-related superior vena cava syndrome. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on October 09, 2018.)

SÍNTOMAS DIGESTIVOS

Roberto Morales Giménez.

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Elche (Alicante).

Javier Pérez Altozano.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Virgen de los Lirios de Alcoy (Alicante).

M^a Teresa Quintanar Verdúñez.

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Elche (Alicante).

ÍNDICE

1. Xerostomía
2. Náuseas y vómitos NO QUIMIOINDUCIDOS
3. Disfagia
4. Obstrucción Intestinal
5. Diarrea NO QUIMIOINDUCIDOS

XEROSTOMÍA

La pérdida total o parcial de la capacidad de salivar puede llegar a causar alteraciones funcionales importantes a la hora de la masticación, saborear los alimentos, tragar y articular el lenguaje. Además, implica una mayor susceptibilidad para la aparición de complicaciones como:

- Estomatitis
- Sangrados espontáneos
- Infecciones orales y orofaríngeas
- Halitosis
- Ulceraciones

En el contexto oncológico, las causas de xerostomía son varias y pueden potenciarse entre sí:

- Tratamiento con radioterapia en tumores de cabeza y cuello.
- Medicación.
- Deshidratación.
- Caquexia.
- Causas psicológicas: ansiedad y depresión

TRATAMIENTO

Como opciones terapéuticas, se disponen de sustitutivos salivares y estimulantes salivares:

- **Sustitutivos salivares:** hidratación y saliva artificial (metilcelulosa). Pueden mejorar la sensación de boca seca, pero no son capaces de mejorar o disminuir la aparición de los problemas secundarios a la misma.
- **Estimulantes salivares:** ácidos orgánicos, mascar chicle, fármacos parasimpaticomiméticos (pilocarpina).

Ahondando en el tratamiento farmacológico, las drogas parasimpaticomiméticas basan su efectividad en la estimulación de receptores muscarínicos a nivel de la glándula salival, lo cual se traduce en una mayor secreción de saliva. En la actualidad, la pilocarpina es el único fármaco de esta clase aprobado para el tratamiento de la xerostomía inducida por radioterapia. Pese a que la evidencia a su favor es escasa, el tratamiento con pilocarpina a dosis de 5 mg cada 8 horas puede ser una opción terapéutica a considerar en estos pacientes (excluyendo a pacientes con asma incontrolado, EPOC, HTA y enfermedad renal). Los efectos adversos (sudoración, rinitis, molestias digestivas y urinarias) son dosis-dependiente y deben ser monitorizados.

No hay evidencia de que la acupuntura sirva para mejorar los síntomas en los pacientes con xerostomía, ni de otros tratamientos tópicos, como colutorios.

Además, desde hace aproximadamente dos décadas, se está investigando el papel del implante de glándulas salivares para la prevención de la xerostomía inducida por radioterapia, sin que en la actualidad se disponga de evidencia sólida a su favor para su recomendación de forma rutinaria.

NÁUSEAS Y VÓMITOS NO QUIMIOINDUCIDOS EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO.

Conceptualmente, se define la náusea como una sensación subjetiva desagradable asociada al tracto gastrointestinal superior (parte posterior de la faringe o epigastrio), que puede o no seguirse del vómito. Las arcadas son movimientos rítmicos del 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.

En toda evaluación inicial de un paciente oncológico con náuseas y vómitos es fundamental la historia clínica y la exploración física. Se debe interrogar acerca de la frecuencia de aparición de estos síntomas, el momento del día en el que aparecen y el contexto en el que lo hacen (con las comidas, tratamientos, esfuerzo físico...). Es importante repasar el historial farmacológico para buscar posibles asociaciones medicamentosas a los síntomas. La exploración física debe incluir un examen cuidadoso del abdomen en busca de signos que ayuden a filiar el origen orgánico del cuadro clínico (distensión abdominal, peristaltismo anómalo, ascitis, hepatomegalia, esplenomegalia...). Se debe realizar también una exploración neurológica detallada para descartar focalidad o signos sugestivos de edema cerebral.

En consecuencia, es importante no relacionar automáticamente las náuseas y los vómitos a la quimioterapia ya que podríamos caer en errores que nos limiten el tratamiento de una causa potencialmente reversible.

Entre los fármacos que podemos emplear de forma rutinaria para su control, nos encontramos los siguientes:

FÁRMACO	VÍA DE ACTUACIÓN	EFECTOS ADVERSOS
Haloperidol	Dopamina	Acatisia, distonía, prolongación intervalo QT, retención urinaria, mareo
Olanzapina	Dopamina, Serotonina, Histamina	Sedación
Dexametasona	Desconocido	Hipertensión, hiperglucemia, psicosis
Clorpromazina	Dopamina	Acatisia, sedación, mareo
Metoclopramida	Dopamina, Serotonina, Muscarínico	Acatisia, distonía
Dronabinol, Nabilone	Cannabinoide	Sedación, mareo, disforia, euforia, alucinaciones

ETIOPATOGENIA

Existen múltiples causas de náuseas y vómitos en pacientes oncológicos que no guardan relación con los tratamientos quimioterápicos. En la siguiente tabla se adjuntan algunas de estas causas, además del tratamiento recomendado para cada una de ellas en base a las últimas guías clínicas:

ETIOLOGÍA	TRATAMIENTO RECOMENDADO
FISIOLÓGICAS	
Metástasis cerebrales	Radioterapia, Dexametasona
Gastritis/Enfermedad por Reflujo – Gastroesofágico	Inhibidores de la bomba de protones
Deshidratación	Fluidoterapia
ALTERACIONES ELECTROLÍTICAS	
Hiponatremia	Suero Fisiológico IV, Espironolactona
Hipercalcemia	Suero Fisiológico IV, Diuréticos de asa, Bifosfonatos, Denosumab
FARMACOLÓGICAS	
Medicación concurrente	Suspensión o ajuste del tratamiento
ORGÁNICAS	
Gastroparesia	Metoclopramida
Obstrucción intestinal	Octreótide, Haloperidol, Levomepromazina, Olanzapina, Dexametasona (precaución Metoclopramida)
Disfunción vestibular	Meclizina
Hipersecreción mucosa (en pacientes con tumores ORL)	Anticolinérgicos
Ascitis maligna	Paracentesis, Espironolactona
Anorexia	Olanzapina, Acetato de Megestrol, Cannabinoides
Náuseas crónicas	Olanzapina, Haloperidol, Metoclopramida, Cannabinoides
CONDUCTUALES	
Ansiedad/Anticipatorias	Lorazepam, Alprazolam
Depresión	Antidepresivos
Náuseas y vómitos psicógenos	Valoración psiquiátrica/psicológica

DISFAGIA

El mecanismo de la deglución es una compleja interacción entre anatomía y fisiología que ocurre en cuatro etapas: la preparación oral, la fase oral, la fase faríngea y la fase esofágica⁷. La disfagia se define como la dificultad para tragar o deglutir líquidos o sólidos. Podemos distinguir dos tipos de disfagia en función de la causa: las obstructivas y las no obstructivas⁶:

- **Obstructivas:** masa tumoral en boca, cuello o esófago, fibrosis, compresión extrínseca (ya sea por tumor o por adenopatías)
- **No obstructivas:**
 - Neurológicas: afectación neurológica periférica o central, afectación cerebelosa, neuropatía paraneoplásica.
 - Medicamentosas: distonía por fármacos (neurolepticos, metoclopramida)
 - Afectación de la preparación y masticación de bolo alimenticio: xerostomía, mucositis,
 - Infecciosas: candidiasis orofaríngea,
 - Otras: laringitis (secuelas postradioterapia o cirugía), entre otras.

En cuanto al manejo terapéutico, se debe comenzar tratamiento de soporte antes del diagnóstico etiológico y de la toma de decisiones. Mientras se completa el estudio, se debe mantener una correcta hidratación, ya sea por vía endovenosa o a través de sonda nasogástrica. La nutrición parenteral estaría indicada si hay expectativas de terapia invasiva⁶. El tratamiento deberá individualizarse en función de la causa:

- **Tratamiento en caso de disfagia reversible:** tratar la causa si es posible, como por ejemplo xerostomía, candidiasis, mucositis, retirada de fármacos en caso de sospecha de disfagia medicamentosa, etc. Es fundamental insistir en una correcta higiene bucal en todos los pacientes oncológicos y más en aquellos con afectación de la región ORL.
- **Tratamiento en caso de disfagia irreversible:** son técnicas paliativas. Siempre requerirán un abordaje y un planteamiento éticamente apropiado:
 - Dieta adecuada cuando la obstrucción no es completa y absoluta.
 - Espesantes en las disfgias de origen neurológico.
 - Corticoides, sobre todo dexametasona 4-8 mg en desayuno y almuerzo oral/SC/IV se han mostrado eficaces para el edema peritumoral y la anorexia.
 - Puede plantearse la cirugía cuando estemos ante una neoplasia potencialmente resecable o como intervención paliativa (gastrostomía o enterostomía para sonda, o estoma proximal a la obstrucción).
 - Radioterapia, como tratamiento paliativo si el volumen es accesible a un campo de radiación y sin previsión de elevada toxicidad.
 - Prótesis metálicas autoexpansibles si existe compromiso endoluminal ya sea por masa tumoral primaria o compresión extrínseca.
 - Sonda nasogástrica o gastrostomía si no hay otra opción y siempre individualizando cada caso.

En conclusión, la disfagia es una complicación tanto aguda como crónica en pacientes oncológicos cuya aparición puede estar relacionada con una gran variedad de tumores, particularmente aquellos tratados con quimiorradioterapia en la región ORL. Pese a ello, la evidencia con respecto a su manejo es aún limitada⁶⁻⁷.

OBSTRUCCIÓN INTESTINAL

Se define la obstrucción intestinal como la interrupción parcial o total del tránsito a lo largo del tracto gastrointestinal. La obstrucción intestinal puede ser funcional por una fisiología alterada del intestino o bien deberse a una obstrucción mecánica. Además, la obstrucción podrá ser parcial o completa, aguda o crónica, reversible o irreversible, así como afectar a un único nivel o varios en función de su etiología.

En el paciente oncológico, existen múltiples causas que pueden ocasionar una obstrucción intestinal, tanto relacionadas con el propio tumor como causas benignas (hasta en el 25-35% de los casos) (Tabla 1). Su prevalencia es mayor en pacientes con tumores abdominales y pélvicos (cáncer de ovario, cáncer colorrectal y cáncer gástrico) sobre todo en estadios avanzados. En cuanto a su localización, suele afectar con mayor frecuencia al intestino delgado (64%), seguido de intestino grueso (20%) y unión gastroduodenal (16%)⁸.

Aunque en la mayor parte de las ocasiones puede cursar de forma lenta e insidiosa, hay situaciones en las que la obstrucción intestinal progresa de forma rápida, lo que puede comprometer la vida del paciente por sus complicaciones (isquemia intestinal, infarto, perforación o peritonitis), de ahí la importancia de su correcta identificación y tratamiento.

Tabla 1: etiología de la obstrucción intestinal

OBSTRUCCIÓN MECÁNICA	CAUSA EXTRALUMINAL <ul style="list-style-type: none"> - Tumores primarios - Recidiva local - Carcinomatosis peritoneal - Fibrosis postradioterapia CAUSA ENDOLUMINAL/INTRAMURAL <ul style="list-style-type: none"> - Crecimiento tumoral - Linitis plástica
OBSTRUCCIÓN FUNCIONAL	ALTERACIONES MOTILIDAD/ PSEUDOOBSTRUCCIONES <ul style="list-style-type: none"> - Infiltración mesenterio - Infiltración plexo celiaco - Infiltración plexos musculares intestinales - Neuropatía paraneoplásica
ETIOLOGÍA NO TUMORAL	<ul style="list-style-type: none"> - Adherencias posquirúrgicas - Estreñimiento crónico/impactación fecal - Isquemia crónica - Fibrosis/enteritis postradioterapia - Íleo adinámico - Alteraciones hidroelectrolíticas - Fármacos: opioides, alcaloides de la vinca... - Enfermedad inflamatoria intestinal

CLÍNICA

Los síntomas típicos de la obstrucción intestinal incluyen dolor y distensión abdominal, náuseas, vómitos, pérdida de apetito y ausencia de deposición. En cuanto a los hallazgos a la exploración, es habitual encontrar el abdomen distendido con o sin masa abdominal palpable. La sintomatología variará en función del nivel donde se produzca la obstrucción (Tabla 2)

Tabla 2: clínica de la obstrucción intestinal

Síntomas	Obstrucción gástrica-intestino delgado proximal	Obstrucción intestino delgado distal-intestino grueso
Vómitos	Biliosos, gran volumen, escaso olor, muy frecuentes	Escaso volumen, fecaloideos, poco frecuentes o ausente
Dolor	Síntoma precoz, periumbilical, intermitente, de corta duración y frecuente	Tardío, profundo, visceral, dolor crónico ocasional,
Distensión abdominal	Puede estar presente	Presente
Anorexia	Siempre	Puede estar presente

DIAGNÓSTICO

1. Estudio radiológico:

- Radiología simple abdominal:** es la prueba de elección inicial dada su amplia disponibilidad y bajo coste. Debe realizarse una radiografía simple así como en bipedestación o en decúbito lateral para descartar la existencia de complicaciones como neumoperitoneo. La obstrucción a nivel del colon se caracteriza por la ausencia de gas distal y la dilatación del colon proximal mientras que las obstrucciones a nivel proximal se caracterizan por la presencia de niveles hidroaéreos.
- Tomografía computerizada (TC) abdominopélvica:** comparado con la radiografía simple aporta más información como la causa y la localización exacta de la obstrucción, si afecta a uno o varios niveles, el grado de obstrucción, si existe isquemia o perforación etc.
- Resonancia abdominal:** puede ser útil en pacientes seleccionados con obstrucción intestinal al detectar mejor que la TC la extensión de la enfermedad peritoneal y hepática.
- Ecografía abdominal:** su utilidad en la obstrucción intestinal es limitada debido a la interferencia que ocasiona el gas intestinal.

2. Análisis de laboratorio: en pacientes con sospecha o confirmación de obstrucción intestinal se debe realizar un análisis general para descartar alteraciones metabólicas (acidosis, alteraciones electrolíticas, fallo renal) y un hemograma.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Será importante determinar si el paciente presenta una obstrucción intestinal maligna debida a su enfermedad oncológica o no (bridas postquirúrgicas, fibrosis postradioterapia, íleo adinámico, estreñimiento severo), ya que el manejo terapéutico será completamente diferente.

TRATAMIENTO

El manejo terapéutico del paciente oncológico con obstrucción intestinal debe ser individualizado en función del estadio de la enfermedad, situación clínica del paciente, esperanza de vida, comorbilidades, opciones de tratamiento oncológico específico...

1. Tratamiento quirúrgico: ante una obstrucción intestinal, debe valorarse en primer lugar si el paciente puede beneficiarse o no de una intervención quirúrgica, por ello será importante el manejo multidisciplinar⁸. Aproximadamente en el 50% de los casos no será posible el abordaje quirúrgico debido al mal estado general basal del paciente (pobre performance status, edad avanzada, desnutrición) o a la extensión de la enfermedad que la hace inoperable (tumor primario residual o recurrente, carcinomatosis peritoneal, obstrucción a varios niveles, presencia de ascitis...). Aunque la cirugía paliativa puede beneficiar a algunos pacientes (resolución de la obstrucción, restablecimiento de la vía oral), lo que puede mejorar su calidad de vida, su impacto en la supervivencia es más limitado⁹. La intervención quirúrgica en sus distintas variantes (resección tumoral, bypass, íleosostomía, colostomía, adhesiolisis...) va a asociarse también con una elevada morbimortalidad, de ahí que sea muy importante individualizar las decisiones marcando objetivos reales e informando adecuadamente al paciente y su entorno sociofamiliar.

1. Tratamiento no quirúrgico:

- a) **Prótesis autoexpandibles¹⁰:** la colocación de un stent colónico puede permitir resolver una obstrucción intestinal debida a un tumor en dicha localización o bien a una compresión extrínseca. Su tasa de éxito a corto plazo es del 90%, aunque a largo plazo aproximadamente un tercio de los pacientes precisarán una reintervención. En algunos pacientes puede emplearse como puente antes de programar una intervención quirúrgica definitiva para optimizar la situación del paciente y mejorar el resultado final.
- b) **Técnicas descompresivas:**
 - Sonda nasogástrica:** la colocación de una sonda nasogástrica temporal permite evacuar una elevada cantidad de secreciones gastrointestinales disminuyendo las náuseas, los vómitos y el dolor. A pesar de ello, la colocación de la misma puede ocasionar importante disconfort en los pacientes por lo que debe ser considerada una medida temporal y retirarse lo antes posible.
 - Gastrostomía descompresiva:** la colocación de un tubo de gastrostomía percutánea puede prevenir las náuseas y los vómitos en pacientes con obstrucción intestinal. No obstante, su colocación no está exenta de complicaciones, por lo que en términos generales se prefiere el manejo más conservador.
- c) **Tratamiento farmacológico¹¹:** todos los pacientes afectados de una obstrucción intestinal que no son candidatos a manejo quirúrgico o descompresivo, deben recibir tratamiento con fármacos antisecretores, preferiblemente análogos de la somatostatina frente a fármacos anticolinérgicos como la escopolamina. Aunque la evidencia científica en este campo es escasa, el fármaco antiemético de elección en este contexto es el haloperidol (0.5-2 mg cada 6-8 horas o infusión continua 1-5 mg/día), mientras que deben ser evitados los fármacos procinéticos en la obstrucción mecánica completa o en pacientes con dolor cólico. El uso de corticoides (dosis diaria 6-16 mg) debe restringirse a pacientes que no responden al tratamiento antisecretor o antiemético.
- d) **Nutrición parenteral:** no existe justificación para su uso en pacientes con enfermedad terminal con una esperanzada de vida limitada. Su uso podría estar indicado en el postoperatorio de pacientes que van a recibir tratamiento oncológico específico posterior con una supervivencia de vida estimada superior a 3 meses.

DIARREA NO QUIMIOINDUCIDA

La diarrea se define como el tránsito acelerado o la eliminación de heces líquidas al menos 3 veces en 24 horas¹². En función de su duración, la diarrea se clasifica como aguda (≤14 días), persistente (15-30 días) y crónica (>30 días).

ETIOLOGÍA

En el paciente oncológico, la diarrea suele ser motivo frecuente de consulta principalmente como efecto secundario de los tratamientos administrados, pero existen múltiples causas que pueden justificar su aparición (virus, bacterias, parásitos, fármacos, enfermedad inflamatoria, enteritis postradioterapia, síndromes malabsortivos etc)¹³.

EVALUACIÓN

1. **Historia Clínica:** ante un paciente que consulta por diarrea será importante realizar una adecuada anamnesis para conocer los síntomas, frecuencia deposicional, características de las deposiciones, síntomas asociados, hábitos alimentarios, viajes recientes, contacto con animales, antecedentes laborales...
2. **Sintomatología:** las características de la diarrea pueden orientar a la localización de la patología. Por ejemplo, la diarrea originada en el intestino delgado es típicamente acuosa, de gran volumen, suele asociar importante meteorismo y es infrecuente que el paciente tenga fiebre. Por el contrario, la diarrea originada en el intestino grueso suele ser de pequeño volumen, a intervalos más regulares, dolorosa y suele acompañarse de fiebre y productos patológicos.
3. **Antecedentes médicos:** será importante también preguntar por el consumo reciente de antibióticos para despistaje de la presencia de *Clostridium difficile*, consumo de otros fármacos, antecedentes de inmunosupresión etc
4. **Exploración física:** irá focalizada a evaluar los posibles signos de deshidratación y complicaciones secundarias. Será importante también comprobar el abdomen en busca de signos de peritonismo, distensión abdominal, dolor...
5. **Análisis general de laboratorio:** en la mayoría de los casos no será preciso realizarlos. En caso de signos de depleción de volumen, se debe realizar un análisis general que descarte alteraciones metabólicas o de la función renal.
6. **Cultivos microbiológicos:** no serán necesarios en casos leves cuya sintomatología se autolimita en pocos días. Será importante realizarlos en aquellos pacientes con diarrea severa, fiebre asociada, inmunosupresión, diarrea sanguinolenta, síntomas persistentes a pesar de tratamiento...
En aquellos casos con antecedente de exposición a antibioterapia es mandatorio descartar infección por *Clostridium difficile*.
7. **Pruebas radiológicas y endoscópicas:** no serán necesarias en la mayoría de los casos. En caso de sospecha de colitis isquémica o enfermedad inflamatoria pueden ser útiles para alcanzar el diagnóstico.

TRATAMIENTO

1. **Hidratación:** la medida más importante es la rehidratación, preferiblemente por vía oral con soluciones que contengan agua, sal y azúcar. En casos severos, será precisa la reposición rápida con fluidoterapia intravenosa.
2. **Recomendaciones dietéticas:** es aconsejable evitar alimentos grasos y productos lácteos excepto yogures. Los cereales, hortalizas y verduras hervidas estarían indicados en pacientes con diarrea líquida.
3. **Antibioterapia empírica:** su uso rutinario no estaría indicado, por lo que se reservarían a casos seleccionados. En caso de sospecharse una infección por *Clostridium difficile* será necesario iniciar tratamiento empírico.
4. **Tratamiento sintomático:** en pacientes sintomáticos sin fiebre y sin productos patológicos en la deposición se podría utilizar con precaución loperamida para acortar la duración de la diarrea (4 mg inicialmente y 2 mg con cada una de las siguientes deposiciones, máximo 16 mg al día durante máximo 2 días). Estos fármacos deberían ser evitados en pacientes con diarreas infecciosas ya que pueden prolongar la duración de la fiebre y de la diarrea, así como dificultar la eliminación de los microorganismos. Una alternativa al uso de loperamida sería el racecadotril que ha demostrado reducir la intensidad y duración de la diarrea con mejor perfil de toxicidad que la loperamida.

RESUMEN: SÍNTOMAS DIGESTIVOS

1. La xerostomía puede ocasionar importantes alteraciones funcionales y complicaciones en el pacientes oncológico.
2. Las náuseas y los vómitos en el paciente oncológico pueden deberse a múltiples causas, de ahí la importancia de realizar un diagnóstico etiológico que facilite su manejo.
3. La disfagia es una complicación frecuente en pacientes oncológicos cuya aparición puede estar relacionada con una gran variedad de tumores. No obstante, la evidencia respecto a su manejo es limitada.
4. La obstrucción intestinal es una complicación frecuente en el paciente oncológico que puede deberse a múltiples causas tanto relacionadas con la propia enfermedad como con otras etiologías benignas.
5. En el paciente oncológico, la diarrea puede deberse a múltiples causas no siempre secundarias a la toxicidad de los fármacos empleados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Davies AN, Shorthose K. Parasympathomimetic drugs for the treatment of salivary gland dysfunction due to radiotherapy. *Cochrane Database Systematic Reviews*. 2007 Jul 18;(3):CD003782.
2. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA No 2006/08; 135-36
3. Sood AJ, Fox NF, O'Connell BP, Lovelace TL, Nguyen SA, Sharma AK et al. Salivary gland transfer to prevent radiation-induced xerostomia: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncology* 2014; 50 :77-83
4. Grupo de Trabajo de Cuidados Continuos SEOM. Manual de cuidados continuos SEOM, segunda edición, 2014; 73-83
5. Navari RM. Managing nausea and vomiting in patients with cancer: What Works. *Oncology (Williston Park)*. 2018 Mar 15;32(3):121-5, 131-136
6. Aguilera C, Alfaro V, Barranco E. Manual de bolsillo de cuidados paliativos para enfermos oncológicos y no oncológicos. Ed Grunenthal; 129,130.
7. Raber-Durlacher JE, Brennan MT, Verdonck-de Leeuw IM, Gibson RJ, Eilers JG, Waltimo T et al. Swallowing dysfunction in cancer patients. *Support Care Cancer* 2012; 20:433-43
8. Pujara D, Chiang YJ, Cormier JN, Bruera E, Badgwell B. Selective approach for patients with advanced malignancy and gastrointestinal obstruction. *J Am Coll Surg* 2017; 225: 53-59
9. Cousins SE, Tempest E, Feuer DJ. Surgery for the resolution of symptoms in malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastrointestinal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; CD002764. doi: 10.1002/14651858.CD002764
10. Atukorale YN, Church JL, Hoggan BL, Lambert RS, Gurgacz SL, Goodall S et al. Self-expanding metallic stents for the management of emergency malignant large bowel obstruction: a systematic review. *J Gastrointest Surg* 2016; 20: 455-62
11. Berger J, Lester P, Rodrigues L. Medical therapy of malignant bowel obstruction with octreotide, dexamethasone and metoclopramide. *Am J Hosp Palliat Care* 2016; 33: 407-10
12. Shane AL, Mody RK, Crump JA, Tarr PI, Steiner TS, Kotloff K et al. 2017 Infectious diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the diagnosis and management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 2017; 65: e45-e80
13. Riddle MS, DuPont HL, Connor BA. ACG clinical guideline: diagnosis, treatment and prevention of acute diarrheal infections in adults. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 602-22

TÉCNICAS PARA EL MANEJO DE LA COLESTASIS EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

Manuel Sánchez Cánovas.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Jose María Morales Meseguer. Murcia.

La colestasis¹ se define como una alteración en la formación de la bilis o bien en el flujo de la misma. En fases iniciales, los pacientes se encuentran asintomáticos y únicamente presentan alteraciones de tipo analítico como elevación de la gamma-glutamyl-transpeptidasa (GGT) y de la fosfatasa alcalina (FA). Sin embargo, en etapas más avanzadas, se asocia a un incremento de la bilirrubina conjugada y a la aparición de síntomas/signos como astenia, aunque los dos más característicos son:

- Prurito²: aparece en un 45% de los pacientes con obstrucción maligna de la vía biliar. Su patogénesis es incierta. Se especula que puede ser secundario a mayores niveles de ácidos biliares a nivel de la piel, a opioides endógenos o al ácido lisofosfatídico. Independientemente del mecanismo patogénico, el prurito puede ser generalizado o localizado (concretamente a nivel palmo-plantar). Suele empeorar por la noche y exacerbarse con el estrés psicológico, mientras que mejora con las temperaturas frías. El rascado secundario al mismo puede ocasionar infecciones cutáneas. Es un síntoma que tiene un efecto negativo en la calidad de vida del paciente. No se correlaciona con los niveles de bilirrubina ni tampoco con la gravedad de la patología subyacente hepática, aunque en estadios finales de las enfermedades del hígado puede mejorar.
- Ictericia³: se define como la coloración amarillenta de piel y mucosas. La ictericia será detectable en una exploración física rutinaria cuando los niveles de bilirrubina sobrepasen los 2 mg/dl. Las mejores zonas para percibir el color amarillo secundario a una hiperbilirrubinemia son la periferia de la conjuntiva ocular (Imagen 1) y la mucosa oral.

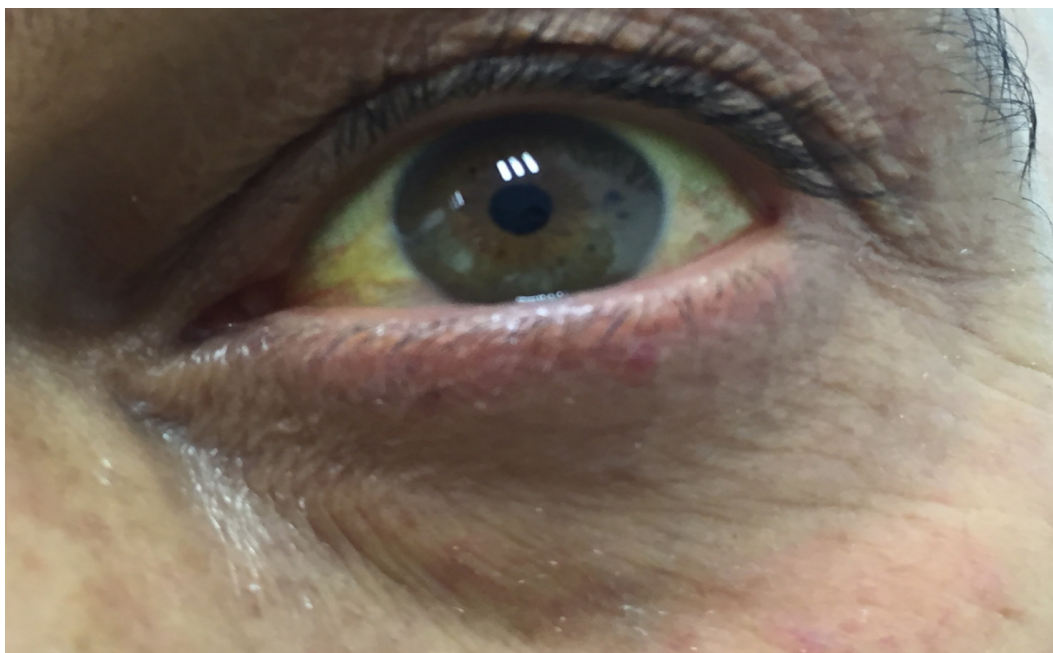


Imagen 1 - Ictericia conjuntival

Además, la colestasis se asocia con un menor aclaramiento de los microorganismos que anidan en la vía biliar incrementando, en consecuencia, el riesgo de colangitis⁴.

ETIOLOGÍA y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El manejo de la colestasis exige conocer la etiología de la misma. En función de ello diferenciamos dos posibles formas de colestasis¹⁻³:

- **Intrahepática:** secundaria a alteraciones que subyacen en el parénquima hepático. En el ámbito de la oncología hay tres causas principales:
 - Infiltración del parénquima hepático por enfermedad neoplásica.
 - Síndrome de Stauffer⁵: síndrome paraneoplásico infrecuente que puede observarse como manifestación inicial de un carcinoma renal.
 - Farmacológica: puede estar inducida por quimioterapia, terapia molecular dirigida o inmunoterapia. La categorizamos, según los criterios de la CTCAE v5.0⁶, como se indica en la tabla 1.

Tabla 1 - Grados de colestasis según la CTCAE v5.0

	GGT - FA		Bilirrubina	
	Basal normal	Basal anormal	Basal normal	Basal anormal
Grado 1	LSN - 2,5 x LSN	2-2,5 x NB	LSN - 1,5 x LSN	1 - 1,5 x NB
Grado 2	2,5 - 5 x LSN	2,5 -5 x NB	1,5 - 3 x LSN	1,5 - 3 x NB
Grado 3	5 - 20 x LSN	5 - 20 x NB	3 - 10 x LSN	3 - 10 x NB
Grado 4	>20 x LSN	>20 x NB	>10 x LSN	>10 x NB

*LSN: límite superior de la normalidad. NB: niveles basales.

- **Extrahepática:** es debida a obstrucción de la vía biliar. Dependiendo del nivel al cual ocurra la obstrucción la etiología varía:
 - Si ocurre a nivel proximal: puede ser secundaria al tumor de Klatskin, metástasis hepáticas, adenopatías, carcinoma de vesícula biliar o a cáncer de páncreas.
 - Si ocurre a nivel distal: puede ser secundaria a cáncer de páncreas, colangiocarcinoma o adenopatías.

El diagnóstico diferencial entre una colestasis extrahepática e intrahepática se realiza a través la ecografía hepática¹ puesto que permite excluir la dilatación de los conductos biliares intra y extrahepáticos, así como la presencia de lesiones con efecto masa. Si la ecografía no fuera definitiva y existiera alta sospecha de que la colestasis fuera secundaria a obstrucción de la vía biliar se podría plantear la realización de una colangio-pancreatografía por resonancia magnética (CPRM).

TRATAMIENTO MÉDICO DE LA COLESTASIS EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

El tratamiento médico de la colestasis es fundamentalmente sintomático, dirigido a controlar el síntoma más frecuente y que más repercute sobre la calidad de vida del paciente: el prurito. Estas medidas son aplicables en toda forma de colestasis, tanto en pacientes que se encuentran a la espera de iniciar una terapia etiológica de este problema como en aquellos en los que conviene llevar a cabo una limitación del esfuerzo terapéutico.

Si los pacientes presentan prurito de intensidad leve los baños de agua caliente y los emolientes pueden ser de utilidad. En caso de que el prurito sea de intensidad moderada-severa se aconseja la secuencia de tratamiento^{1,2} recogida en la tabla 2.

Tabla 2 - Tratamiento médico de la colestasis

		Posología	Comentarios
Colestiramina		Entre 4 y 16 g al día	<ul style="list-style-type: none"> Comenzar con 4 g antes y después del desayuno Si persistencia de síntomas, se puede aumentar la dosis a 4 g después de la comida y 4 g después de la cena Se ha descrito mala tolerancia por su sabor desagradable
Rifampicina		150-300 mg cada 12 horas	<ul style="list-style-type: none"> Se recomienda comenzar con 150 mg al día y ascender dosis según tolerancia del paciente y perfil de eventos adversos Puede producir náuseas, hiporexia, anemia hemolítica y hepatitis
Antagonistas opioides	Naloxona	Bolo de 0,4 mg seguido de perfusión de 0,2 mcg/kg/min cada 24 horas	<ul style="list-style-type: none"> No se recomiendan en caso de que el paciente se encuentre en tratamiento con opiáceos No se recomiendan si el paciente presenta disfunción hepática
	Naltrexona	12,5-50 mg/día	
Sertralina		75-100 mg al día	<ul style="list-style-type: none"> Se desconoce su mecanismo de acción a pesar de que hay evidencia para su uso
Fenobarbital		90 mg al día	<ul style="list-style-type: none"> Administrar a la hora de dormir Algunos autores consideran que no es un fármaco adecuado por su perfil de efectos adversos

Respecto a otras medidas farmacológicas:

- El ácido ursodesoxicólico puede asociarse a la colestiramina en pacientes con colestasis intrahepática. La colestiramina debe administrarse 2-4 horas antes o después de la toma de ácido ursodesoxicólico.
- Antihistamínicos: se usan comúnmente para el tratamiento del prurito en pacientes con enfermedad hepática colestásica, aunque no se dispone de estudios que analicen su eficacia. Debido a sus efectos sedantes, los antihistamínicos pueden ser beneficiosos en pacientes con insomnio secundario al prurito.

Finalmente, es conveniente recalcar que hay dos excepciones en las que el tratamiento médico de la colestasis tiene carácter etiológico:

- Colestasis intrahepática inducida por fármacos: según el fármaco que provoque la colestasis, el grado de toxicidad y las recomendaciones de ficha técnica, el clínico decidirá si retrasará la administración del mismo, reducirá dosis o directamente lo suspenderá.
- Colestasis intrahepática generada por infiltración tumoral del parénquima hepático: se pautará tratamiento anti-neoplásico siempre y cuando la situación funcional del paciente así como el contexto clínico-analítico confirmen que dicha terapia se encuentra indicada.

TRATAMIENTO INTERVENCIONISTA DE LA COLESTASIS EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

Durante un tiempo, el tratamiento de elección para el manejo de la colestasis extrahepática era quirúrgico a través de un bypass bilio-entérico. Actualmente, las técnicas de elección son⁴:

- Drenaje percutáneo transhepático:** procedimiento en el que se introduce una cánula en vía biliar para conseguir el drenaje de la bilis hacia el intestino delgado o bien hacia una bolsa de recolección localizada fuera del cuerpo. Se suele llevar a cabo en los quirófanos de radiología intervencionista.
- Drenaje endoscópico:**
 - A través de la colocación de un stent en la vía biliar⁷: puede ser de dos tipos:
 - Stent metálico autoexpandible: si el paciente tiene una patología irresecable con una esperanza de vida superior a tres meses o en caso de que el paciente precise de drenaje biliar previo a la cirugía.
 - Stent plástico: si el paciente tiene una patología irresecable con una esperanza de vida inferior a tres meses.
 - A través de la colocación de un catéter de drenaje de la vía biliar.

La clasificación de Bismuth-Corlette, de naturaleza descriptiva, categoriza al colangiocarcinoma hiliar en cuatro tipos distintos según su localización en vía biliar. Este sistema permite, tanto para este tumor como para otros que puedan afectar intrínseca o extrínsecamente a la vía biliar, seleccionar la mejor técnica para llevar a cabo el drenaje:

- Tipo I: la lesión se localiza en el conducto hepático común o en regiones más distales, por debajo de la confluencia de los conductos hepáticos derecho e izquierdo.
- Tipo II: la lesión se localiza en la confluencia de los conductos hepáticos derecho e izquierdo.
- Tipo III: la lesión se localiza en el conducto hepático derecho o izquierdo.
- Tipo IV: la lesión se localiza en ambos conductos hepáticos (derecho e izquierdo) así como en su confluencia.

Las lesiones tipo I y II son susceptibles de drenaje endoscópico, mientras que las alteraciones tipo III y IV es aconsejable manejarlas de forma percutánea, si bien es cierto que ambos abordajes pueden utilizarse en las cuatro categorías descritas⁸.

En caso de pacientes con enfermedad oncológica en los que no exista el planteamiento de un tratamiento quirúrgico a corto, medio o largo plazo, el manejo intervencionista de la colestasis está indicado siempre y cuando esta afecte negativamente a la calidad de vida del paciente o genere limitaciones a la hora de pautar tratamientos anti-neoplásicos concretos. Los niveles de bilirrubina no siempre son el criterio que determina la necesidad de llevar a cabo este abordaje terapéutico⁸, y otros elementos como el grado de dilatación de la vía biliar⁹ pueden resultar determinantes.

En aquellos pacientes donde el abordaje quirúrgico sea posible, el intervencionismo sobre la vía biliar antes de la cirugía oncológica estará indicado en los siguientes casos¹⁰:

- Colangitis aguda.
- Tratamiento neoadyuvante.
- Malnutrición inducida por la hiperbilirrubinemia.
- Fallo hepático o renal inducido por la colestasis extrahepática.
- Mal control de síntomas.
- Retraso de la cirugía por problemas de naturaleza logística.

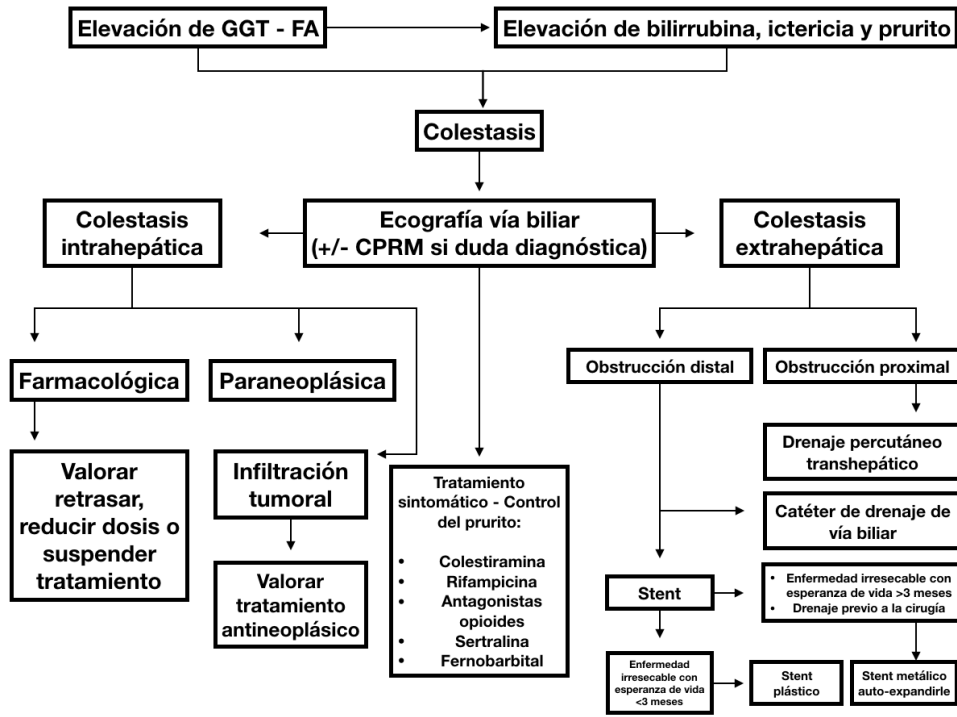
Independientemente del procedimiento que se lleve a cabo, la manipulación de la vía biliar puede asociarse a un incremento del riesgo de colangitis ocasionada por microorganismos que compongan la microbiota de dicha localización o bien por otros que migren desde el tubo digestivo. Por ello es aconsejable administrar piperacilina-tazobactam 4-0,5 gramos intravenosos cada 8 horas desde 30 minutos antes de la intervención, prolongando el tratamiento hasta 24 horas después¹¹.

Otras complicaciones que pueden llegar a aparecer en este contexto son sangrado, perforación, colecistitis o pancreatitis. No hay descritas medidas específicas para la prevención de estos problemas más allá de la monitorización y vigilancia de los pacientes en las primeras 24-72 horas post-procedimiento.

En el caso de que el tratamiento haya sido la colocación de un stent⁷, la oclusión o la migración del mismo son dos complicaciones específicas que han de sospecharse ante la aparición de dolor abdominal y empeoramiento de las enzimas hepáticas, así como de la bilirrubina. La realización de una TC abdominal nos permitirá confirmar/descartar el diagnóstico de sospecha.

Resulta difícil establecer si el drenaje percutáneo de la vía biliar es superior al endoscópico (o viceversa) pero parece ser que una técnica no es inferior respecto a la otra. Aun así, los datos también sugieren que, a largo plazo, es mejor el drenaje endoscópico, aun que se precisa de ensayos prospectivos aleatorizados para poder resolver esta duda⁸.

ALGORITMO - RESUMEN DEL CAPÍTULO



BIBLIOGRAFÍA

1. Beuers U, Boberg KM, Chapman RW, Chazouillères O, Invernizzi P, Jones DE, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol.* 2009 Aug;51(2):237-67. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.009. Epub 2009 Jun 6.
2. Poupon R, Chopra S, Lindor K, Grover S. Pruritus associated with cholestasis. Up to Date. 2019. URL: https://www.uptodate.com/contents/pruritus-associated-with-cholestasis?search=Pruritus%20associated%20with%20cholestasis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
3. Roy-Chowdhury N, Roy-Chowdhury J, Chopra S, Rand E, Grover, S. Classification and causes of jaundice or asymptomatic hyperbilirubinemia. Up to Date. 2019. URL: https://www.uptodate.com/contents/classification-and-causes-of-jaundice-or-asymptomatic-hyperbilirubinemia?search=Classification%20and%20causes%20of%20jaundice%20or%20asymptomatic%20hyperbilirubinemia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
4. Heedman PA, Åstradsson E, Blomquist K, Sjö Dahl R. Palliation of Malignant Biliary Obstruction: Adverse Events are Common after Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage. *Scand J Surg.* 2018 Mar;107(1):48-53. doi: 10.1177/1457496917731192. Epub 2017 Sep 25.
5. Santander C, Casabona S, González E. Síndromes paraneoplásicos Gastrointestinales. 2017. Capítulo de libro. Número de cap: 5. Síndromes Paraneoplásicos. GETHI. 1ª Edición.
6. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 Published: November 27, 2017. URL: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf
7. Adler D, Byrne K, Saltzman J, Robson K. Endoscopic stenting for malignant pancreaticobiliary obstruction. Up to date. 2019. URL: https://www.uptodate.com/contents/endoscopic-stenting-for-malignant-pancreaticobiliary-obstruction?search=Endoscopic%20stenting%20for%20malignant%20pancreaticobiliary%20obstruction&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
8. Hameed A, Pang T, Chiou J, Pleass H, Lam V, Hollands M, et al. Percutaneous vs. endoscopic pre-operative biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma - a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford).* 2016 May;18(5):400-10. doi: 10.1016/j.hpb.2016.03.002. Epub 2016 Apr 4.
9. Kawashima H, Itoh A, Ohno E, Itoh Y, Ebata T, Nagino M et al. (2013) Preoperative endoscopic nasobiliary drainage in 164 consecutive patients with suspected perihilar cholangiocarcinoma: a retrospective study of efficacy and risk factors related to complications. *Ann Surg* 257:121-127.
10. Kloek JJ, van der Gaag.
11. Parsi MA. Common controversies in management of biliary strictures. *World J Gastroenterol.* 2017 Feb 21;23(7):1119-1124. doi: 10.3748/wjg.v23.i7.1119.
12. Mensa J Gatell JM, García-Sánchez JE, Letang E, López-Suñé E, Marco F. Guía de terapéutica antimicrobiana. 2018.

URGENCIAS METABÓLICAS EN ONCOLOGÍA

Fernando Henao Carrasco.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Alberto Torres Zurita.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Lourdes Sevilla Ortega.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 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 capítulo 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 equiparables con los 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:

$$\text{Ca corregido (mg/dl)} = \text{Ca medido (mg/dl)} + [(\text{Albúmina ideal (g/dl)} - \text{Albúmina medida (g/dl)}) 0,8]$$

$$\text{Calcio corregido (mg/dl)} = \text{Calcio medido (mg/dl)} / 0,6 + [\text{proteínas totales (g/dl)} / 18,5]$$

O bien por las más usadas:

$$\text{Ca corregido (mg/dl)} = \text{Calcio medido (mg/dl)} + 0,8 (4,4 - \text{albúmina medida en g/dl})$$

$$\text{Calcio corregido (mg/dl)} = \text{calcio medido (mg/dl)} - \text{albúmina (g/dl)} + 4$$

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 citocinas (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. Este mecanismo es causa del 20% de las hipercalcemias tumorales, presentándose en pacientes con metástasis óseas extensas. En aquellos pacientes que producen PTHrP produce resorción ósea y reabsorción de calcio en el túbulo renal distal.

La PTHrP es responsable de más del 70% de los casos de hipercalcemia en las neoplasias, entre las que se encuentra carcinoma escamoso, cáncer renal, cáncer de ovario, cáncer endometrial, linfoma no Hodgkin y cáncer de mama. 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. Este aumento de calcitriol e hipercalcemia secundaria es típico de linfomas, especialmente de alto grado.

Clínica: El cuadro clínico, como en la mayoría de los trastornos hidroelectrolíticos es muy variable e inespecífico. Depende de los valores de calcemia y del tiempo de instauración. Se caracteriza por astenia (síntoma muy frecuente), debilidad muscular, letargia, poliuria, polidipsia, anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento. 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 tipo estreñimiento o astenia.

1. No requieren tratamiento de inmediato, si de la enfermedad de base.
Hidratación oral o parenteral
2. Evitar factores hipercalcemiantes como tratamiento con tiazidas o litio y situaciones de depleción de volumen.
3. Considerar Bifosfonatos en caso de metástasis óseas
4. En tumores con producción aumentada de calcitriol (especialmente linfomas, mieloma, en ocasiones mama) usar además prednisona 20-40 mg al día

Calcio 13 a 15 mg/dl; paciente sintomático tipo náuseas, vómitos, dolor abdominal, debilidad muscular.

1. Hidratación con fisiológico 4 a 6 Litros/24 horas
2. Furosemida 40 a 80 mg cada 12 o c/24 horas.
3. Potasio 40 a 80 mEq/en infusión repartidos en 24 horas
4. Bifosfonatos
5. Considerar corticoides con Prednisona 20-40mg al día en tumores con producción aumentada de calcitriol (linfomas, mieloma, en ocasiones mama).

Calcio > 15 mg/dl; paciente con síntomas graves tipo alteración del nivel de conciencia, coma, crisis comiciales.

1. Hidratación con suero salino 6 a 10 L/24 horas
2. Furosemida 40 a 80 mg cada 6 o cada 8 horas.
3. Potasio 20 mEq/Litro de suero salino
4. Bifosfonatos
5. Considerar corticoides con Prednisona 20-40mg al día en tumores con producción aumentada de calcitriol (linfomas, mieloma, en ocasiones mama).
6. Si tras 24-48 horas no se produce una respuesta a la calcemia, considerar la posibilidad de completar el tratamiento con Calcitonina [4-8 UI/Kg intramuscular o subcutánea cada 12h hasta 6-8 UI/Kg intramuscular o subcutánea cada 6h si es necesario]. Actúa de forma rápida pero su eficacia se limita tras las primeras 48h.
7. En casos de hipercalcemia extrema (>18 mg/dl) o que no respondan a los tratamientos anteriores, valorar la posibilidad de diálisis, así como en situaciones de hipercalcemia e insuficiencia renal o insuficiencia cardíaca en los que una sueroterapia intensa no sea posible.

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, actualmente Zoledronato (4 mg en 15 minutos iv) es el bifosfonato de elección. 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 (prolongación de intervalo QT) y tetania serían los signos y síntomas más frecuentes de hipocalcemia.

Es importante en oncología la hipocalcemia secundaria a la hipomagnesemia la cual es 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.
- Tratamiento de mantenimiento: Calcio + Vitamina D
- Si existe hipomagnesemia: corregir Mg para corregir Ca 2+. Sulfato de magnesio 2g i.v. o magnesio oral 300-400 mg al día repartido en 3 tomas.

ALTERACIONES DEL ION POTASIO

HIPOPOTASEMIA:

Se define como una concentración plasmática de potasio inferior a 3.5 mEq/l. Puede clasificarse en leve (3-3.5 mEq/l), moderada (2.5-3 mEq/l) y grave (<2.5 mEq/l).

Puede producirse por redistribución intracelular del K, o bien, por pérdidas renales (Diuréticos de asa, Tumor productor de renina...), o bien, por pérdidas extrarrenales (diarrea, fístulas, quemaduras, sudoración...).

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 y a nivel neuromuscular.

Tratamiento:

Iría dirigido a corregir el déficit, minimizar las pérdidas y tratar la causa subyacente. Es necesario tener en cuenta:

- Cada disminución de 1 mEq/l equivale a falta de 200-400 mEq/L
- Reponer con mucha precaución.
- Reposición preferentemente por vía oral. Dieta rica en potasio y sales de potasio. Indicadas en hipopotasemias leves-moderadas y asintomáticas. La preparación más utilizada es el cloruro potásico (Potasion® 600 mg = 8 mEq).
- Usar vía iv en: no disponible vo; Sospecha de íleo paralítico; Hipopotasemia severa (<2,5 mEq/l); Existencia de arritmia, IAM o digitalización. No se debe superar una concentración mayor a 20-40 mEq/l ni una velocidad superior a 10-20 mEq/h.

HIPERPOTASEMIA:

Se produce cuando las cifras de potasio en sangre son superiores a 5,5 mg/dl. Relativamente infrecuente en el paciente oncológico, se da con más frecuencia en personas mayores polimedicaos 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:

Tratar siempre la causa: retirada de fármacos (diuréticos ahorradores de potasio, IECAs y ARA II), corregir la insuficiencia renal, restaurar el equilibrio ácido-base, hidrocortisona en insuficiencia renal, etc. En función de la gravedad:

- 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 NA⁺

HIPERNATREMIA:

Se define como la concentración de sodio plasmático \rightarrow 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, mielolisis 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 SF al 0,9%; posteriormente usar glucosado al 5%
- Exceso de volumen: Usar diuréticos y reponer agua libre con con 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 desapercibida. Para un buen manejo terapéutico deberemos realizar un correcto diagnóstico para lo que necesitaremos una bioquímica básica con iones Na⁺, K⁺, función renal, proteínas totales, gasometría venosa, osmolalidad plasmática, y análisis urinario con iones y osmolalidad 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 (alcaloides de la vinca, platinos, ciclofosfamida, melfalán, entre otros), infecciones respiratorias, enfermedades del sistema nervioso central (tumores, hemorragia, infección), náuseas, vómitos, hiperhidratación, tratamiento con morfínicos, 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, natriuresis mayor a 40. Se trata de un diagnóstico de exclusión, y debe darse en ausencia de datos de insuficiencia renal, adrenal o hipotiroidismo, así como ausencia de tratamiento reciente con diuréticos. Su fisiopatología se basa en que la secreción de vasopresina está incrementada a pesar de osmolalidad plasmática muy disminuida. Esta 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.

El tratamiento de la hiponatremia varía en función del estado del volumen extracelular (VEC). Si el VEC está aumentado (estados edematosos), el objetivo es eliminar el exceso de agua libre mediante la restricción hídrica y los diuréticos de asa (Furosemida 1 mg/Kg i.v.), prestando atención a la posible hipopotasemia concomitante. En casos de VEC disminuido se recomienda infusión de suero salino al 0'9% en cantidad suficiente para reponer la volemia.

La hiponatremia con VEC normal, como hemos dicho, es característica del SIADH. Hasta hace pocos 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 está indicada en pacientes con síntomas leves-moderados, hiponatremias leves (\rightarrow 125 mEq/L) y un tiempo de instauración \rightarrow 48h. Podemos utilizar la fórmula de Fürst (Fig.1) para predecir la respuesta a la restricción hídrica. Esta medida no está exenta de desventajas, ya que 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.

Si nos encontráramos ante esa situación y la restricción hídrica no fuera factible, o si el resultado de la fórmula de Fürst fuese mayor a 1, estaría indicado el tratamiento con 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 H2O 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.

Otros tratamientos como la urea, demeclociclina y litio han entrado en desuso por su complejo manejo y su importante toxicidad.

En caso de síntomas moderados-graves, hiponatremias graves \leftarrow 120 mEq/L o tiempo de instauración brusco \leftarrow 48h, el tratamiento indicado es suero salino hipertónico al 3% a 0'5-2ml/kg/h según severidad de los síntomas.

Podemos calcular el déficit de Na a administrar (mEq)= 0'6 x (peso kg) x (Na deseado - actual). Se debe reponer en 12 horas la mitad de los mEq calculados con controles periódicos (cada 2-4 horas). La otra mitad se debe reponer en las 24-36 horas siguientes. No hay que superar un aumento total de 8-10 mEq al día ya que podría producirse una mielosis central pontina yatrogénica (disartria, disfagia, paresia flácida, coma).

Tras cese de los síntomas o natremia superior a 120 mEq/L se recomienda interrumpir el suero salino hipertónico y comenzar con restricción hídrica/Tolvaptán.

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.2), como no candidato a quimioterapia (Fig. 3)

HIPERGLUCEMIA:

En la actividad clínica diaria observamos numerosos casos de 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 cetoadicótico 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, disminución 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.

Esto puede llevar a hiperpotasemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia secundaria, hiperuricemia e insuficiencia renal aguda.

Clínica: El cuadro clínico del SLT se caracteriza fundamentalmente por náuseas, vómitos, diarrea, astenia, anorexia, letargia, obnubilación, arritmias cardíacas, tetania, síncope e incluso puede llegar a producir muerte súbita.

Diagnóstico. Cairo y Bishop propusieron criterios clínicos y de laboratorio para el diagnóstico del SLT. El diagnóstico consiste en un síntoma más dos criterios de laboratorio:

- Criterios de laboratorio:
 - Ácido úrico \geq 8 mg/dl o incremento del 25% sobre el basal.
 - Fósforo \geq 4.5 mg/dl o incremento del 25% sobre el basal.
 - Potasio \geq 6 mEq/l o incremento del 25% sobre el basal.
 - Calcio corregido \leq 7 mg/dl o descenso del 25% sobre el basal.
- Criterios clínicos:
 - Creatinina \geq 1.5 veces el límite superior de la normalidad.
 - Arritmia cardíaca por muerte súbita.
 - Crisis convulsiva.

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 leucocitosis importantes y las leucemias.

La terapia estándar para la prevención de la hiperuricemia incluye hidratación, alcalinización de la orina y alopurinol.

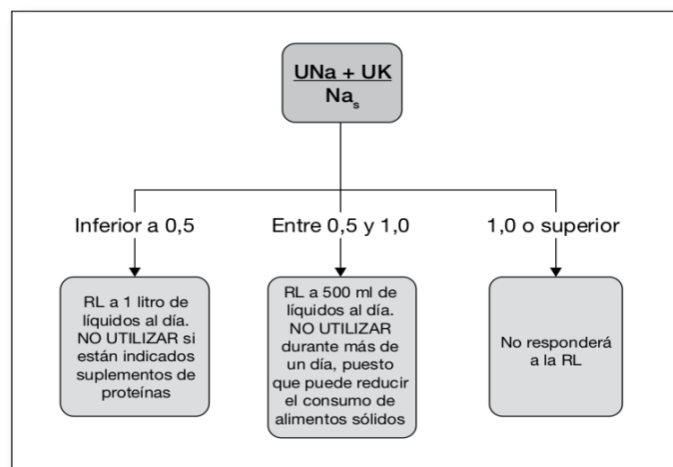
- Hiperhidratación: Suero glucosado al 5%: 2 litros/m². Precaución en pacientes con Insuficiencia renal y cardíaca.
- Alcalinización urinaria: El papel de la alcalinización urinaria es controvertido. Basado en recomendaciones se recomienda el uso de bicarbonato sódico únicamente en pacientes con acidosis metabólica. En el caso que empleemos rasburicasa no es necesario realización de alcalinización urinaria.
- Alopurinol. (agente hipouricemiente) 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 Furosemda (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.

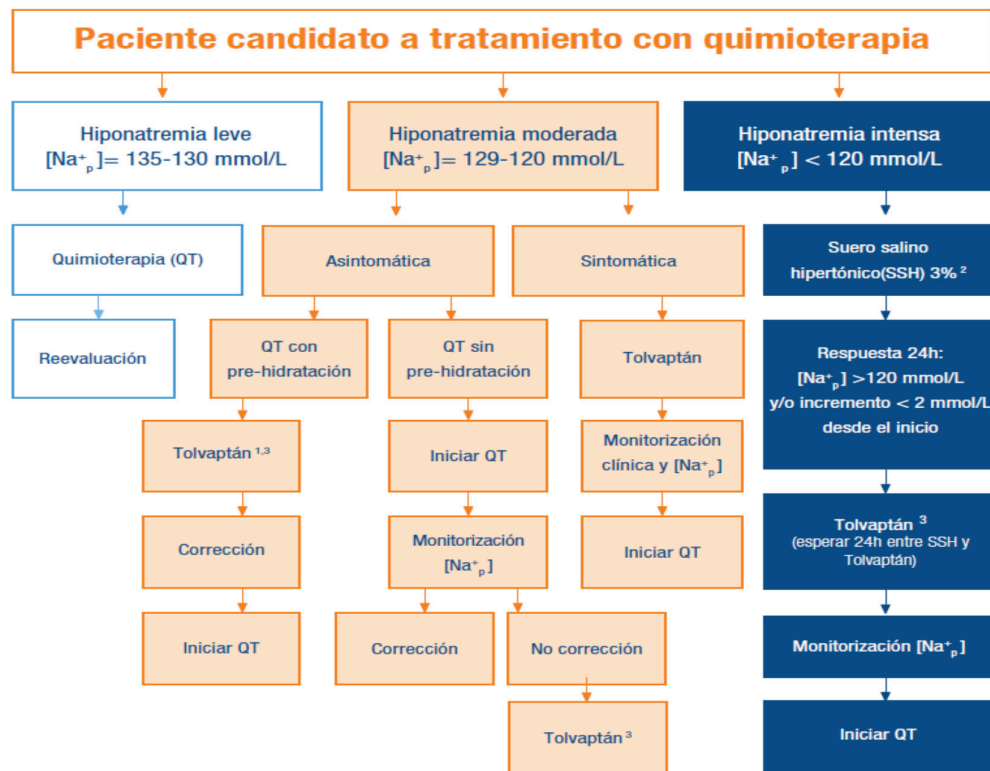
FIGURAS:



RL, restricción de líquidos; U_{Na} , sodio urinario en mmol/l; U_K , potasio urinario en mmol/l; Na_s , sodio sérico en mmol/l.

Figura 1. Fórmula de Füst





Cuadro-resumen Urgencias metabólicas en oncología. Aspectos claves:

- 1.- Los trastornos hidroelectrolíticos constituyen una de las causas más frecuentes de ingreso o de complicación en el paciente oncológico.
- 2.- Es imprescindible su correcto diagnóstico para establecer el manejo óptimo.
- 3.- Las urgencias metabólicas producen una gran variedad de síntomas por lo que debemos tenerlas presentes en cualquier tipo de situación.
- 4.- Es imprescindible la monitorización de iones en el paciente oncológico
- 5.- Hipercalcemia: La causa más común en el paciente hospitalizado es la tumoral. Potencialmente mortal cuando es superior a 15 mg/dl
- 6.- Hipocalcemia: Tenerla en cuenta cuando es secundaria a hipomagnesemia en los pacientes tratados con cisplatino y/o cetuximab.
- 7.- Hiponatremia: La causa más frecuente en el paciente oncológico es el SIADH producido por la secreción ectópica de vasopresina. Existe un algoritmo terapéutico publicado por la SEOM para su correcto manejo.
- 8.- Síndrome de lisis tumoral: Aunque es infrecuente debemos tenerlo presente en neoplasias de gran proliferación a las que vamos a someter a tratamiento con quimioterapia. Para su prevención existen guías de manejo con hidratación, alcalinización de orina y alopurinol.

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 hyponatremia. Schrier RW, Gross P, Gheorghide 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
9. Manso Sánchez L, Sepúlveda Sánchez J, Adeva Alfonso J. Urgencias oncológicas. Majadahonda, Madrid: Ergón; 2015.
10. Govindan R, Morgensztern D. Manual Washington de oncología. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016.
11. Runkle I, Gomez-Hoyos E, Cuesta-Hernández M, Chafer-Vilaplana J, de Miguel P. Hyponatraemia in older patients: a clinical and practical approach. *Rev Clin Gerontol*. 2015 Feb;25(1):31-52

DETERIORO COGNITIVO, ALTERACIONES DEL SUEÑO Y DEL ESTADO DEL ÁNIMO EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

M^a Ángeles Vicente Conesa.

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

Marta Zafra Poves.

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

Pilar de la Morena Barrio.

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

Los síntomas cognitivos, las alteraciones del estado de ánimo y las alteraciones del sueño son muy frecuentes en pacientes oncológicos, y suponen un deterioro en la calidad de vida, un empeoramiento sintomático e incluso en algunas series se ha visto que impacta negativamente en la supervivencia. Dependiendo de la etapa de la enfermedad (tratamiento activo, pacientes al final de la vida o largos supervivientes) el abordaje y la complejidad varían, precisando en todos un manejo multidisciplinar. Es necesario un mayor índice de sospecha por parte del profesional sanitario para realizar un diagnóstico precoz ya que suelen ser problemas infradiagnosticados.

DETERIORO COGNITIVO

El cáncer y su tratamiento pueden inducir un deterioro cognitivo cuya prevalencia oscila entre el 17y el 75%.^[1] La mayoría de estas estimaciones vienen de estudios realizados en pacientes con cáncer de mama. Este deterioro afecta principalmente a déficits en atención, función ejecutiva, velocidad de procesamiento, memoria u otras funciones cognitivas, que provocan un deterioro en su vida laboral, recreativa, social y emocional. Este fenómeno es también conocido como "chemobrain".

Etiología

No se conoce la causa exacta, sin embargo, se proponen varios mecanismos implicados: acción tóxica directa de la quimioterapia sobre el SNC, especialmente sobre las células progenitoras neuronales y gliales, responsables de mantener la neurogénesis del hipocampo y la integridad de la sustancia blanca; daño vascular a nivel cerebral, alteración hormonal y disfunción del sistema inmune.^[2]

En un estudio reciente, en pacientes con cáncer de mama precoz en tratamiento adyuvante, se relacionan niveles altos de los neuroesteroides dehidroepiandrosterona y su forma sulfatada (DHEA y DHEAS) previo al inicio del tratamiento de quimioterapia, con menor riesgo de chemobrain, afectando sobre todo, a la fluidez verbal y a la agilidad mental.^[3]

La profundidad del daño estará influenciada por factores externos relacionados con el tipo de fármaco (vía de administración, dosis y duración de tratamiento), así como por factores intrínsecos del paciente: genéticos, que influyen sobre la capacidad de reparación neuronal, la farmacodinámica y la actividad de los neurotransmisores y otros factores personales previos (psíquicos, físicos, sociales y circunstanciales).

Clínica

En la mayoría de los casos, se trata de un efecto autolimitado que aparece durante la administración de la quimioterapia y se puede prolongar hasta unos meses después de terminar el tratamiento. Pero existe un subgrupo de pacientes que sufren daños permanentes que pueden estar directamente relacionados con la dosis del tratamiento y con el tiempo de exposición al fármaco.

Puede afectar a la memoria verbal, a la atención y a la función psicomotora de forma variable. Cuando aparecen daños a largo plazo, parece que las áreas más afectadas son las relacionadas con el aprendizaje verbal, la memoria, la atención y la velocidad de procesamiento.

Evaluación diagnóstica

Es muy complicado evaluar estos síntomas ya que son todos subjetivos. Por ello, se debe intentar utilizar herramientas que nos ayuden, de forma rápida y fácil, a cuantificar una posible disfunción aguda cognitiva:

1. Test neurofisiológicos: La mayoría detectan pérdida de memoria y ejecución motora. El más usado en nuestro medio es el Minimental State Examination (MMSE) que valora orientación temporal, espacial, fijación (recuerdo inmediato), atención, cálculo, recuerdo diferido y lenguaje.
2. Evaluaciones subjetivas: Útiles para conocer la percepción del propio paciente acerca de su déficit. Dan una orientación al médico del estrés que conlleva para ellos. Destaca la escala de la EORTC QLQ-C30.
3. Neuroimagen. Pruebas como el PET cerebral, RMN funcional y EEG solo se han usado en el contexto de estudios observacionales, sin poder extrapolar los resultados a la población general oncológica.

Tratamiento

1. Rehabilitación cognitiva: La terapia Mindfulness parece que puede reducir las alteraciones cognitivas en pacientes con cáncer de mama. Sin embargo, los resultados de los estudios publicados son dispares y difíciles de interpretar ya que utilizan distintas escalas de medida de las alteraciones cognitivas y no están ajustados por los posibles sesgos de confusión.⁴ Las recomendaciones que se pueden usar en la consulta son: Utilizar agenda para planificar las tareas, ejercitar el cerebro con crucigramas, clases de idiomas, promover el descanso y el sueño, llevar a cabo algo de actividad física, establecer y seguir ciertas rutinas, tratar de no realizar diferentes tareas al mismo tiempo y registrar los problemas de memoria.
2. Intervenciones farmacológicas: Hay estudios con metilfenidato, o modafanilo, ninguno de los cuales ha demostrado un claro beneficio por lo que no podemos recomendar su uso.
3. Control de factores de riesgo cardiovascular
4. Medidas complementarias/alternativas: Ni la meditación, ni relajación han demostrado un claro beneficio en el deterioro cognitivo, pero sí en la reducción del estrés y en la calidad del sueño.

En conclusión, el chemobrain o deterioro cognitivo en el paciente con cáncer es un problema frecuente (hasta el 75% de los pacientes), multifactorial, la mayoría de las veces autolimitado en el tiempo (meses), infradiagnosticado y sin un tratamiento etiológico. Como única medida reconocida, destacamos la rehabilitación cognitiva.

ALTERACIONES DEL SUEÑO

Los problemas de sueño son muy frecuentes en los pacientes con cáncer avanzado (60-75%) y tiene consecuencias relevantes como aumento del riesgo de infecciones, detrimento de la calidad de vida, alto riesgo de depresión y ansiedad, peor tolerancia a otros síntomas relacionados con el tumor y mayor mortalidad.^[5,6] Las alteraciones del sueño más frecuentes en los pacientes con cáncer son: insomnio crónico, problemas de respiración durante el sueño como síndrome apnea obstructiva del sueño, alteraciones del movimiento como el síndrome de piernas inquietas y alteraciones del ritmo circadiano.

Insomnio

El insomnio es la alteración del sueño más frecuentemente observada tanto en la población general como en pacientes con cáncer, en los que la prevalencia es 3 veces mayor. Se define por ICSD-3 como dificultad persistente para el inicio, duración o calidad del sueño asociado a alguna forma de alteración durante el día (cambios en el humor, somnolencia, dificultad para la concentración, etc..) que ocurre incluso aunque se haya tenido la oportunidad de dormir. Se considera insomnio crónico cuando persiste durante 3 o más noches a la semana durante al menos 3 meses y agudo si ocurre durante menos de 3 meses.^[7]

El "modelo de las 3P" intenta explicar la compleja etiología del insomnio en la que interaccionan factores predisponentes, precipitantes y perpetuantes que dan lugar al inicio del insomnio y su mantenimiento en el tiempo. Los factores predisponentes representan la vulnerabilidad de cada individuo a padecerlo (edad, sexo, factores psicológicos como la tendencia a la preocupación o a la rumiación). Los factores precipitantes en pacientes con cáncer son múltiples: neurológicos (delirium, deterioro cognitivo, sd. piernas inquietas...), síntomas urinarios o digestivos (nicturia, sd. intestino corto...), respiratorios (SAOS, dificultad para respirar...), dolor y otros síntomas de la enfermedad, psiquiátricos/psicológicos (ansiedad, alucinaciones, depresión, preocupaciones sobre el futuro...), medicaciones concomitantes (diuréticos, corticoides, psicoestimulantes, antidepresivos estimulantes, opioides) y fenómenos de inflamación sistémica. Y por último, los pacientes van adquiriendo hábitos que favorecen que el insomnio se cronifique como estar mucho tiempo en la cama, irse a la cama pronto intentando dormir lo cual aumenta la ansiedad, dormir siestas largas, etc.^[8]

A pesar de la elevada prevalencia es un síntoma poco explorado habitualmente en las consultas. Además, suele ser difícil de controlar: incluso en los pacientes en los que la enfermedad está controlada y que experimentan una mejoría del resto de síntomas, el insomnio persiste hasta cronificarse.^[5] En las series publicadas, las pacientes con cáncer de mama son las más afectadas, puede ser debido tanto a los tratamientos como al impacto psicológico que supone los cambios corporales derivados de los mismos.

Tratamiento del insomnio

Se recomienda un uso combinado de medidas farmacológicas y no farmacológicas. Intentar detectar las causas implicadas en el insomnio en cada paciente particular para actuar sobre ellas es una medida más eficaz tanto a corto como a largo plazo.

1º Evaluación cuidadosa de las "3P" (factores predisponentes, precipitantes y perpetuantes) y actuación sobre los factores susceptibles de cambio como por ejemplo:

- Optimización del control sintomático: dolor, problemas respiratorios, sofocos...
- Evaluar y ajustar los tratamientos psicoestimulantes (ej/ si está tomando corticoides, intentar que la pauta sea diurna)

2º Terapia cognitivo conductual dirigida a mejorar algunos factores predisponentes y perpetuantes: Este tipo de terapia ha demostrado producir una mejoría del sueño más duradera que el uso de fármacos en pacientes con cáncer y de forma secundaria, mejora el estado de ánimo, la astenia y la calidad de vida en general.^[9] behavioral, and physical effects of a cancer diagnosis and treatment. Insomnia often persists for years and, when combined with already high levels of cancer-related distress, may place cancer survivors at a higher risk of future physical and mental health problems and poorer quality of life. The recommended first-line treatment for insomnia is cognitive behavioral therapy for insomnia (CBT-I Sin embargo, uno de los problemas es la falta de adherencia al tratamiento y la falta de formación de los profesionales en este campo. Precisa entre 4 y 8 sesiones. Esencialmente tiene 5 componentes: restricción del sueño, control de estímulos, higiene del sueño, reestructuración cognitiva y, en algunos casos, adquisición de técnicas de relajación.

- Terapia cognitivo-conductual:

- Intentar asociar cama-dormir (ir a la cama solo cuando vaya a dormir, salir de la cama cuando no se pueda dormir, usar la cama solo para dormir (no para leer, ni para resolver problemas...))
- Restricción del sueño: limitar el tiempo de estar en la cama al tiempo en que esté dormido, aunque al principio sea corto ira prolongándose de forma progresiva. Reducir la siesta (no más de 1 hora al día). Levantarse a la misma hora todos los días
- Higiene del sueño: evitar estimulantes (cafeína y nicotina), evitar alcohol cerca de las horas de sueño ya que puede fragmentar el sueño, no mirar el reloj, mantener la habitación con ambiente adecuado (oscuridad, silencio, agradable), cena ligera y al menos 2 horas antes de ir a dormir. educir interrupciones mientras el paciente esté durmiendo, especialmente cuando el paciente está ingresado en unidad de Paliativos: en la medida de lo posible evitar la administración de tratamientos durante las horas de sueño (orales o intravenosos, nutrición, etc) o toma de constantes, limitar las visitas en estos periodos, etc.
- Corregir el ritmo circadiano: aumentar el ejercicio y fomentar la exposición a la luz solar al menos 1 hora al día por la mañana. Intentar mantener las rutinas habituales mientras el paciente sea capaz.

- Técnicas de relajación (Mindfulness, no evidencia clara).

3º tratamiento farmacológico: El objetivo debe ser reducir el tiempo hasta el inicio del sueño, aumentar la duración y mejorar la calidad del mismo. A la hora de elegir los fármacos a utilizar debemos tener en cuenta tanto la situación de la enfermedad del paciente, como la comorbilidad y su situación funcional. Los pacientes con buen pronóstico y poca comorbilidad pueden ser tratados como individuos sin cáncer. Se recomienda que el uso de fármacos se limite a las situaciones en las que el insomnio no sea tolerable, usando siempre la menor dosis y durante el menor tiempo posible (7 días- 3 semanas) y combinando siempre con terapia cognitivo conductual e higiene del sueño.

En pacientes con corta expectativa de vida y deterioro del estado funcional, el principal objetivo es el control sintomático, por lo que se utilizarán más los fármacos ya que consiguen mejor resultado a corto plazo. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en estos pacientes es frecuente la polifarmacia y la disfunción orgánica que hace que aumente la probabilidad de tener efectos secundarios indeseados. En la tabla 1 resumimos los principales fármacos que se pueden utilizar.^[10]

Tabla 1. Tratamiento farmacológico del insomnio

Fármaco	Dosis	Beneficios	Efectos secundarios y precauciones
Zolpidem	5mg antes de dormir	Inductor del sueño (acción corta) No somnolencia diurna	Aumenta el riesgo de caídas en pacientes ancianos ingresados
Antipsicóticos			
Olanzapina	2.5-5mg antes de dormir		Pérdidas de memoria y alteraciones en la funcionalidad diurna Pueden empeorar síntomas depresivos
Clorpromacina (Largactil®)	25-50mg antes de dormir	Se puede administrar vía iv Útil en pacientes al final de la vida	
Quetiapina (Seroquel®, Risperdal®)	12.5-25mg antes de dormir		
Antidepressivosedantes			
Mirtazapina	7.5-30mg antes de dormir	Considerar en pacientes con depresión y anorexia	Dosis de 15mg si solo se quiere tener efecto sedante Aumento apetito
Trazodona (Deprax®)	25-100mg antes de dormir	Bien tolerado, pocos efectos secundarios. Seguro en pacientes ancianos con demencia	Dosis bajas (12.5 o 25mg) pueden ser suficientes, sobretodo en ancianos
Benzodiazepinas de accióncorta			
Lorazepam	0.5-1mg antes de dormir	Acción corta Rápida tolerancia	Evitar en ancianos con deterioro cognitivo (aumenta riesgo de caídas) y pacientes con insuficiencia respiratoria

Alteraciones en el estado del ánimo

Un diagnóstico de cáncer puede tener un impacto importante en la mayoría de los pacientes, las familias y los cuidadores. Los sentimientos de depresión, ansiedad y miedo son muy comunes. Los cambios en la imagen corporal pueden afectar a la autoestima y la confianza. Asimismo, se pueden alterar los roles familiares y de trabajo. Los síntomas físicos, tal como dolor, náuseas o astenia, pueden aumentar los síntomas depresivos y de angustia vital. Los pacientes sienten miedo a la muerte, al sufrimiento, al dolor o a la dependencia.

DEPRESIÓN

Entidad que afecta entre el 15 y 25% de los pacientes con cáncer. Es un trastorno infradiagnosticado ya que solamente se identifican entre el 10 y el 33% de los pacientes con cáncer como deprimidos.^[11] Este hecho conduce a que no lleven un tratamiento adecuado, a una mala calidad de vida y una menor tasa de supervivencia. En un estudio realizado solo en pacientes con tumores del SNC, se vio que aquellos pacientes con afrontamiento depresivo, vivían menos.^[12]

Etiología

En el desarrollo de la depresión intervienen diferentes factores entre los que destacan: los relacionados con el paciente como la edad joven y el antecedente de cuadro depresivo previo como principales factores de riesgo; los factores relacionados con el tumor (estadio, tipo de cáncer, síntomas relacionados) y factores relacionados con el tratamiento.

Diagnóstico

Supone un reto, ya que se solapan síntomas de la enfermedad, los efectos secundarios de los tratamientos (pérdida de apetito, de peso, trastornos del sueño, fatiga, pérdida de energía, dificultad de concentración, retardo psicomotor) y los síntomas propios de la depresión.

Contamos con diferentes instrumentos de evaluación psicológica que nos pueden ayudar a identificar a los pacientes de forma precoz (tabla 2):

- Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS).
- Cuestionario de Salud General (GHQ-28): alta sensibilidad y especificidad para detectar pacientes oncológicos con síntomas psiquiátricos.
- Screening Psicosocial para el Cáncer (PSCAN, ahora PPSCAN): compuesta por 21 ítems que evalúan 6 dimensiones relevantes en la depresión (percepción de apoyo social, apoyo social deseado, salud relacionada con la calidad de vida, ansiedad y estado de ánimo deprimido)

Tabla 2. Escalas diagnósticas en la ansiedad y depresión

	Escalas diagnósticas	Pros	Contras
ANSIEDAD Y DEPRESION	HADS (14 ítems)	Elevada sensibilidad para ansiedad Poco tiempo Excluye síntomas somáticos	Baja sensibilidad para depresión
	General Healthquestionnaire (12 ítems)	Alta sensibilidad y especificidad Pacientes oncológicos	Solo pacientes hospitalizados
ANSIEDAD	State-trait anxiety inventory	Específico de ansiedad	No detecta depresión
DEPRESIÓN	PPSCAN (21 ítems)	Evalúa 6 dimensiones relevantes en depresión	

Tratamiento

1. Tratamiento farmacológico.

Los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores selectivos de recaptación de noradrenalina (ISRN) son el tratamiento de elección en la depresión. Con pacientes oncológicos sometidos a varias quimioterapias, es importante tener precaución con las interacciones farmacológicas. Antidepresivos como la fluoxetina, la sertralina, la paroxetina y la fluvoxamina inhiben la transformación de agentes antineoplásicos a través del CYP450 3A4, lo que produce una disminución de su eficacia o mayor toxicidad de los mismos. Otros fármacos como el citalopram, el escitalopram, la venlafaxina y la mirtazapina son inhibidores débiles, lo que los convierte en una elección más segura.

2. Psicoterapia.

Mindfulness o atención plena. En las revisiones más recientes y metaanálisis publicados se observa que la terapia basada en Mindfulness en pacientes con cáncer de mama consigue reducir los síntomas de ansiedad, depresión e incluso las alteraciones del sueño al finalizar la misma y en los 6 meses posteriores. Sin embargo, parece que a largo plazo (observación a los dos años) el beneficio es muy pequeño o nulo en los síntomas de ansiedad y depresión.^[13] Por lo tanto, podría ser recomendable en este grupo de pacientes durante el tratamiento de quimioterapia pero sabiendo que el beneficio a largo plazo todavía no tiene suficiente evidencia.

3. Técnicas de relajación y terapias basadas en la imaginación

Sus efectos positivos sobre la experiencia psicológica del cáncer incluyen: alivio de la sintomatología depresiva, un mejor manejo de la ansiedad y reducción de estrés, y una mejoría en la calidad de vida global.

ANSIEDAD

Se trata de un trastorno que, en los pacientes oncológicos, no suele ser valorado por profesionales de la salud mental, sino más bien por el oncólogo, o por el médico de atención primaria, lo cual supone en muchas ocasiones el que sea infradiagnosticado e infratratado. La prevalencia está en torno al 3-16%.

El reto está en diferenciar la ansiedad normal ante un diagnóstico de cáncer ("amenaza") de una ansiedad patológica.

Clínica.

Aparecen síntomas de hiperactividad del sistema nervioso simpático: palpitaciones, sudoración, inquietud. A nivel emocional, los pacientes están preocupados, con baja concentración, refiriendo tensión muscular y fatiga.

Cuando la ansiedad es patológica suele presentar unas determinadas características que pueden ayudar a diferenciarla:

- Ansiedad inadecuada en proporción al nivel de amenaza.
- Persistencia de ansiedad en el tiempo.
Una persistencia de ansiedad 3 semanas más tarde del diagnóstico predice que ésta pueda seguir existiendo más de 6 meses después.
Los niveles de ansiedad tras un diagnóstico de cáncer suelen disminuir los siguientes años, pero puede que no vuelvan a la normalidad a pesar de un tratamiento curativo.
- Ataques de pánico recurrentes, síntomas físicos severos, creencias anormales con pensamientos de muerte cercana.
- Empeoramiento funcional. En la mayoría de las veces, la ansiedad suele coexistir junto con la depresión, por lo que en ocasiones un tratamiento adecuado para la depresión puede mejorar los síntomas de ansiedad.

Por otra parte, los niveles de ansiedad varían en función del momento en el que se encuentre la enfermedad. Es normal experimentar ansiedad los 7-10 primeros días tras recibir la noticia de cáncer y por otro lado, una muy baja ansiedad podría interpretarse como un problema de adaptación futura.

Diagnóstico

Al igual que con la depresión, disponemos de diferentes instrumentos de evaluación psicológica que nos pueden ayudar a identificar a los pacientes de forma precoz (tabla 2):

- HADS: Hospital Anxiety and depression scale.
Ventajas: Excluye síntomas somáticos, es breve (de los 14 ítems, 7 se refieren a la ansiedad) y es muy sensible para diagnosticar
Desventajas: Baja sensibilidad para detectar depresión.
- State-trait anxiety inventory: Específico de ansiedad, usado como screening. Desventajas: no detecta depresión
- General Health questionnaire: Breve (12 ítems), excluye síntomas somáticos, usado como screening. Desventajas: en pacientes ambulatorios no demostrada eficacia.

Tratamiento

1. Medidas educacionales (relajación, información, comunicación)
2. Intervención psicológica
3. Terapia farmacológica:
 - a) Betabloqueantes (control de las palpitaciones)
 - b) Antidepresivos tricíclicos (efecto ansiolítico de lento comienzo), útil en trastorno de pánico o ansiedad y depresión
 - c) Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (menos toxicidad que los previos)
 - d) Benzodiazepinas vida media corta (rápida acción, alta dependencia) y vida media larga (útil en síntomas recurrentes tras la toma de benzodiazepinas de vida media corta)
 - e) Neurolépticos (menor depresión respiratoria, no dependencia)

Se debe tener en cuenta el alto riesgo de interacciones (por la polifarmacia y por los tratamientos oncológicos) y utilizar aquellos fármacos con menor riesgo de interacción.

En conclusión, tanto la ansiedad, como la depresión son frecuentes en la población oncológica, pero infradiagnosticados e infratratados. Esto conduce a una mala calidad de vida, una pobre adherencia al tratamiento y una menor tasa de supervivencia. Existen tratamientos, tanto farmacológicos como psicoterapéuticos, que tienen elevada eficacia a la hora de reducir la sintomatología ansiosa y depresiva, así como de mejorar la salud de los pacientes. Por todo esto, es importante herramientas sencillas que nos permitan un diagnóstico precoz. De todas ellas, el HADS es el más usado.

En cuanto al tratamiento, la farmacoterapia debe ser administrada con cautela y siendo conscientes de sus interacciones con otros tratamientos. Por otra parte, existen otras terapias no farmacológicas que ayudan a mejorar el bienestar de los pacientes.

Esto hace necesario la creación de protocolos que identifiquen de forma precoz estos síntomas, para implementar un adecuado tratamiento farmacológico y psicoterapéutico, que pueda contribuir a la mejora del bienestar psicológico y físico y, en última instancia, a la mejora de la calidad de vida.

RESUMEN: DETERIORO COGNITIVO, ALTERACIONES DEL SUEÑO Y DEL ESTADO DEL ÁNIMO EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

- Tanto el deterioro cognitivo, como las alteraciones del sueño o del ánimo son frecuentes en la población oncológica.
- La mayoría de veces son de causa multifactorial.
- Su infradiagnóstico lleva a un deterioro en la calidad de la vida los pacientes. De ahí la importancia de un diagnóstico precoz, en el caso del deterioro cognitivo mediante el MMS y el HADS, para la ansiedad y depresión.
- El tratamiento más eficaz del chemobrain es la rehabilitación cognitiva.
- El tratamiento del insomnio incluye tanto una evaluación cuidadosa de las "3P" (factores predisponentes, precipitantes y perpetuantes), como diferentes fármacos, cuya elección dependerá de las características del paciente.
- En el tratamiento de los trastornos del ánimo destacan los antidepresivos tipo ISRS. Siempre tendiendo en cuenta las características de cada enfermo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jean-Pierre P, Winters PC, Ahles TA, Antoni M, Armstrong FD, Penedo F, et al. Prevalence of Self-Reported Memory Problems in Adult Cancer Survivors: A National Cross-Sectional Study. *J Oncol Pract* [Internet]. 2012 Jan [cited 2019 Sep 15];8(1):36–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22548008>
2. Ren X, Boriero D, Chaiswing L, Bondada S, St. Clair DK, Butterfield DA. Plausible biochemical mechanisms of chemotherapy-induced cognitive impairment (“chemobrain”), a condition that significantly impairs the quality of life of many cancer survivors. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2019 Sep 15];1865(6):1088–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30759363>
3. Bennett J. A brief intervention for chemobrain: Results from a pilot study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2018 Mar 9 [cited 2019 Sep 15];36(7_suppl):171–171. Available from: http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.36.7_suppl.171
4. Cifu G, Power MC, Shomstein S, Arem H. Mindfulness-based interventions and cognitive function among breast cancer survivors: a systematic review. *BMC Cancer* [Internet]. 2018 Nov 26 [cited 2019 Sep 15];18(1):1163. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30477450>
5. Schieber K, Niecke A, Geiser F, Erim Y, Bergelt C, Büttner-Teleaga A, et al. The course of cancer-related insomnia: don't expect it to disappear after cancer treatment. *Sleep Med* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2019 Sep 15];58:107–13. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1389945719300589>
6. Yennurajalingam S, Chisholm G, Palla SL, Holmes H, Reuben JM, Bruera E. Self-reported sleep disturbance in patients with advanced cancer: Frequency, intensity, and factors associated with response to outpatient supportive care consultation — A preliminary report. *Palliat Support Care* [Internet]. 2015 Apr 4 [cited 2019 Sep 15];13(2):135–43. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1478951513000850/type/journal_article
7. Irwin M, Johnson LA (Registered nurse). Putting evidence into practice. A pocket guide to cancer symptom management. 296 p.
8. Savard J, Savard M-H. Insomnia and Cancer. *Sleep Med Clin* [Internet]. 2013 Sep 1 [cited 2019 Sep 15];8(3):373–87. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556407X13000362>
9. Garland SN, Johnson JA, Savard J, Gehrman P, Perlis M, Carlson L, et al. Sleeping well with cancer: a systematic review of cognitive behavioral therapy for insomnia in cancer patients. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 2014 [cited 2019 Sep 15];10:1113–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24971014>
10. Davies A. Sleep problems in advanced disease. *Clin Med (Northfield Il)* [Internet]. 2019 Jul 15 [cited 2019 Sep 8];19(4):302–5. Available from: <http://www.clinmed.rcpjournals.org/lookup/doi/10.7861/clinmedicine.19-4-302>
11. Hernández M, Arana Z, Cruzado JA. Problemas psicológicos en pacientes con cáncer: dificultades de detección y derivación al psicooncólogo. *Psicooncología* [Internet]. 2007 [cited 2019 Sep 15];4(1):179–91. Available from: <https://revistas.ucm.es/index.php/PSIC/article/view/PSIC0707120179A>
12. Pelletier G, Verhoef MJ, Khatri N, Hagen N. Quality of life in brain tumor patients: the relative contributions of depression, fatigue, emotional distress, and existential issues. *J Neurooncol* [Internet]. 2002 Mar [cited 2019 Sep 15];57(1):41–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12125966>
13. Schell LK, Monsef I, Wöckel A, Skoetz N. Mindfulness-based stress reduction for women diagnosed with breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019 Mar 27 [cited 2019 Sep 15];3:CD011518. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30916356>

FÍSTULAS, SONDAJES Y OSTOMÍAS

Laura Sande.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Basurto. Bilbao. País Vasco.

Carla Antonilli.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Dr.Negrín. Gran Canaria.

Ramón Barceló.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Basurto. Bilbao. País Vasco.

FÍSTULAS

Por definición de tumor, el crecimiento de masas de células cancerosas en el primario o en las metástasis se suele asociar a distorsión de la anatomía, y en las neoplasias epiteliales, con frecuencia de órganos tubulares, a la aparición de obstrucciones y de fístulas. Vamos a repasar en este capítulo los aspectos más relevantes de la fistulización y su reparación sintomática con sondajes y ostomías.

Fístulas faringo-cutáneas. Los cánceres de la esfera ORL son muy deformantes. Si abren la vía digestiva hacia la piel, merman considerablemente la calidad de vida. La colocación de sondas de alimentación o de gastrostomías puede aliviar algo los síntomas, aunque la carga psicológica de no poder ingerir alimentos por vía oral es grande, y algunos pacientes prefieren comer algo aunque salga por la fístula, cosa que permitiremos.

Fístulas traqueo-esofágicas: La comunicación de la vía digestiva con la vía aérea baja, con tos tardía tras la ingesta y paso de gérmenes al árbol traqueo-bronquial se suele acompañar de un pronóstico muy malo. Aunque se pensaba que las fístulas a tráquea del cáncer de esófago empeoraban con la radioterapia, en ocasiones la respuesta al tratamiento se sigue de la cicatrización de la fístula. Dejar en reposo la zona enferma con sondas o con alimentación con gastrostomías o prótesis puede aportar cierto beneficio sintomático.

Fístulas pélvicas. Los tumores pélvicos, de recto, vejiga, próstata, útero u otros pueden cursar con fístulas con salida de heces por vagina, uretra o periné. Si la afectación rectal no es muy baja, una prótesis endoscópica recubierta puede mejorar los síntomas, al igual que derivar las heces con colostomía de descarga, y/o derivar la orina con nefrostomía percutánea. Los cuidados de la piel en la zona ulcerosa pueden aumentar el nivel de vida. Otras fístulas pélvicas pueden llevar a orinar por vagina o por fístulas a piel. En todo caso, las soluciones intervencionistas o más agresivas se limitarán a pacientes con mejor pronóstico y estado general.

Fístulas arteriales. La rotura de arterias con hemorragia tumoral es una de las situaciones más dantescas que se pueden vivir en Oncología. Con muy mal pronóstico cuando son agudas, se aconsejan sábanas oscuras (verdes, p.ej) para disimular la sangre y la sedación que proceda. Cuando son subagudas se puede recurrir a RT hemostática, a medidas locales (tranexámico, esponjas de fibrina, etc...) y corregir los trastornos de la coagulación; o a embolizaciones selectivas.

SONDAJES

Consejos generales para los sondajes:

Se preparará el equipo, con gasas, guantes, anestésicos locales y lubricantes con anestésico. Se elegirá la sonda más apropiada de tipo, calibre y rigidez para el objetivo y teniendo en cuenta las características del paciente. Se considerará el uso una dosis de analgésicos mayores por vía parenteral previo al procedimiento, y se considerará asimismo la posibilidad de colocación con control endoscópico y visión directa si se prevén dificultades de la colocación a ciegas.

SONDAJE NASOGÁSTRICO.

El sondaje nasogástrico es una técnica invasiva. Consiste en la inserción de una sonda o tubo flexible de plástico a través del orificio nasal o de la boca hasta el estómago. Se indica para administración de nutrición enteral, hidratación y/o medicación, aspiración o drenaje de contenido gástrico, lavado de estómago.

Material: Sonda nasogástrica de tamaño adecuado, lubricante hidrosoluble con anestésico tópico, tapón para la sonda, esparadrapo hipoalergénico o apósitos para fijación, guantes no estériles, jeringa de 50 ml o de alimentación, agua, gasas, fonendoscopio, bolsa colectora si fuese necesario y batea para transportar el material.

Procedimiento: Empezaremos preparando todo el material y lo introduciremos en la batea, realizaremos la higiene de manos y nos pondremos los guantes. Identificaremos al paciente y si estuviera consciente y orientado le explicaremos el procedimiento a realizar y pediremos su colaboración, si no lo estuviera lo explicaríamos a su familia. Si está con opioides podemos poner una dosis extra diez minutos antes del procedimiento. Colocaremos al paciente en posición sentado con la cabecera incorporada y examinaremos los orificios nasales, elegiremos el que mayor flujo de aire tenga.

Comenzaremos la técnica con la medición de la longitud de la sonda, para ello colocaremos el extremo de ésta en la nariz, pasándolo por el lóbulo de la oreja y llegando hasta la apófisis xifoidea, esa es la longitud a introducir. La sonda tiene unas marcas que nos indican la longitud, en los adultos lo normal es que oscile entre II y III. Colocaremos el empapador sobre el torso del paciente.

A continuación, lubricaremos el orificio nasal y la punta del tubo con el lubricante y un poco de agua, introduciremos la sonda por el orificio nasal seleccionado, el primer tramo más complicado de pasar son las coanas, por lo que tendremos cuidado de no arañar la mucosa nasal, una vez pasado este punto, inclinaremos la cabeza del paciente hacia atrás y le pediremos que trague saliva mientras traccionamos el cartílago tiroideos en sentido craneal, para facilitar el acceso de la sonda al esófago por la deglución y que no se dirija a la tráquea, mientras introducimos la sonda hasta la longitud medida anteriormente, y comprobando que no se queda en la cavidad oral. Una vez finalizado, fijaremos la sonda con un poco de esparadrapo y procederemos a su comprobación, para ello aspiraremos contenido gástrico con la jeringa y con el fonendoscopio auscultaremos el xifoides mientras introducimos de 20 a 50 ml de aire. La ausencia de ruido gástrico significa mala colocación del tubo, por lo que tendremos que volver a colocarla. Para finalizar pondremos un tapón a la sonda, conectaremos bolsa colectora o iniciaremos la nutrición, dependiendo de la finalidad del sondaje y fijaremos bien la sonda a la nariz.

Las sondas de corta duración suelen ser de PVC y tienen una duración aproximada de un mes, las de larga duración son de poliuretano y duran unos tres meses.

SONDAJES URINARIOS

Los sondajes vesicales son catéteres que se colocan con el propósito de recolectar la orina, o permitir su drenaje adecuado. Los catéteres pueden ser externos, uretrales (permanentes o intermitentes) o supra púbicos.

Los catéteres externos son menos invasivos ya que el dispositivo permanece fuera del cuerpo en forma de una bolsa urinaria, o un catéter para la vaina del pene. Son una forma efectiva de recolectar orina, pero no están indicados para manejo de obstrucción urinaria.

Los catéteres uretrales son más invasivos porque el dispositivo se inserta transuretralmente, son el tipo más común de sonda en el ámbito hospitalario. Las sondas uretrales permanentes pueden usarse a corto plazo para drenaje vesical, o para el manejo de pacientes con retención urinaria crónica.

El cateterismo intermitente consiste en retirar el catéter inmediatamente después de que la vejiga se descomprime, y las cateterizaciones posteriores realizarlas de forma programada. Este método se puede utilizar para el manejo a corto y largo plazo. Algunos pacientes pueden no ser candidatos para el cateterismo intermitente debido a molestias, obesidad, obstrucción urinaria o una deficiencia de las extremidades superiores (para candidatos a autocateterización).

Los catéteres suprapúbicos son el tipo de catéter más invasivo, porque requieren un procedimiento quirúrgico para colocar el catéter en la pared abdominal y dentro de la vejiga. Este modo permite intentos de evacuación normal sin el requisito de re-cateterismo y puede prevenir el traumatismo uretral y la formación de estenosis.

CATÉTER DE UNA VÍA: tiene un canal para drenaje, no tiene globo y está disponible en versiones con y sin revestimiento. Este catéter a menudo se denomina catéter "recto". Este tipo de catéter no está destinado a permanecer en la vejiga durante un largo período de tiempo, sino que se utiliza para cateterización intermitente y recolección de orina representativa de la vejiga, tratamiento de estenosis uretrales, instilación de drogas en la vejiga (catéter de instilación con Luer-lock), investigaciones urodinámicas y de otro tipo o para cateterismo suprapúbico sin balón.

CATÉTER BIDIRECCIONAL: Un canal se usa para la orina y otro para asegurar su lugar en la vejiga con un globo inflado. El catéter Foley es actualmente el dispositivo utilizado con mayor frecuencia para el manejo de la disfunción urinaria.

CATETER DE TRES VÍAS: tiene un tercer canal para facilitar a la vejiga continua irrigación. Este catéter se usa principalmente después de una cirugía urológica, o en caso de sangrado de un tumor de vejiga o próstata. La vejiga puede necesitar irrigación continua o intermitente para limpiar coágulos de sangre o sedimento.

CATETER CON SENSOR DE TEMPERATURA: Es un catéter especial que a veces se usa en cuidados intensivos y durante ciertas intervenciones quirúrgicas o procedimientos. El catéter tiene un sensor cerca de la punta para medir la temperatura de la orina en la vejiga. Este es un medio apropiado para determinar la temperatura corporal o central "profunda".

CATÉTER SUPRAPÚBICO: es una alternativa al catéter uretral y se inserta en la vejiga quirúrgica, a menudo bajo anestesia local. Catéter con globo de Foley, catéter sin globo o catéter con globo Foley con un extremo abierto.

INDICACIONES DE SONDAJE URETRAL:

- Retención urinaria aguda y crónica.
- Mantenimiento de un flujo continuo de orina para pacientes con dificultades de evacuación, como resultado de trastornos neurológicos que causan parálisis, o pérdida de sensibilidad que afecte la micción.
- Necesidad de mediciones precisas del gasto urinario en pacientes críticos.
- Uso perioperatorio para procedimientos quirúrgicos seleccionados.
- Pacientes sometidos a cirugía urológica, u otra cirugía en estructuras contiguas del tracto genitourinario.
- Duración prolongada anticipada de la cirugía.
- Necesidad de monitorización intraoperatoria del gasto urinario.
- Ayuda en la curación de heridas perineales abiertas, en pacientes incontinentes.
- Inmovilización prolongada (por ejemplo, columna torácica o lumbar potencialmente inestable, lesiones traumáticas múltiples como fracturas pélvicas).
- Riego/lavado de la vejiga.
- Facilitación de la continencia y mantenimiento de la integridad de la piel (cuando los métodos de tratamiento conservadores no han tenido éxito)
- Mejoría de la comodidad para el cuidado al final de la vida, si es necesario.
- Manejo de la incontinencia intratable.

Existe alguna evidencia que demuestra que a menudo se usa fuera de indicación, y en más ocasiones que las necesarias. El uso inapropiado de catéteres urinarios pone en riesgo de infección a los pacientes sondados. Se estima que el 80% de las infecciones urinarias relacionadas con la atención médica están relacionadas con el uso de sondas urinarias permanentes. Las infecciones urinarias complicadas con catéter, se asocian a aumento de la morbilidad, mortalidad, duración de la estancia y costes hospitalarios.

CONTRAINDICACIONES DEL SONDAJE URETRAL:

- Prostatitis aguda
- Sospecha de trauma uretral

INDICACIONES DEL SONDAJE SUPRAPÚBICO:

Además de las indicaciones de la cateterización uretral, se puede considerar las siguientes indicaciones:

- Retención de orina aguda y crónica que no se puede drenar adecuadamente con un catéter uretral.
- Preferido por las necesidades del paciente, p. usuario de silla de ruedas, problemas sexuales.
- Prostatitis aguda.
- Obstrucción, estenosis, anatomía uretral anormal.
- Trauma pélvico.
- Complicaciones de la cateterización uretral a largo plazo.
- Cuando el cateterismo a largo plazo se usa para controlar la incontinencia.
- Cirugía compleja uretral o abdominal.
- Pacientes con incontinencia fecal que ensucian constantemente la sonda uretral.

CONTRAINDICACIONES DEL SONDAJE SUPRAPÚBICO:

- Carcinoma de vejiga conocido o sospechado.
- Ausencia de una vejiga urinaria distendida localizada de forma palpable o ecográfica.
- Cirugía previa de abdomen inferior.
- Coagulopatía (hasta que se corrija la anomalía).
- Ascitis.
- Dispositivos protésicos en la parte inferior del abdomen, p. ej. hernia de malla.

VENTAJAS DE LOS SONDAJES SUPRAPÚBICOS RESPECTO A LOS URETRALES:

- Menor riesgo de traumatismo uretral, necrosis o uretritis inducida por catéter.
- Riesgo reducido de contaminación del catéter con microorganismos comúnmente encontrados en el intestino.
- Mayor comodidad, particularmente para pacientes que están atados a una silla.
- Acceso más fácil al sitio de entrada para limpieza y cambio de catéter.
- Más apropiado con respecto a la actividad sexual de una persona (coito).
- Se puede bloquear y evaluar la capacidad de anular la uretra antes de retirar el catéter suprapúbico.

LIMITACIONES DE LOS SONDAJES SUPRAPÚBICOS RESPECTO A LOS URETRALES:

- La inserción es un procedimiento invasivo con riesgo de sangrado y lesión visceral.
- El paciente aún puede perder orina a través de la uretra.
- Se puede requerir capacitación especializada para profesionales de la salud y cuidadores para cambio de un catéter suprapúbico.
- Los pacientes con válvulas cardíacas artificiales pueden necesitar antibióticos antes de la inserción inicial, o cambio de rutina del catéter. Sin embargo, esto dependerá de los protocolos sanitarios locales.
- Los pacientes en terapia anticoagulante requerirán la verificación de sus niveles de coagulación antes de inserción de un catéter suprapúbico. La terapia anticoagulante y los niveles de coagulación dependerá de los protocolos sanitarios locales.

RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DEL CATÉTER URETRAL

El sondaje vesical puede ser un procedimiento que impacte en la calidad de vida de los pacientes, psicológicamente, así como el discomfort que implica para el portador. El paciente debe estar adecuadamente informado sobre los motivos por los cuales se los va a sondar, las implicaciones del procedimiento, así como las posibles complicaciones que deriven de él, su uso y manejo, y contar con un soporte adecuado por parte del equipo de cuidados de la salud, para recurrir caso de ser necesario.

El cateterismo es un procedimiento estéril ya que implica la instrumentación de un tracto estéril.

El sondaje puede resultar un procedimiento doloroso, por lo que se deben utilizar geles con anestésicos para su realización. Se instilan directamente de 10 a 15 ml del gel dentro de la uretra hasta que este volumen alcance la región del cuello del esfínter/vejiga. En varones se sostiene el pene firmemente por debajo del glande con el pulgar y los dedos, y la punta de la jeringa firmemente en el meato para evitar que el gel se escape. Ayuda a evitar traumas sobre la uretra. Así mismo minimiza el discomfort que puede significar para el paciente. Se avanza suavemente manteniendo todo el tiempo el pene erguido. Si no drena la orina, se ejerce suavemente presión en la sínfisis del pubis. Comprobado que drena orina, se insufla el catéter. Cuantificación urinaria. Es adecuado en caso de retención aguda de orina, para control de la función renal, o bien el adecuado manejo de líquidos. En mujeres se separan los labios y se tracciona hacia arriba. Se aplica lubricante en el meato y posteriormente se inserta el cono de la jeringa (con gel anestésico) en el meato y se instilan 6 mL.

LIMPIEZA DEL MEATO Y CUIDADO DEL CATETER URETRAL:

La higiene diaria de rutina es todo lo que se necesita para mantener el meato limpio. En pacientes no circuncidados se debe educar a los pacientes para mantener una limpieza adecuada debajo del prepucio y eliminar el esmegma, ya que esto puede aumentar el riesgo de infecciones, causar trauma y ulceración del meato y el glande. No hay ninguna evidencia de que aplicar preparados antimicrobianos disminuya el riesgo de infecciones. Para evitar la obstrucción, se debe evitar retorcer la bolsa o el tubo colector. Y la bolsa debe mantenerse por debajo del nivel de la vejiga (para que drene por gravedad), y nunca debe descansar en el suelo. Mantener las manos limpias durante la manipulación del catéter.

COMPLICACIONES ASOCIADAS A CATETERES URINARIOS:

ITU, epididimitis, Bloqueo del catéter (por incrustaciones, sedimento o biofilm), Bypass de catéter, trauma iatrogénico, espasmo vesical, dolor vesical, hematuria, formación de un granuloma, extravasación urinaria, dificultad para quitar el catéter, carcinoma escamoso.

La infección del tracto urinario asociada al catéter (CAITU) se define como bacteriuria u funguria con un recuento de más de 103 UFC / ml, aunque solo se trata si hay síntomas. La colonización bacteriana con cateterismo es inevitable, el riesgo es del 5% por día con un riesgo de colonización de casi el 100% a los 7 a 10 días de cateterismo. Se ha estimado que la incidencia de bacteriuria es 3% a 10% más alta cada día, después de la inserción del catéter. La bacteriuria es una característica casi universal del análisis de orina en pacientes sondados, y no requiere terapia en individuos asintomáticos. Los catéteres suprapúbicos son menos propensos a causar infección sintomática en comparación con el cateterismo uretral, y son preferibles en pacientes apropiados.

LAVADO DE VEJIGA, IRRIGACIÓN E INSTILACIÓN

Las instilaciones de vejiga parecen tener varias indicaciones, una de ellas es prevenir o tratar los bloqueos del catéter. Además, los tratamientos de instilación no se limitan a soluciones salinas o de ácido cítrico; existen algunos otros, como los medicamentos de quimioterapia (es decir, mitomicina C o epirubicina) o medicamentos antiinflamatorios (por ejemplo, ácido hialurónico), para reducir la toxicidad de la braquiterapia o el reflujo vesicoureteral.

MANTENIMIENTO DEL CATÉTER EN EL SONDAJE URETRAL A LARGO PLAZO:

En los pacientes portadores de sondaje permanente son frecuentes los bloqueos del catéter. Existen varios protocolos para el lavado de catéteres y resolver el bloqueo.

Los lavados vesicales se recomiendan a menudo en circunstancias especiales, como la eliminación de incrustaciones en ciertos catéteres permanentes a largo plazo o la eliminación de coágulos de sangre después de la cirugía urológica, o en el tratamiento paliativo de la hematuria intratable.

PREVENCIÓN DE INFECCIONES:

Aumento de la ingesta de líquidos, arándanos (aunque no en pacientes sondados), higiene de manos.

OSTOMIAS

Es la derivación de un órgano tubular a la piel. El objetivo es el mantenimiento de la función del órgano o el alivio de los síntomas relacionados con la obstrucción del mismo, que en los pacientes oncológicos suele ser secundario a la progresión tumoral. Hay ostomías para alimentación, ventilación y eliminación de residuos.

La ostomía se llamaba coloquialmente la "cirugía secreta" porque era vergonzoso vivir y cuidar un estoma, a pesar del gran número de pacientes que lo portan. Es un choque emocional para el enfermo porque la mayoría de las veces se asocia a la progresión tumoral, por la alteración de la imagen corporal y de los hábitos de vida del paciente. Es importante la comunicación médico-paciente y la ayuda por asociaciones de ostomizados.

Las ostomías pueden ser definitivas o temporales según la causa por la que se realice: obstrucción intestinal, enfermedad inflamatoria intestinal, traumatismos, anomalías congénitas, edema de glotis,...

Al planificar una ostomía es importante intentar mantener la mayor cantidad posible del órgano o sistema afecto y elegir la zona cutánea del estoma para disminuir las complicaciones; se suelen evitar resaltes óseos, pliegues cutáneos o cicatrices previas, limitaciones del paciente, que podrían dificultar la posterior colocación de bolsas colectoras. El sitio más frecuente de las digestivas es la piel situada a dos tercios desde la espina iliaca anterosuperior hacia el ombligo, pero en obesos se suele poner más alto para ser más accesible al paciente. Hay que tener en cuenta la vascularización del estoma y del órgano que se exterioriza, evitando la isquemia o congestión del estoma que pueden dar lugar a complicaciones.

Una vez realizado el estoma, si es de descarga precisa la colocación de un dispositivo para recoger el material efluente.

Los dispositivos pueden clasificarse en bolsas cerradas (que se deben cambiar cuando se hayan recogido las emisiones) o abiertas (como las bolsas de urostomía: provisto de un grifo inferior para la evacuación periódica de la orina sin cambio de bolsa).

Todas las bolsas están constituidas por un adhesivo (disco con resinas que se adhiere a la piel pudiendo ser con o sin aros), un filtro (en bolsas abiertas o cerradas, para dejar pasar el gas evitando el aumento de la bolsa pero evitando el mal olor), un plástico (cuerpo de la bolsa) y cubierta suave, el clipper (cierre) de seguridad (une la bolsa al adhesivo, es importante una unión muy estanca para evitar la fuga de olores y de gas y que sea fácil el cambio de bolsa), las válvulas de vaciado y anti-reflujo y pinzas para el canal de vaciado.

Es muy importante tras la realización de la ostomía la correcta elección del dispositivo que la cubre según el tipo de efluente y el estado de la piel periestomal.

No se debe olvidar instruir al paciente en la limpieza cuidadosa del estoma eliminando restos de heces y secándolo después. Es importante también cuidar la piel periestomal y no alterarla por medios físicos o químicos.

OSTOMÍAS DIGESTIVAS:

Constituyen la mayoría.

- **Esofagotomía:** sección del esófago y abocamiento del extremo proximal a piel. Se realizaban para evitar el paso de saliva desde la boca a tramos inferiores del tracto digestivo debido a la imposibilidad de progresión de la misma por obstrucción. Hoy en día está en desuso gracias a las prótesis. Era de difícil cuidado.
- **Gastrostomía:** realización de un orificio trascutáneo que comunica el interior del estómago con la piel, y que admite la colocación de una sonda para evacuación del contenido gástrico (gastrostomía de descarga) o introducción de la alimentación (de alimentación), estas últimas las más frecuentes. Dada la buena tolerancia de la gastrostomía con menos complicaciones que la sonda nasogástrica, se utiliza de forma frecuente de manera preventiva temporalmente en situaciones como en radioterapia de zona ORL. La gastrostomía endoscópica percutánea: tras sedación profunda en la sala de endoscopia se realiza una endoscopia rutinaria seguida de una punción trascutánea, 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, posteriormente se introduce por ella una sonda French que progresará hasta el estómago con los movimientos deglutorios. A las 24h se podrá iniciar alimentación líquida y posteriormente los preparados nutricionales. No presenta muchos problemas para su cuidado por la manera de realización y por estar taponada tras la utilización, pudiendo realizar una vida prácticamente normal con ella.
- **Yeyunostomía:** abocamiento del yeyuno proximal. Infrecuente, enfermos que no pueden alimentarse de manera oral y tampoco son tributarios de una gastrostomía (neoplasias gástricas o del esófago distal en los que no se puede realizar gastrostomía por invasión del estómago por el tumor o por gastrectomía previa). Es muy importante evitar el contacto de la piel con el contenido intestinal y el alimento, muy irritante si refluye, ya que esto puede originar lesiones cutáneas intensas y difíciles de tratar. La nutrición para la yeyunostomía debe ser completamente líquida y se precisan más de 5 horas por cada litro de alimentación. Exige la utilización de bombas de alimentación continua.
- **Ileostomía:** abocamiento del ileon terminal a piel, normalmente en fosa iliaca derecha evitando las rugosidades del ombligo. Se practica cuando ha sido preciso realizar una colectomía total y la ileostomía se convierte en el orificio de descarga definitivo (Ej. enfermedad inflamatoria intestinal). En ocasiones se realiza de forma temporal para proteger las suturas en caso de intervenciones quirúrgicas complejas como la colectomía, reconstruyéndose posteriormente 8 semanas-3 meses después, para que la anastomosis esté bien curada. El contenido es muy irritante, la bolsa colectora debe ser estanca. Se elimina más de 1L diario. Como es muy frecuente la diarrea, que puede superar los 4L, se debe evitar la deshidratación. Puede realizarse con o sin un reservorio continente (aunque hay una gran tasa de reoperación por fallo de la continencia).
- **Colostomía:** abocamiento del colon que puede ser: cecostomía (si se aboca el ciego, en desuso, procedimiento descompresivo de difícil manejo), transversotomía y sigmoidostomía. Se realizan dejando en la piel el extremo del colon. Se suele realizar por laparoscopia, aunque en caso de adherencias puede convertirse en laparotomía. La técnica estándar atraviesa con un trefino el musculo recto abdominal dando más estabilidad al estoma, sin necesidad de una malla aunque se puede colocar para reducir riesgo de hernia paraestomal. Puede ser permanente o temporal.

Permanente Se suele realizar por resección del recto por tumor, incontinencia fecal por disfunción anal, protocolectomía total por Enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa severa.

Debe ser de tipo terminal (derivar totalmente el tránsito), en un lugar de fácil manejo para el paciente y lo más distal posible para que las deposiciones sean más formadas. El lugar más adecuado es 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.

Temporal: lo más frecuente por obstrucción intestinal, permite una cirugía programada no urgente del proceso oncológico, por isquemia intestinal...; realizar una reconstrucción posterior del tránsito intestinal, debe realizar por laparotomía y 6-8 semanas de efectuada la colostomía, para dar tiempo que se resuelva la inflamación generada por el acto quirúrgico previo. La colostomía en asa en vez de terminal, permite desviar el tránsito intestinal de forma temporal y sin desviarlo de forma completa, se usa para proteger anastomosis difíciles de realizar o cuando se prevé dificultad para la cicatrización, curación de fístulas, sepsis...; de fácil confección (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, y se asegura con un vástago en el mesocolon por 7-10 días) y se hace funcionante al finalizar el cierre de la pared abdominal con una cirugía local.

Complicaciones de la colostomía:

- Agudas: edema (primeras 24h si no es por obstrucción no aparecen heces), necrosis del estoma (producida por un orificio cutáneo estrecho que provoca la isquemia del estoma), hemorragias del estoma y la irritación de la piel por el contacto con heces/pegamentos usados en el disco (siendo esta última la más frecuente).
- Crónicas: estenosis y retracción (producidas por abscesos o isquemia crónica del muñón) y las hernias y el prolapso intestinal. Las más frecuentes son la frecuencia y consistencia de las evacuaciones y el cuidado de la piel, por lo que son muy importantes las medidas dietéticas.
- La isquemia o necrosis de una ostomía digestiva es una situación grave que ocurre normalmente en las primeras 24 horas. Lo común es en pacientes con pared abdominal gruesa o ostomía tipo terminal. Al tornarse isquémico cambia de coloración y sus bordes no sangran. Si la necrosis va más allá de la aponeurosis precisa una nueva ostomía urgente por riesgo de perforación hacia cavidad abdominal. Tienen más riesgo las aperturas pequeñas.
- El prolapso de una colostomía ocurre con mayor frecuencia en las que se realizan en asa, por una confección defectuosa al dejar el orificio aponeurótico demasiado grande y un colon proximal redundante no sin fijado a la pared. El prolapso puede tener compromiso vascular lo que requiere reparación inmediata.
- Hernias paraostómicas: por una apertura de la fascia o aponeurosis demasiado grande o por localizar la ostomía por fuera del músculo recto abdominal y tienen poca tendencia a complicarse pero son muy molestas para el paciente porque no se logra adecuar bien la bolsa a la colostomía. Puede realizarse reparación local (reparar el orificio herniario colocando una malla alrededor de la colostomía) o reubicando la colostomía en otro sitio. [2]
- La retracción de las ostomía es por una inadecuada movilización del colon, pared abdominal gruesa, o mesenterios cortos. Requiere cuidados prolijos o fabricar una nueva ostomía.
- Estenosis del orificio de ostomía: puede ocurrir a nivel de la piel o de la aponeurosis del músculo de la pared abdominal. Aparece después de una isquemia del segmento exteriorizado, una infección local o una apertura en la piel demasiado pequeña.
- Alteraciones de la piel periestomía.
- Psicosociales como pueden ser filtrado de material desde la bolsa, olor, dificultades con la bolsa, incompatibilidad y requisitos de la dieta; esto lleva a alteraciones psicológicas tales como ansiedad, depresión, problemas sexuales y aislamiento social especialmente en nuevos ostomizados. Se debe empezar por un consejo preoperatorio por una enfermera especialista en ostomías para ayudar a los pacientes a adaptarse a los cambios que conlleva el estoma. En todo momento requiere seguimiento por dicha enfermera, apoyo psicológico, integración en grupos de pacientes ostomizados, recomendaciones al paciente sobre la limpieza diaria del estoma, secado posterior, cremas, cambios de bolsa, cómo contactar con algún problema...

OSTOMÍAS UROLÓGICAS:

Se pueden clasificar en continentes, si tienen algún sistema de retención urinaria o incontinentes, abiertas a bolsa. Tipos de ostomía urológica:

Nefrostomía: comunicación del riñón con la piel a través del parénquima renal.

Pielostomía: derivación de la orina al exterior a través de un catéter insertado en pelvis renal.

Ureterostomía cutánea: consiste en abocar 1-2 uréteres a la piel. La ureteroileostomía tipo Bricker, es una ostomía especial secundaria a cistectomía, en la que se derivan los dos uréteres a una neovejiga no continente, realizada con ileon, que posteriormente se ostomiza definitivamente a la piel.

Cistotomía, derivación a través de sonda desde la vejiga a la piel.

Uretrostomía: poco usada, de la uretra a la piel.

Urostomía continente, 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 sondajes intermitentes.

Las complicaciones del estoma urinario son similares a las que se producen en los estomas digestivos. Agudas: edema (suele ceder con frío local), necrosis, hemorragia del estoma. Crónicas: retracción, hernias (medidas preventivas como usar faja, evitar los esfuerzos y la ganancia de peso). Importante las recomendaciones al paciente sobre los cuidados del estoma para evitar alteraciones psicológicas y otras complicaciones.

OSTOMÍAS DEL ÁREA ORL

La traqueostomía se realiza cuando la laringe se obstruye y no permite el paso del aire o la faringe es incapaz de impedir que los alimentos entren en los pulmones. Es preciso comunicar la tráquea con el exterior para respirar o alimentarse. No cumple funciones de evacuación o alimentación, sino mantener abierta vía aérea y permitir la respiración. Conlleva la necesidad de una apertura permanente del estoma, que de por sí tiende a la deformidad o cierre espontáneo, lo que obliga a la utilización de instrumentos que mantengan la apertura del estoma, cánulas de plata o de plástico. 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. Hay cánulas de traqueotomía estándar (para traqueotomías transitorias), de traqueotomía fenestrada (con un orificio en la parte convexa para permitir el paso de aire a la laringe) y la cánula de laringectomía (más corta y estrecha 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.

Puntos Clave:

FISTULAS

- Faringo-cutáneas (limitan mucho la calidad de vida):
 - Mantener la alimentación (sondas, prótesis, ostomías)
 - Control sintomático y psicológico
- Tráqueo-esofágicas (mal pronóstico):
 - Apurar tratamiento antineoplásico
 - Sondas, prótesis, ostomías
- Fístulas pélvicas (muy incapacitantes)
 - Prótesis recubiertas
 - Derivaciones y ostomías
- Fístulas arteriales (muy aparatosas)
 - Radioterapia hemostática
 - Apoyo sintomático-Sedación

SONDAJES

Preferible premedicar con opioides de acción rápida. Lubricantes con anestésico. Pasarla, comprobarla y fijarla.

- Nasogástrico
 - Para alimentación
 - Para evacuación en las obstrucciones digestivas altas
- Urinario
 - Uretral. Muy habitual, por retención sobre todo. Valorar retirarla si se puede, ya que es fácil que se infecte la orina. En uso crónico, frecuente necesidad de lavados para desbloquearla.
 - Suprapúbico (rara vez)

OSTOMIAS

- Digestivas, sobre todo Gastrostomía para alimentación, mejor calidad de vida que con la sonda nasogástrica. Y Colostomía temporal o permanente para mantener la evacuación y dejar en reposo zonas distales (estenosis, fístulas...)
- Urológicas, sobre todo Nefrostomía y Ureterostomía para derivar obstrucciones de vía urinaria a piel.
- ORL, traqueotomías para permitir la entrada de aire a vía respiratoria o para impedir paso de alimentos de la vía digestiva a la aérea.

Son procedimientos invasivos que intentan aliviar síntomas incapacitantes a menudo en pacientes en el final de la vida. Su uso juicioso se debe adaptar a la situación y preferencias de pacientes y familias individualizando en cada caso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wercka J, Cagol PP, Melo AL, et al. Epidemiology and outcome of patients with postoperative abdominal fistula. *Rev Col Bras Cir* 2016; 43:117.
2. Saclarides TJ. Rectovaginal fistula. *Surg Clin North Am* 2002; 82:1261.
3. Nelson R, Edwards S, Tse B. Prophylactic nasogastric decompression after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; :CD004929.
4. Gilbert B, Naidoo TL, Redwig F. Ins and outs of urinary catheters. *Australian journal of general practice*. 2018;47(3):132.
5. European Association of Urology Nurses (EAUN): Evidence-based guidelines for best practice in urological health care – Male external catheters in adults: Urinary catheter management – Condom catheter, urinary sheath, penile sheath (2016)
6. Cataldo PA. Technical tips for stoma creation in the challenging patient. *Clin Colon rectal Surg* 2008; 21:17.
7. Odensten C. Use of Prophylactic Mesh when creating a colostomy does not prevent parastomal hernia: a randomized controlled trial-STOMAMESH. *Ann Surg* 2019; 269:427.
8. Whitehead A. Technical considerations in stoma creation. *Clin colon rectal surg*. 2017 Jul, 30(3): 162-171.

ASTENIA. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Araceli Sabino Álvarez.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz.

Salvador Gámez Casado.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz.

Cármén Beato Zambrano.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla.

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.

Astenia proviene del griego Asthenos y etimológicamente significa a: "no" y sthenos: "vigor"; por tanto lo podríamos definir como falta, pérdida o disminución de fuerza o energía.

La National Comprehensive Cancer Network (NCCN) la define como "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 actividad normal"¹.

La astenia generalmente es descrita por los pacientes oncológicos como una sensación desproporcionada de estar cansados, sensación subjetiva de debilidad o falta de energía y que además no mejora con el reposo. Esto supone la diferencia fundamental con la astenia que presenta la población sana que sí mejora con el reposo, ya que constituye una respuesta funcional al estrés físico o psíquico y por tanto tiene un efecto protector.

Es frecuente encontrarla tanto en pacientes con diagnóstico actual de cáncer como en otros que han sobrevivido y se encuentran en seguimiento durante meses y hasta años después de haber finalizado el tratamiento. En ocasiones puede aparecer hasta varios meses antes de que la enfermedad tumoral se haga clínicamente evidente.

Es un síntoma muy inespecífico, ya que puede aparecer en múltiples patologías severas de tipo crónico como son la enfermedad renal o hepática, enfermedades neurológicas degenerativas, trastornos cardiacos o neumológicos descompensados, etc. De hecho constituye el síntoma más común en las consultas de cuidados paliativos ya sea de pacientes oncológicos o de cualquier otra estirpe en fase terminal. También supone uno de los síntomas menos reconocidos y menos tratados por los profesionales que atienden a estos pacientes.

Se estima que la astenia tumoral oscila entre el 48-75% de los pacientes con cáncer², llegando a aumentar hasta el 85% en la fase terminal de la enfermedad. Probablemente sea el síntoma más frecuente en este tipo de pacientes y el que más influya en su calidad de vida, ya que interfiere a nivel físico, emocional, social y económico³. Es un problema que va aumentando a medida que la enfermedad progresa y que tiene que ver tanto con este avance, como con los efectos secundarios de los tratamientos empleados (radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia o cirugía) u otras comorbilidades presentes en el mismo paciente.

DIAGNÓSTICO Y MEDICIÓN DE LA ASTENIA.

Como hemos comentado previamente la fatiga relacionada con cáncer es un problema muy común, ya que la mayoría de los pacientes van a experimentar algún grado de astenia durante su tratamiento y, hasta un tercio de ellos, presentarán astenia persistente varios años después de finalizar dicho tratamiento.

Su diagnóstico no se basa simplemente en preguntarle al paciente si se encuentra cansado, ya que una amplia mayoría e incluso si esto mismo se le pregunta a población sana, respondería que sí. Se necesitan de criterios diagnósticos estrictos, lo cual nos viene recogido y establecido según la Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-10 (Tabla 1).

Tal es así que cuando se aplican estos criterios encontramos tasas de prevalencia menores que lo que hasta ahora se había reportado en encuestas o estudios retrospectivos. Esto queda ilustrado en un estudio de validación de los criterios diagnósticos propuestos para la CIE-10 que se llevó a cabo en 379 pacientes que estaban recibiendo quimioterapia con o sin radioterapia. De ellos, 141 (37%) había presentado fatiga al menos durante dos semanas en el último mes, aunque sólo 66 (17%) alcanzaron los criterios diagnósticos propuestos para la fatiga relacionada con cáncer⁴.

Tabla 1. Criterios de la CIE-10 para la fatiga relacionada con el cáncer

Los siguientes síntomas han estado presentes cada día o casi todos los días durante el mismo período de dos semanas en el último mes:

1. Cansancio crónico significativo, disminución de la energía o aumento de la necesidad de descansar, fuera de proporción con cualquier modificación reciente del grado de actividad; además de cinco o más de los siguientes:
 1. Quejas de debilidad general, extremidades pesadas.
 2. Concentración o atención disminuida.
 3. Disminución de la motivación o del interés de participar en las actividades habituales.
 4. Insomnio o hipersomnia.
 5. Sueño que no refresca ni restaura.
 6. Percepción de que se necesita luchar para superar la inactividad.
 7. Reactividad emocional marcada (por ejemplo, tristeza, frustración o irritabilidad) ante la sensación de cansancio crónico.
 8. La dificultad de llevar a cabo tareas cotidianas se le atribuye a la sensación de cansancio.
 9. Percepción de que hay problemas con la memoria a corto plazo.
 10. El cansancio después del ejercicio extenuante dura varias horas.
2. Los síntomas ocasionan una aflicción clínica significativa o un deterioro en el funcionamiento social, profesional o de otras áreas importantes del comportamiento.
3. Hay signos en la historia clínica, el reconocimiento médico o el resultado de análisis de que los síntomas surgen como consecuencia del cáncer o del tratamiento del cáncer.
4. Los síntomas no surgen principalmente como consecuencia de trastornos psiquiátricos simultáneos, como una depresión intensa, trastorno de somatización, trastorno somatoforme o delirio.

Según diversas guías de práctica clínica de grupos de expertos como la American Society of Clinical Oncology (ASCO)⁵ o la de la NCCN¹, a todos los pacientes con enfermedades malignas se les debería hacer un cribaje de fatiga relacionada con cáncer en la visita inicial, en cada ciclo de quimioterapia, al final del tratamiento oncológico, al diagnóstico de la enfermedad avanzada y al menos una vez al año durante el seguimiento.

Para ello se pueden emplear escalas cuantitativas o semicuantitativas como la escala analógica visual (EVA) que va del 0 al 10, donde 0 representa la ausencia de fatiga y 10 la peor fatiga imaginable. Fatiga leve abarcaría de 1-3, moderada de 4 a 6 y severa de 7-10. Sin embargo no es capaz de evaluar otros problemas concomitantes que puedan estar influyendo en la percepción subjetiva de cansancio como son anemia, caquexia o depresión como principales causas.

Otro ejemplo de escala cuantitativa ampliamente empleado en las consultas de Oncología, sobre todo para la medición de fatiga relacionada con el empleo de quimioterapia, sería la que recoge la National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE v5.0 fatigue): Grado 1: fatiga que se alivia con el descanso; Grado 2: fatiga que no se alivia con el descanso, limitando las actividades cotidianas de la vida diaria; Grado 3: fatiga que no se alivia con el descanso, limitando las actividades cotidianas de la vida diaria y el autocuidado.

Para fines de investigación o cuando la astenia es un síntoma prioritario, se deberían completar cuestionarios específicos multidimensionales de astenia. Para ello se han desarrollados y validado diversos instrumentos para cuantificar la fatiga relacionada con cáncer. Unos de los más empleados serían la subescala de fatiga y anemia de la Functional Assessment of Cancer Therapy instrument (FACT-F), el Brief Fatigue Inventory (BFI), la escala de fatiga bidimensional, el Multidimensional Fatigue Symptom Inventory-Short Form (MFSI-SF) y la subescala de fatiga del cuestionario de calidad de vida de la European Organization for Research and Treatment (EORTC QLQ C30)⁶.

Estos cuestionarios deben ser fácilmente entendibles y requieren de un tiempo para su contestación, por lo que en los estudios se deberían de comunicar las tasas de no cumplimentación.

VALORACIÓN CLÍNICA.

Los pacientes considerados con fatiga leve o grado 1 no requieren de mayor valoración clínica, sino que deben ser tranquilizados y educados en estrategias para conservar energía.

Cuando la fatiga es moderada o severa, es decir que interfiere con sus actividades cotidianas, requiere de una evaluación clínica focalizada al correcto diagnóstico del estado de la enfermedad (fundamentalmente a descartar progresión o recurrencia) y una valoración completa encaminada a la detección de causas tratables que puedan estar contribuyendo en el síndrome.

Historia clínica:

Primeramente debemos preguntarle al paciente sobre el momento de instauración, duración e intensidad de la astenia y si interfiere con actividades de la vida cotidiana. En el caso de que se instaure o empeore de forma brusca deberemos buscar la presencia de otros síntomas que puedan hacer sospechar de progresión o recaída de la enfermedad. Todo ello se verá completado por una valoración completa del resto de órganos que hayan podido afectarse directa o indirectamente.

Es muy importante también revisar la medicación que el paciente toma en domicilio y que puedan estar interaccionando o que haya una sobredosificación. En ocasiones efectos secundarios de estos medicamentos puedan interferir en la sensación de fatiga como por ejemplo bradicardia en los betabloqueantes, somnolencia en los opioides y antihistamínicos o sedación con las benzodiazepinas.

También es muy importante preguntarle al paciente sobre alteraciones emocionales como por ejemplo ansiedad, depresión y alteraciones del sueño, que pueden ser tratadas o remitidos a otros especialistas para un óptimo control.

Exploración física:

Haciendo una evaluación sistemática por órganos y sistemas podemos detectar datos que nos orienten hacia situaciones patológicas concretas como por ejemplo insuficiencia cardiopulmonar, palidez y taquicardia en caso de anemia, aparición de adenopatías patológicas en caso de progresión, valoración de la masa muscular y del panículo adiposo para descartar sarcopenia/caquexia, etc.

Valoración Nutricional:

Es muy importante hacer siempre una adecuada valoración nutricional en todo paciente oncológico y especialmente en aquellos pacientes con síndrome de fatiga-astenia y es que estas dos circunstancias suelen ir muchas veces de la mano. Se debe evaluar la ganancia o pérdida de peso, aporte calórico, presencia de síntomas que puedan estar afectando a una correcta alimentación (mucositis, estreñimiento, náuseas, anorexia o disfagia).

El mantener un adecuado estado nutricional puede mejorar los síntomas relacionados con la fatiga. Aquellos pacientes con problemas de desnutrición severa deben ser remitidos a un endocrino y/o nutricionista.

Parámetros de Laboratorio:

Mediante una analítica simple podemos obtener importante información sobre causas tratables de forma rápida y sencilla. Una de las causas más comunes la constituye la anemia la cual se puede corregir de forma inmediata mediante transfusión sanguínea y si no es demasiado incapacitante mediante la suplementación con hierro o ácido fólico. Es conocido que diversos tratamiento antineoplásicos como son por ejemplo los inhibidores de tirosín kinasa (ITK) pueden provocar hipotiroidismo o hipertransaminemia, también es conocido que los platinos pueden provocar hipomagnesemia y los bifosfonatos hipocalcemia.

También podemos detectar complicaciones que pudieran surgir ya sea directa o indirectamente relacionadas con el tumor o con los tratamientos que estamos empleando como por ejemplo sepsis (en el contexto de neutropenia o no); insuficiencia hepática (por infiltración tumoral, tóxica o farmacológica) insuficiencia renal (por ejemplo uropatía obstructiva por infiltración tumoral o tóxica por cisplatino).

Para realizar una aproximación básica se recomienda la realización de los siguientes parámetros:

- Electrolitos: sodio, potasio, calcio, fósforo, magnesio y bicarbonato.
- Bioquímica básica: glucosa, urea, creatinina, transaminasas, bilirrubina, Fosfatasa alcalina, LDH, albúmina y proteínas totales.
- TSH
- Hemograma con recuento completo de hematíes, leucocitos y plaquetas.

TRATAMIENTO.

Tal y como vimos en el punto anterior, en el manejo de los pacientes con astenia secundaria a cáncer lo primero es identificar la causa que la justifica, y tratarla enérgicamente si la hubiera. Suele ser difícil pues en general se trata de la suma de diversos factores como la enfermedad en progresión y los efectos adversos de los tratamientos administrados.

En caso de no encontrar un justificante claro se debería proceder a un tratamiento sintomático.

En general, nos encontramos ante dos tipos de tratamientos. Los de tipo farmacológico y los no farmacológicos, los primeros requieren una adecuada selección de los pacientes puesto que no están exentos de toxicidad ni de efectos secundarios.

Medidas no farmacológicas:

- **Ejercicio:** La actividad física es importante para mantener una sensación de bienestar y mejorar la calidad de vida. Los beneficios del ejercicio en términos de beneficiar el estado de salud han sido demostrados en múltiples ensayos clínicos. Tiene la capacidad de contrarrestar los efectos del tumor y la toxicidad del tratamiento sobre la capacidad física. Las guías de ASCO recomiendan la realización de 150 minutos de ejercicio aeróbico a la semana (natación, ciclismo o marcha atlética). Los pacientes pueden presentar múltiples síntomas que le impidan hacer deporte, tales como dolor, disnea, náuseas, o tener ciertas condiciones que les impidan hacer deporte como lesiones óseas metastásicas o trombocitopenia significativa. Por lo que, el ejercicio prescrito deberá individualizarse acorde a la edad, el género, el tipo de cáncer y el tratamiento que está recibiendo. En general, aquellos pacientes que practican ejercicio han evidenciado mejorías físicas y psicológicas⁷.
- **Higiene del sueño:** Mantener un horario de sueño nocturno adecuado tiene un efecto de disminución de la astenia diurna. Aplicando simples medidas como evitar siestas de larga duración, evitar el consumo de productos con cafeína antes de ir a la cama, vaciar la vejiga antes de acostarse o tomar un vaso de leche caliente antes de dormir, mejoran el patrón de sueño. Es de especial interés también la reducción del estrés, el cual se puede positivamente mejorado gracias a terapias cognitivo-conductuales. Aún así, puede haber algunos pacientes que no respondan a estas medidas, en cuyo caso, puede ser necesario el uso de fármacos para ayudarles a dormir, tales como las benzodiazepinas, los antihistamínicos y los hipnóticos, como por ejemplo el zolpidem. El uso de la melatonina no se recomienda⁸.
- **Terapia cognitivo-conductual:** Intervención psicológica que ayude al manejo del estrés o técnicas de relajación⁹. También es una buena idea enseñar estrategias de afrontamiento, este tipo de intervención se puede hacer bien a nivel individual o bien a nivel grupal.
- **Intervenciones cuerpo-mente:** Como puede ser el yoga, que ha demostrado ser beneficioso. Los ejercicios de respiración, las posturas y la meditación también han demostrado mejorar la disfuncionalidad diurna y reducir el uso de medicación para dormir. El uso del "mindfulness" es útil y mejora la calidad del sueño¹⁰. La acupuntura parece tener también un efecto beneficioso sobre la astenia (mental y corporal), la ansiedad y la depresión.
- **Otros:** Existen algunas medidas que también podrían resultar beneficiosas, como erradicar la creencia de que la energía se recuperará pasando más horas en la cama, una dieta sana eliminando grasas saturadas y bebidas carbonatadas y la musicoterapia.

Tratamiento farmacológico:

- **Tratamiento de la anemia:** En los casos en lo que se detecta, lo primero es buscar una causa potencialmente reversible y tratarla (hemorragia activa, hemólisis, déficit férrico o de vitamina B12 o ácido fólico). En caso de no encontrarla, optaremos por tratamiento sintomático:
 - Trasfusión de concentrados de hematíes: mejoran la astenia, la disnea y sus efectos son beneficiosos a corto plazo, aproximadamente 15 días.
 - Estimulantes de la eritropoyesis: son beneficiosos para mejorar la astenia y mejoran la calidad de vida en pacientes en los pacientes en tratamiento con quimioterapia. Un aumento de hasta 2 g/dl se correlaciona con una mejora de la astenia hasta un máximo de 12 g/dl⁷.
- **Glucocorticoides:** Han demostrado ser beneficiosos en el tratamiento de la astenia, el dolor y las náuseas, mejorando la calidad de vida de los pacientes con cáncer avanzado¹¹. No existen diferencias significativas entre ellos, si bien el más estudiado es la dexametasona. El principal problema son los efectos secundarios a largo plazo (infecciones, insomnio, hiperglucemia...) por lo que su uso debería estar restringido para el tratamiento de la astenia en pacientes en fase terminal.
- **Psicoestimulantes:** Son fármacos capaces de estimular la conducta, por un mecanismo que implica la reducción del umbral de los sistemas de alerta o vigilia. Actúan incrementando los niveles de dopamina en el sistema nervioso central¹². Actúan rápido, y son generalmente seguros y bien tolerados. Los pacientes que más se benefician son aquellos con estadios más avanzados y astenia más intensa (>7/10), sobre todo los que responden el primer día de tratamiento¹². El beneficio de los psicoestimulantes en pacientes con astenia tumoral fue establecido por una revisión de la Cochrane en 2010 que incluía pacientes de cinco ensayos clínicos¹³. En particular, se benefician bastante los pacientes con sedación inducida por opioides y aquellos con deterioro cognitivo secundario a tumores cerebrales. Están contraindicados en enfermedades cardiovasculares y enfermedades psiquiátricas¹².

- Metilfenidato: bloquea los receptores dopaminérgicos en distintas áreas cerebrales aumentando los niveles de dopamina. Se toma dos veces al día, dosis iniciales de 5 mg, en desayuno y almuerzo para minimizar el insomnio, dosis superiores a 30 mg al día no han reportado beneficios. Como efectos secundarios principales se describen inquietud, insomnio y sequedad de boca¹⁴. Al margen de las contraindicaciones habituales, no se debe usar en hipertiroidismo ni glaucoma de ángulo estrecho.
 - Modafinilo: inhibe los transportadores de dopamina en áreas cerebrales específicas que regulan el ritmo sueño-vigilia. Se administra en una sola dosis de 100 mg en la mañana y es habitual subir dosis hasta 200 mg al día para alcanzar la máxima eficacia. Similares efectos secundarios al metilfenidato, añadiéndose cefalea y mareo.
- **Acetato de megestrol:** La pérdida de más de un 5% del peso corporal puede resultar en una importante morbimortalidad. El acetato de megestrol mejora la astenia e incrementa la energía y el apetito. Por otro lado, aumenta el riesgo vascular, por lo que debe evaluarse correctamente el balance riesgo/beneficio para su uso.
 - **Testosterona:** El hipogonadismo afecta a dos terceras partes de la población masculina con cáncer. Se sabe que niveles bajos de testosterona en el varón se asocian a astenia, anorexia, depresión, insomnio y actividad física reducida¹⁵. La terapia de sustitución mejora la calidad de vida y la astenia tumoral. El objetivo del tratamiento es alcanzar niveles entre 70 y 270 ng/dL. Contraindicado en pacientes varones con cáncer de mama y paciente con cáncer de próstata o elevación del PSA.
 - **Antidepresivos:** pueden resultar útiles, puesto que casi la mitad de los pacientes con enfermedades tumorales tienen un proceso depresivo asociado, y la astenia puede ser un síntoma de la depresión, y se convierte en un círculo vicioso que sería recomendable intentar cortar. El bupropion ha demostrado mejoría de la astenia en 2-4 semanas, pero se trataban de ensayos abiertos y sería necesario la realización de ensayos randomizados y con mayor potencia para demostrar su eficacia. Por otro lado, se han llevado a cabo ensayos con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, como la paroxetina y la sertralina, que no han arrojado datos positivos de mejoría en la astenia, así como si mejoraba los síntomas de depresión, reforzando de esta forma el pensamiento que se tiene de los mecanismos de producción de ambas entidades son diferentes. Para pacientes, con síntomas depresivos y además con insomnio, la amitriptilina puede ser una buena opción, pues actúa en la inducción y el mantenimiento del sueño.
 - **Ginseng americano y guaraná:** Tienen un efecto reductor de la astenia moderada y pueden ser una alternativa para pacientes recibiendo tratamiento activo, siempre y cuando se compruebe ausencia de interacciones, tanto con ciertos quimioterápicos como con anticoagulantes.

RESUMEN

La astenia tumoral o fatiga relacionada con cáncer es un síndrome complejo a la par que frecuentes en los pacientes oncológicos. Está infradiagnosticada e infratratada a pesar de ser uno de los síntomas que más afectan a la calidad de vida de los pacientes.

Es muy importante hacer un cribado en todos los pacientes en la visita inicial, en cada ciclo de quimioterapia, al final del tratamiento oncológico, al diagnóstico de la enfermedad avanzada y al menos una vez al año durante el seguimiento. Para su valoración debemos emplear escalas de medida como por ejemplo la EVA, de tal modo que pacientes con astenia moderada o severa se debe hacer un estudio más exhaustivo mediante una adecuada historia clínica, exploración física, revisión de medicación domiciliaria y parámetros de laboratorio tratando de detectar causas tratables o reversibles.

El tratamiento de la astenia tumoral es complejo, puesto que su origen es multifactorial, es fundamental tratar de alargar lo máximo posible el uso de fármacos y la aplicación de medidas no farmacológicas puede ser muy útil. Corregir la causa es siempre lo más importante para poder atajar la raíz del problema y en caso de precisar tratamiento sintomático, disponemos de varias armas terapéuticas que podemos utilizar con seguridad y datos de eficacia, si bien es importante la selección del paciente adecuado para cada una de ellas, pues no están exentos de efectos secundarios.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology Cancer. Cancer related Fatigue version 1.2019. En www.nccn.org. Acceso 12 Marzo 2019
2. Piper Bf, Cella D. Cancer-related fatigue: definitions and clinical subtypes. *J Natl Compr Canc Cetrw* 2010;8:958-966
3. Hofman M, Ryan JL, Figueroa-Monseley CD, Pascal JP, Morrow GR. Cancer-Related fatigue: The Scale of the problema. *The Oncologist* 2007;12:4-10
4. 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
5. Bower JE, Bak K, Berger A, et al. Screening, assessment and management of fatigue in adult survivors of cancer: an American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline adaptation. *J Clin Oncol* 2014;32:1840-1850
6. Cancer-related fatigue. Prevalence, Screening and clinical assessment. <https://www.uptodate.com/contents/cancer-related-fatigue-prevalence-screening-and-clinical-assessment>
7. Mayo NE, Moriello C, Scott SC, et al. Pedometer-facilitated walking intervention shows promising effectiveness for reducing cancer fatigue: a pilot randomized trial. *Clin Rehabil* 2014; 28:1198-1209
8. Roscoe JA, Garland SN, Heckler CE, et al. Randomized placebo-controlled trial of cognitive behavioral therapy and armodafinil for insomnia after cancer treatment. *J Clin Oncol* 2015; 33:165-171
9. 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* 2014; 25:791-800
10. Johns SA, Brown LF, Beck-Coon K, et al. Randomized controlled pilot trial of mindfulness-based stress reduction compared to psychoeducational support for persistently fatigued breast and colorectal cancer survivors. *Support Care Cancer* 2016; 24:4085-4096
11. Hardy JR, Rees E, Ling J, et al. A prospective survey of the use of dexamethasone on a palliative care unit. *Palliat Med* 2001; 15:3-8
12. M.A. Portela, A. Sanz, M. Martínez, C. Centeno. Asthenia in advance cancer and the use of psychostimulants. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2011, Vol. 34 (3): 471-479
13. Minton O, Richardson A, Sharpe M, et al. Drug therapy for the management of cancer-related fatigue. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; :CD006704
14. Lasheen W, Walsh D, Mahmoud F, Davis MP, Rivera N, Khoshknabi DS. Methylphenidate side effects in advanced cancer: a retrospective analysis. *Am J Hosp Palliat Care* 2010; 27: 16-23
15. Pulivarthi K, Dev R, Garcia J, et al. Testosterone replacement for fatigue in male hypogonadic patients with advanced cancer: A preliminary double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 30, 2012 [suppl; abstr e19643]

HEMORRAGIAS Y SANGRADOS

Javier Ballesteros Bargués.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario del Sureste Arganda del Rey. Madrid.

Víctor Manuel Díaz Muñoz de la Espada.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario del Sureste Arganda del Rey. Madrid.

J. Rafael Carrión Galindo.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario del Sureste Arganda del Rey. Madrid.

Las hemorragias afectan al 6 -10% de los pacientes oncológicos en fase avanzada¹. Pueden darse desde pequeñas hemorragias ocultas, hasta sangrados exteriores importantes. Las hemorragias agudas son la presentación más grave, pueden ser la causa del fallecimiento y generan mucha angustia tanto en el paciente, como en la familia y cuidadores, debido a que es un síntoma que genera malestar y mucha alarma. La familia debe estar convenientemente informada acerca de la posibilidad de estos síntomas.

Muy diversas son las causas y los mecanismos de sangrado en estos pacientes: pueden ser originados por el propio tumor a nivel local (tumores ORL, digestivos, vesicales), o por los propios tratamientos antineoplásicos (trombopenias por Quimio/Radioterapia, mucositis), por comorbilidades o tratamientos por otras patologías (anticoagulación, varices esofágicas), o por situaciones metabólicas propias de la situación terminal (diátesis hemorrágicas).

La literatura existente es muy limitada, con estudios retrospectivos y ausencia de ensayos aleatorizados [difíciles de realizar dada la complejidad y las consideraciones éticas en estos pacientes]. El tratamiento debe de ser multimodal e involucra a muchas especialidades distintas. No existe estandarización de las definiciones, los tratamientos y su evaluación².

El objetivo principal en estas situaciones depende de la reversibilidad, el lugar de atención (domicilio versus hospital) y el tipo de sangrado. Por regla general, se intenta frenar dicho sangrado, tranquilizar al paciente, y caso de ser síntoma final, evitar la angustia asociada. El sangrado agudo es la 4ª causa de Sedación paliativa, por detrás del dolor, disnea y delirium (entre el 7-9% de los casos en las diversas series retrospectivas).

TIPOS

En función del tiempo:

- Hemorragia limitada: ausencia de síntomas de sangrado en más de 48 horas, con estabilidad hemodinámica y analítica.
- Hemorragia persistente: sangrado presente a más de 48 horas, con repercusión hemodinámica (TAS < 10 0mmHg o pulso > 100/minuto) o analítica (caída de > 6 puntos del hematocrito en 24 horas, o pérdidas menores en más de 2 días).

En función del origen:

- Sangrados digestivos: Hematemesis, vómitos en poso de café, hematoquecia, melenas, hemoperitoneo...
- Sangrados respiratorios: hemoptisis, hemotórax, epistaxis
- Sangrados genitourinarios: metrorragia, hematuria, uretrorragia
- Sangrados intracraneales: hematoma subdural, hemorragia cerebral
- Sangrados cutáneos: tumor primario, úlceras, petequias, hematomas

En función de la gravedad:

- Sangrados agudos graves: amenazan la vida del paciente de forma inmediata
- Sangrados agudos: gran cantidad con repercusión hemodinámica, pero potencialmente reversible
- Sangrados leves: no amenazantes para la vida de forma inmediata, no producen inestabilidad hemodinámica ni grandes descensos analíticos.

ETIOLOGÍA, PRESENTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

Los mecanismos pueden ser múltiples y además actuar simultáneamente. Destacamos los causados por los propios tratamientos: antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), citostáticos (produciendo principalmente trombocitopenias), antiangiogénicos, anticoagulantes (orales, heparinas); los causados por el propio tumor: infiltración local de vasos en los diferentes órganos, liberación de sustancias anticoagulantes, alteraciones hepáticas; así como las comorbilidades existentes de base: trombocitopenias idiopáticas, hepatopatías crónicas y varices esofágicas, trastornos hereditarios hematológicos³.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, varían en función del origen de la hemorragia, como hemos detallado anteriormente.

En cuanto al diagnóstico, principalmente es clínico, con la visualización directa e indirecta del sangrado. Otras veces, viene oculta tras el descubrimiento analítico, por lo que es importante una buena anamnesis (incluyendo historial de tratamientos recibidos y administrados en el día a día) y exploración física minuciosa (destacar la búsqueda de sangrados que no se exteriorizan).

Es importante una analítica completa que incluya hemograma (hemoglobina y recuento plaquetario), coagulación y bioquímica básicas (importancia de productos nitrogenados en sangrados digestivos, así como producción de proteínas).

En cuanto a las pruebas de imagen, destaca la utilidad de la TAC para descartar sangrados ocultos a cavidades interna (hemoperitoneo, hemotórax, sangrado cerebral), así como angiografías para valorar existencia de sangrado activo. De gran utilidad, muchas veces diagnósticos y terapéuticos a la vez, se encuentran los estudios endoscópicos, tanto digestivos, como respiratorios (laringoscopia, broncoscopia), incluso genitourinarios.

TRATAMIENTOS

Es fundamental en estos casos establecer qué pacientes presentan alto riesgo de sangrado, y discutir su manejo dentro de una valoración integral del paciente⁴. Tanto el paciente como su familia deben ser involucrados, para intentar controlar al máximo la ansiedad de la difícil situación, si se da en un ambiente no hospitalario. Deben estar preparados frente al impacto visual y emocional (por ejemplo, con el uso de sábanas, mantas y toallas oscuras).

La intervención terapéutica para el sangrado debe comenzar estableciendo objetivos de atención, y la elección del tratamiento debe guiarse por la esperanza de vida y la calidad de vida del paciente. Debe considerarse la comodidad del paciente durante el proceso de tratamiento y las posibles consecuencias posteriores.

Podemos destacar también, que al ser una de las causas de sedación paliativa, se ha de disponer de la medicación sedante y del acceso adecuado (intravenoso, subcutáneo), y tener a la familia instruida para su uso, si fuese necesario.

Medidas Generales

Si el pronóstico y la calidad de vida lo permiten, lo primero son las medidas de resucitación generales, como es la reposición de fluidos y volumen, y las medidas específicas para detener el sangrado⁵. En estos casos, se pueden valorar también las drogas vasoactivas y transfusiones de derivados sanguíneos, así como plasma fresco y vitamina K. Las medidas de confort solo se deben valorar en la etapa más terminal.

Como primera medida, habría que **retirar toda la medicación que pueda ser desencadenante del episodio de sangrado**. Principalmente AINEs y esteroides, de muy amplio uso en oncología, pueden ser desencadenantes de sangrados digestivos. Las terapias anticoagulantes, ya sea por vía oral⁶ (acenocumarol) como sc (HBPM), son otro factor desencadenante de hemorragias en estos pacientes. Tanto en el seno del tratamiento de trombosis (muy frecuentes en pacientes oncológicos), como en los tratamientos por comorbilidades (valvuloplastias, arritmias auriculares), hay que sopesar el riesgo-beneficio, puesto que un episodio de hemorragia aguda puede ser amenazante para la vida.

La **trombocitopenia** puede ser el resultado del **tratamiento quimioterápico, radioterápico o de la propia enfermedad neoplásica por infiltración medular**. Los recuentos plaquetarios $<100.000/mm^3$, en ciertas ocasiones determinan cautela en el uso de quimioterapia y radiación por el temor de empeorar la trombocitopenia y aumentar el riesgo de hemorragia. Valoraremos suspender tratamientos activos, si ello conlleva una trombopenia con elevado riesgo de hemorragia, más todavía en las últimas fases, donde dichos tratamientos carecen de valor clínico destacable.

Tratamientos sistémicos

La **transfusión de hemoderivados** hay que tenerla presente como parte de las medidas de reanimación en pacientes con hemorragias activas. En estas situaciones, hay que tener una estrategia común con la familia del paciente y el propio paciente (no transfundir puede ser interpretado como un acto de desatención médica por la familia), así como con los diversos servicios del hospital, principalmente urgencias (puerta de entrada de estos pacientes con hemorragias activas). Cuando no está desestimada la transfusión, existen diversas guías de manejo⁷, aunque todas interpretables en el contexto de pacientes paliativos, y sin datos de estudios específicos.

En líneas generales, la transfusión de plaquetas hay que tenerla en cuenta por debajo de un recuento de 10.000/mm³ con riesgo de sangrado, o con recuentos < 20.000/mm³ con algún dato de sangrado (epistaxis, sangrado gingival). También valorar con recuentos <50.000/mm³ en aquellos pacientes que vayan a ser sometidos a terapias diagnósticas o terapéuticas invasivas (punción lumbar, endoscopias, cirugías). Cada unidad transfundida, suele elevar el recuento entre 6.000 y 10.000 plaquetas/mm³.

En cuanto a la transfusión de hematíes⁸, se recomienda en situaciones donde la anemia es severa y resultante de la pérdida hemorrágica y/o agrava síntomas como la fatiga y la disnea en los pacientes paliativos. La transfusión de plasma fresco se reserva para situaciones y pacientes muy seleccionados, principalmente con deficiencias de factores de la coagulación, o que requieran reversión inmediata de una sobredosificación de anticoagulantes orales (tipo acenocumarol).

El tratamiento con **vitamina K** se puede utilizar para corregir la coagulación de los pacientes en tratamiento con acenocumarol, en aquellos con deficiencias de los factores de coagulación K-dependientes (factores II, VII, IX, X), en enfermedad hepática, enfermedad por excesiva resección de intestino delgado, o en obstrucción biliar intrahepática y extrahepática. La vía de elección, si es necesario revertir rápidamente el efecto, es la intravenosa⁹.

El **ácido tranexámico** es un fármaco antifibrinolítico que no ha sido estudiado en pacientes con cáncer avanzado. Basándonos en su eficacia en las cirugías (metaanálisis que demuestra reducción de la mortalidad por sangrado en un tercio)¹⁰, y viendo su utilidad en pequeñas series, se avala su uso en estos pacientes. Su empleo se asocia a un mayor riesgo trombótico. Por su efecto terapéutico, la dosis recomendada es de 10 mg /kg vía intravenosa cada 6-8 horas.

Tratamientos Locales

La **presión, vendajes compresivos y agentes locales**, son de utilidad en sangrados de fácil acceso, principalmente lesiones cutáneas o mucosas. Son de utilidad el uso de apósitos antiadherentes específicos como la espuma de gelatina o la esponja de colágeno, o apósitos impregnados con sustancias como el sucralfato o ácido tranexámico directamente sobre la lesión sangrante. También los procedimientos más intervencionistas con láser y crioterapia, principalmente sobre lesiones cutáneas.

La **radioterapia** externa presenta unos resultados variables entre las distintas localizaciones: desde una eficacia del 80% en cáncer de pulmón¹¹, pasando por 85% en sangrados rectales y vaginales, así como 60% en hematuria por carcinoma vesical¹². Más complicada es su eficacia en HDA y tumores ORL, con el añadido de RT previas que limitan la dosis. El efecto suele aparecer a las 24-48 horas de la primera dosis.

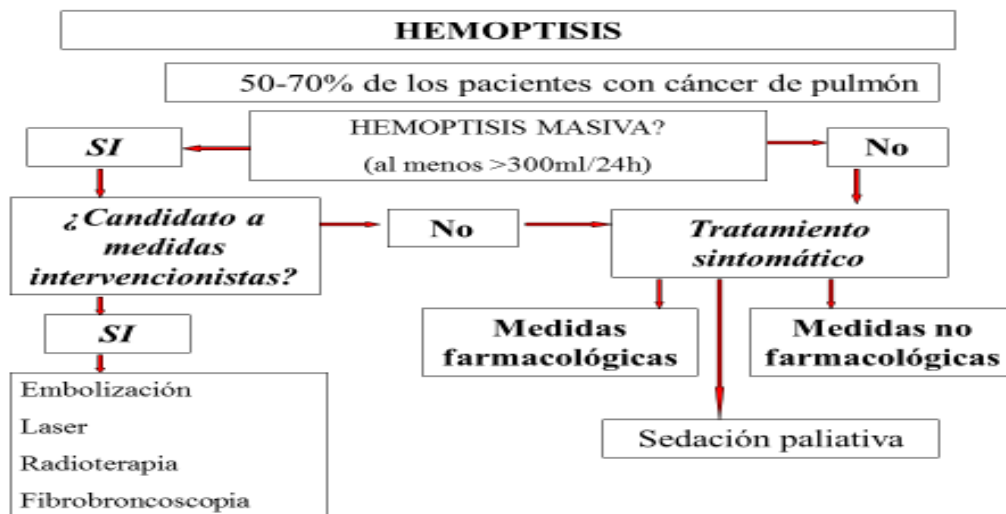
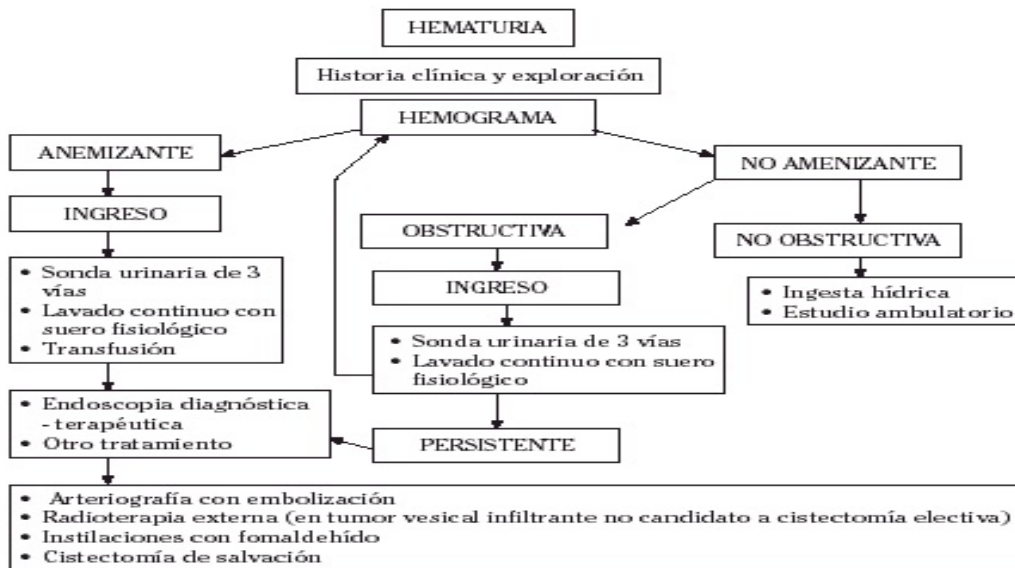
En cuanto a la dosificación, se han empleado diversos estudios en diversas localizaciones para esclarecer la dosis óptima y el tipo de fraccionamiento, llegando a la conclusión de que no existen grandes diferencias de eficacia, e incluso menor toxicidad en tratamientos con pocas dosis. En función de la situación general del paciente, y las características del sangrado, se pueden realizar dosis únicas (las preferidas, 8-10 Gy), dosis fraccionadas cortas (4-5 Gy en 3-5 ciclos) o dosis fraccionadas más largas (30-40 Gy en 10-15 ciclos).

Los **tratamientos endoscópicos** incluyen la endoscopia alta, la colonoscopia, la broncoscopia y la cistoscopia. Permiten el tratamiento de sangrados sobre los órganos visualizados, utilizando diversos mecanismos: administración de sustancias esclerosantes como la adrenalina, la cauterización, el láser, la colocación de clips o la ligadura de vasos (para varices esofágicas). Suelen tener más utilidad en lesiones poco desarrolladas, y su principal problema son las altas tasas de resangrado¹⁴.

Los tratamientos de **radiología intervencionista**, encabezado por la **embolización transcutánea**, son posibles en casos seleccionados, donde no existan alteraciones de la coagulación, ni vayan a producir una isquemia importante en órganos vitales. Se puede realizar con medios mecánicos, o con infusión de sustancias esclerosantes (como alcoholes). Suelen tener una efectividad entre el 70-90%¹⁵, con tasas no despreciables de resangrados. También cabe destacar las complicaciones, encabezadas por el síndrome post-embolización (dolor, fiebre, vómitos). Los beneficios han sido reportados en pacientes con cánceres que afectan la cabeza y el cuello, pelvis, pulmón, hígado y tracto gastrointestinal.

La **cirugía** se reserva para casos donde el paciente se encuentre con una situación funcional buena y hayan fallado tratamientos conservadores. Incluyen la ligadura de vasos y la resección del tejido/órgano sangrante.

ALGORITMOS EN SITUACIONES ESPECIALES



CONCLUSIONES

Las hemorragias y sangrados en los pacientes oncológicos en las fases avanzadas de la enfermedad suelen ser frecuentes, e importantes porque pueden ser potencialmente mortales. El algoritmo de prevención y manejo debe ir en función de la situación basal del paciente, la esperanza de vida y la calidad de vida. Se debe informar al paciente y a su familia de la posibilidad de esta complicación, por la alarma que le acompaña y el alto riesgo de mortalidad. Se deben trazar unas recomendaciones, más aún si el paciente se encuentra en cuidados domiciliarios.

Dentro de los distintos tipos de tratamientos, en función de la causa y el lugar del sangrado, hay que individualizar el manejo del paciente. Tampoco hay que despreciar el tiempo de ejecución y resultados del tratamiento, así como la accesibilidad a los mismos. En reglas generales, cesar al agente causal si existe, y las medidas de soporte hemodinámico han de ser las primeras medidas, seguidas de tratamientos generales, y en función de la localización, valorar los tratamientos dirigidos. Dadas las características de estos pacientes, no existen ensayos clínicos aleatorizados que avalen la mayoría de las recomendaciones y las establecidas se apoyan en series de casos, por lo que las indicaciones nunca deben ser tomadas como estándares de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pereira J, Phan T. Management of bleeding in patients with advanced cancer. *Oncologist*. 2004;9:561-570.
2. Johnstone C, Rich SE. Bleeding in cancer patients and its treatment: a review. *Ann Palliat Med* 2018;7:265-273.
3. Benítez-Rosario MA, Toribio G. *Tratamientos protocolizados en Cuidados Paliativos*. 1ª edición. Ed You & Us; Madrid, 2010.
4. Chow E, Abdolell M, Panzarella T, et al. Predictive model for survival in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5863-9.
5. Jamjian MC. Bleeding problems in palliative care patients. Evidence based symptom control in palliative care. In: Lipman AG, Jackson KC, Tyler LS, eds. *Systemic Reviews and Validated Clinical Practice Guidelines for 15 Common Problems in Patients with Life Limiting Disease*. Binghamton, NY: The Haworth Press Inc., 2000:37-46.
6. Schulman S, Shrum J, Majeed AS. Management of bleeding complications in patients with cancer on DOACs. *Thrombosis Research* 2016; 140 (Supp 1): S142-S147.
7. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, et al. Platelet transfusion: A clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med* 2015;162:205-13.
8. Monti M, Castellani L, Berlusconi A, Cunietti E. Use of red blood cell transfusions in terminally ill cancer patients admitted to a palliative care unit. *J Pain Symptom Manage* 1996;12:18-22.
9. Shields RC, McBance RD, Kuiper JD, Li H, Heit JA. Efficacy and safety of intravenous phytonadione (vitamin K1) in patients on long-term oral anticoagulant therapy. *Mayo Clinic Proc* 2001;76:260-266.
10. Ker K, Edwards P, Perel P, Shakur H, Roberts I. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: Systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e3054.
11. Langendijk JA, ten Velde GP, Aaronson NK, de Jong JM, Muller MJ, Wouters EF. Quality of life after palliative radiotherapy in non-small cell lung cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:149-155.
12. Dirix P, Vingerhoedt S, Joniau S, Van Cleynenbreugel B, Haustermans K. Hypofractionated palliative radiotherapy for bladder cancer. *Support Care Cancer*. 2016;24:181-6.
13. Senkus-Konefka E, Dziadziuszko R, Bednaruk-Mlynski E, et al. A prospective, randomised study to compare two palliative radiotherapy schedules for non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Br J Cancer* 2005;92:1038-45.
14. Thosani N, Rao B, Ghouri Y, et al. Role of argon plasma coagulation in management of bleeding GI tumors: Evaluating outcomes and survival. *Turk J Gastroenterol* 2014;25 Suppl 1:38-42
15. Hague J, Tippett R. Endovascular techniques in palliative care. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010;22:771-80.

ACCESOS VENOSOS: TIPOS, INDICACIONES, MANEJO Y CUIDADOS

Pilar Diz Taín.

Servicio de Oncología Médica. Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE).

Soledad Medina Valdivieso.

Servicio de Oncología Médica. Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE).

J. Manuela Pedraza Lorenzo.

Servicio de Oncología Médica. Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE).

El tratamiento del paciente con cáncer exige un acceso venoso estable que se utiliza para una amplia gama de indicaciones, como es la infusión de quimioterapia, otras terapias farmacológicas, de hemoderivados, soporte nutricional e incluso la toma de muestras sanguíneas.

La importancia de preservar el sistema venoso periférico es un concepto que aún no se ha asimilado totalmente, y se estima que casi el 50% de los pacientes con cáncer siguen recibiendo quimioterapia a través de un acceso venoso no estable, al menos durante los primeros ciclos¹. Los criterios que conducen a la decisión de implantar un catéter venoso central (CVC) a menudo no están predefinidos y la decisión se toma porque el sistema venoso periférico ya no es utilizable o incluso porque lo solicita el propio paciente. Incluso con respecto a la elección del tipo de acceso venoso central, no parece haber ningún procedimiento disponible basado en evidencia científica o guías. La evaluación de todos los elementos debe dirigir la elección hacia el dispositivo menos invasivo, con la mayor probabilidad de cumplir los objetivos propuestos, durante el tiempo requerido, con el menor número posible de inserciones y, sobre todo, con el menor riesgo de complicaciones, ya que aunque el uso de CVC proporciona beneficios importantes, esto puede verse contrarrestado por su potencial para inducir complicaciones locales y sistémicas².

En el siguiente capítulo trataremos los tipos de CVC más usados, sus indicaciones y el diagnóstico y manejo de sus principales complicaciones.

Consideraciones sobre Catéteres Venosos Centrales

Un CVC es un dispositivo de acceso vascular central hecho de material biocompatible (silicona, poliuretano, etc), cuya parte terminal se ubica en la unión cavoatrial o en la vena cava inferior (VCI). Se considera que el caudal de la unión cavoatrial y VCI es la ubicación óptima para la punta del catéter debido a una menor probabilidad de contacto directo con el endotelio y un efecto de mayor dilución cuando se administran infusiones de alta osmolaridad o quimioterapia.

Las venas de elección para colocar un CVC son la yugular interna y la subclavia. Las guías sugieren que la inserción en la yugular interna puede presentar un mayor riesgo de infección, mientras que las complicaciones mecánicas asociadas con el cateterismo son más comunes en la vena subclavia. La vena femoral debe evitarse siempre que sea posible debido al mayor riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) e infecciones. En caso de utilizarse en una situación de emergencia debería reemplazarse tan pronto como sea posible.¹⁻⁴

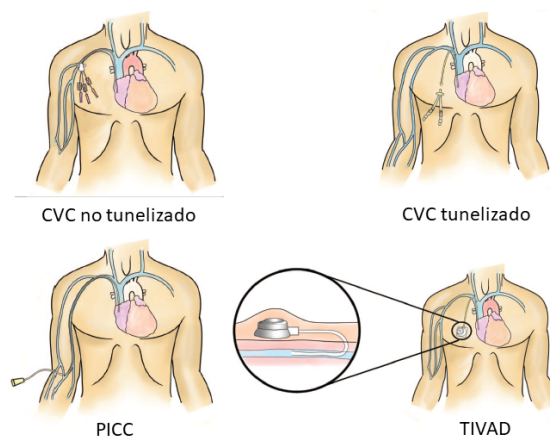
La evidencia es concluyente y existe unanimidad en la comunidad científica para recomendar las técnicas de visualización por ultrasonidos para el posicionamiento de accesos venosos centrales y periféricos. En comparación con las técnicas tradicionales basadas en puntos de referencia anatómicos externos, la inserción de CVC guiada por ultrasonido hace que el procedimiento sea más seguro, aumentando las posibilidades de posicionamiento exitoso en el primer intento y disminuyendo el riesgo de complicaciones (punción arterial accidental, hematoma, hemotórax, infecciones, trombosis).⁵

Aunque existen dispositivos que ofrecen varias luces, se recomienda el mínimo número de luces y el diámetro menor porque reduce el riesgo de TVP e infección.¹⁻⁴

Tipos de Catéter Venoso Central.

Actualmente se utilizan diferentes tipos de CVCs^{3,4,6} [Fig.1]:

- **CVC de inserción central no tunelizado (CICC, FICC):** dispositivo de uso a corto plazo (hasta 7–10 días), monolumen o multilumen (hasta 5), que generalmente se inserta de forma percutánea directamente a la vena subclavia, yugular interna o femoral (FICC).
- **CVC de inserción periférica (PICC):** dispositivo para pacientes en los que se requiere un acceso intermitente a medio plazo (4 semanas a 6 meses). Se inserta a través de las venas basilicas, cefálicas o braquiales hacia la vena cava superior.
- **CVC tunelizado (ej. Catéter Hickman®):** dispositivo con un manguito que se implanta quirúrgicamente, lo que permite que el catéter se deslice debajo de la piel (tunelización) antes de insertarse en el vaso central (subclavia, yugular interna o femoral), proporcionando protección adicional contra la infección. Como resultado, el punto de entrada al distrito venoso no corresponde al sitio de salida cutánea. Es un catéter de uso a largo plazo (meses/años).
- **CVC totalmente implantado (TIVAD),** (ej. Port-A-Cath®), que consiste en un catéter y un reservorio con una membrana autosellante a la que está conectada el catéter que se inserta en la vena subclavia o yugular interna. Puede ser mono o de doble lumen y su uso es a largo plazo (meses/años). El reservorio se implanta quirúrgicamente a nivel del tórax en casi todos los casos, aunque cuando existen condiciones que impiden la implantación a ese nivel se puede considerar su colocación a nivel braquial (ej. pacientes con radioterapia recibida o programada en cuello o tórax). Los TIVADs tienen la ventaja de permitir al paciente hacer una vida normal cuando no están en uso.



CVC, catéter venoso central; PICC, catéter central de inserción periférica; TIVAD, dispositivo de acceso venoso totalmente implantado.

Principales Indicaciones¹

- Imposibilidad o dificultad para obtener un acceso venoso periférico, incluso con la ayuda de técnicas de visualización.
- Pacientes clínicamente inestables y/o con regímenes complejos de infusión (infusiones múltiples simultáneas).
- Administración de sustancias irritantes o hiperosmolares que requieren un mayor calibre venoso.
- Terapia de infusión continua o intermitente a largo.
- Necesidad de monitorización hemodinámica invasiva (CICC, FICC).

Manejo de las Principales Complicaciones Relacionadas con Catéteres Venosos Centrales

Consideraciones generales

Según cuando ocurran con respecto a la inserción de la vía central, las complicaciones pueden ser tempranas (neumotórax, hemotórax, arritmias cardiacas normalmente transitorias que se previenen colocando adecuadamente la punta del catéter, hematoma de la bolsa donde se aloja el reservorio, dehiscencia de la herida quirúrgica), o tardías que aparecen tras la primera semana (disfunción del catéter, trombosis, infección). El primer grupo está íntimamente relacionado con las maniobras de colocación del catéter, mientras que el segundo con el correcto manejo y los cuidados del dispositivo.

En este sentido, la inserción y manipulación del catéter deberán ser realizadas por personal entrenado y experimentado, manteniendo las máximas condiciones de asepsia y medidas de barrera adecuadas. La higiene de manos es fundamental, usando en todo momento guantes durante las manipulaciones y desinfectando la zona con clorhexidina gluconato al 2% en 70% de alcohol, antes y después de acceder al sistema, o povidona yodada en alcohol en pacientes alérgicos. No se recomienda el uso de antibióticos profilácticos porque no disminuyen la incidencia de infecciones. En pacientes con alto riesgo de infección (trasplante alogénico, leucemias, infecciones recurrentes) puede considerarse el uso de catéteres impregnados con antimicrobianos.^{1-4,7}

Se recomienda, a lo largo de las distintas punciones del reservorio procurar rotar la zona de punción, para minimizar las lesiones cutáneas y los daños en la membrana, utilizando exclusivamente agujas acodadas tipo Huber.

El lavado y el sellado^{1,4,7} son fundamentales no sólo para prevenir su oclusión sino también, para eliminar todo el material que favorece la anidación de microorganismos y así reducir el riesgo de bacteriemias.

El **lavado** de un catéter se define como una inyección manual de cloruro sódico al 0.9% o también llamada solución salina normal (SSN) para limpiar el catéter. Utiliza la técnica push-pause, **pulsátil** o turbulenta que reduce el tiempo de adherencia de depósitos sólidos con respecto al lavado por flujo laminar. Para no ejercer una presión excesiva, que podría provocar daño o incluso rotura, se utilizan jeringas no menores de 10 ml. Se recomienda una descarga manual de 10 ml, excepto en los productos viscosos, como hemoderivados, nutrición parenteral (NP) y medios de contraste, en los que se sugiere un volumen de descarga de 20 ml. De hecho, estos productos tienen un mayor riesgo de infección relacionada con el catéter. Importante lavar antes y después de la administración de la medicación, conocida con el acrónimo de SAS: descarga de SSN (S), seguida de la administración (A) de medicamentos o líquidos, seguida de una descarga de SSN (S). El uso de una secuencia similar, con el acrónimo SBS, es aún más importante para el procedimiento de toma de muestra sanguínea, debido a la naturaleza viscosa de la sangre.

El **sellado** se define como la inyección de un volumen de líquido limitado, tras el lavado, durante el tiempo en que no se usa el catéter. Su objetivo es prevenir la pérdida prematura de funcionalidad manteniendo su permeabilidad. Tradicionalmente, se utiliza un anticoagulante, como la heparina diluida. Las guías recomiendan heparina a una dosis entre 10 a 100U/mL. No obstante, sigue abierta la cuestión sobre las posibles diferencias en eficacia entre el sellado realizado con heparina o SSN. Se ha sugerido que usar la técnica de **presión positiva** evita el reflujo de la sangre hacia el catéter, definida como la extracción de la jeringa, mientras aún se ejerce presión sobre el émbolo cuando se inyectan los últimos 0,5 ml. El volumen de sellado debe ser suficiente para llenar todo el catéter. Para la mayoría de las soluciones de sellado de baja concentración (ej. heparina de 100U/ mL), cuando se renueva el sellado, la nueva solución puede instilarse sin aspiración o lavado con SSN. El tiempo óptimo entre dos procedimientos de sellado cuando el catéter no está en uso, no está bien estudiado. Comúnmente, se sugiere un período de tiempo entre 8 y 24 horas para catéteres de uso a corto plazo y semanalmente o más en catéteres de larga duración. Para los TIVADs, los intervalos de sellado son más prolongados (mensual a cada 6-8 semanas). (Tabla 1).

Tabla 1. Recomendaciones de Lavado y Sellado⁷

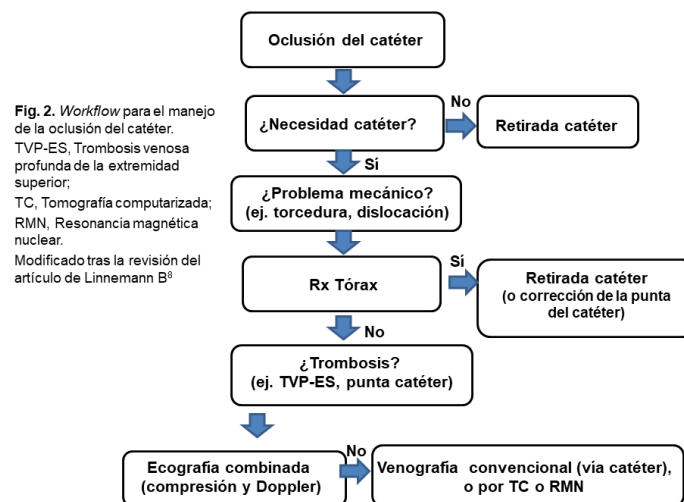
Recomendaciones de Lavado	
Técnica	Usar un flujo pulsátil (push-pause) Utilice una descarga con bolos de 10 x 1 ml con un intervalo de tiempo de 0,4 s entre 2 bolos
Volumen	Use una descarga de 10 ml para todos los catéteres intravenosos (a excepción de las cánulas periféricas, use 5 ml) Use una descarga de 20 ml después de la infusión de productos viscosos como hemoderivados, nutrición parenteral y medios de contraste
Régimen	Lavar con SSN antes y después de la administración de medicamentos de fluidos (SAS) Lavar con SN antes y después de la toma de muestras sanguíneas (SBS)
Recomendaciones de Sellado	
Técnica	Utilizar la técnica de presión positiva al desconectar una jeringa. Cierre las abrazaderas y déjelas cerradas cuando no estén en uso
Volumen	1.0 ml para cánulas periféricas 1.5 ml para líneas medias, PICC, CVC no tunelizados y catéteres tunelizados de diámetro pequeño (≤ 1 mm DI) 2.5 ml para catéteres tunelizados de gran diámetro (> 1 mm DI) TIVAD (volumen de reservorio de hasta 0.6 ml, no se incluye el volumen de la aguja Huber)
Régimen	Entre 8h - 24h para catéteres a corto plazo Semanalmente en catéteres de larga duración. Entre 6 - 8 semanas en TIVADs

SSN, suero salino normal; PICC, catéter central de inserción periférica; CVC, catéter venoso central; DI, diámetro interno; TIVAD, dispositivo de acceso venoso totalmente implantado

Obstrucción del catéter

Una obstrucción del catéter puede ocurrir por causas trombóticas, no trombóticas, o mecánicas. Las no trombóticas están relacionadas con precipitados que pueden formarse por mezclas de fármacos con un pH extremo, cristales de fosfato cálcico o depósitos de lípidos. Puede ser endoluminal (deterioro del dispositivo por lavado inadecuado, torcedura del segmento interno del mismo, trombo intraluminal o en la punta del catéter, precipitación de fármacos incompatibles, lípidos o medio de contraste) o extraluminal (síndrome de pinch-off, que se produce en las inserciones en la vena subclavia, cuando el catéter queda comprimido entre la clavícula y la primera costilla, torcedura del segmento externo del catéter, TVP)¹. También puede deberse a una rotura del catéter, provocada por una manipulación inadecuada del dispositivo durante su implantación y uso, por defectos en el material o secundaria al síndrome de pinch-off. Puede ser parcial, en cuyo caso la sangre no se puede aspirar, pero son posibles las inyecciones e infusiones, o completa, en cuyo caso no es posible la aspiración ni la infusión.

Cuando se produce una obstrucción CVC, primero deben descartarse los problemas mecánicos (Fig. 2). Después de una inspección cuidadosa y un intento de aspiración de sangre fallido tras pedir al paciente, que tosa, respire profundamente, que cambie de posición, (supina, sentado o de pie) y levantando el brazo ipsilateral, se debe realizar una radiografía de tórax para descartar una torcedura interna o dislocación del catéter. Además, es importante determinar si la precipitación de los medicamentos o la NP, podrían haber causado la obstrucción^{1,4,8}.



La mayoría de las oclusiones son causadas por complicaciones trombóticas. Los factores de riesgo establecidos para trombosis asociada a catéter, se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Factores de riesgo sugeridos para la trombosis relacionada con el catéter

Factores intrínsecos relacionados con el catéter
Tipos CVC types (PICCs > otros CVCs > TIVAD)
Localización de la punta (proximal a VCS > unión VCS y AD)
Diámetros de CVC (triple > doble > monovolumen)
Sitio de inserción: (femoral > subclavia > jugular)
Lado de inserción (Izquierdo > derecho)
Tiempo transcurrido desde la inserción (menos de 10 días > menos de 100 días > más tardío)
Múltiples intentos de inserción de CVC
Factores extrínsecos relacionados con el paciente
Tipo de tumor
Enfermedad metastásica
Quimioterapia
Tromboembolismo venoso previo
Trombofilia conocida (factor V Leiden; mutación del gen de la protrombina)
CVC: catéter venoso central; PICC: catéter central de inserción periférica; TIVAD: dispositivo de acceso venoso totalmente implantado; AD: aurícula derecha; VCS: vena cava superior.
Modificado de Baumann Kreuziger L, Jaffray J, Carrier M. Thrombosis Research 2017; 157: 64-71

Si se sospecha una oclusión trombotica, se recomienda inicialmente realizar una ecografía. La guía ACCP 2012, recomienda ecografía de modalidad combinada (es decir, compresión con Doppler o Doppler color),⁹ ya que el criterio diagnóstico único de no compresibilidad, no es posible en la vena subclavia y braquiocefálica debido a la superposición de la clavícula. Un estudio radiológico de contraste, con venografía convencional, o por TC o RMN, puede ser útil para diferenciar entre un trombo intraluminal, en la punta del catéter o una TVP de la vena en la que se inserta el catéter. El dímero D no se recomienda para excluir el diagnóstico. Aunque puede ser útil en pacientes no oncológicos, en pacientes oncológicos tiene una pobre especificidad.^{9,10}

Un trombo en la punta del catéter puede causar una oclusión parcial. En estos casos, se debe intentar lavar el dispositivo, evitando aplicar una presión excesiva si se encuentra resistencia, utilizando jeringas con una capacidad mayor de 10 ml, como ya se ha mencionado^{1,4,7}. Si no se restaura el retorno de la sangre, el manejo varía según el medicamento a infundir (irritante, fármacos vesicante o quimioterapia). Royal College of Nursing ha desarrollado un algoritmo operativo en este sentido.⁴

La terapia para la oclusión inducida por trombosis, implica la administración de agentes trombolíticos específicamente indicados para disolver el coágulo (rt-PA) dejándolos in situ durante un tiempo que variará según el agente utilizado^{1,2,4,7}. Si la trombosis no responde a la terapia fibrinolítica, o la anticoagulación está contraindicada, se recomienda la retirada del catéter. En cuanto a la prevención de la oclusión, los datos con trombolíticos son insuficientes para recomendar su uso de rutina.²

El tratamiento de la oclusión debida a causas no tromboticas implica la administración de agentes específicamente indicados para la eliminación de precipitados de fármacos o componentes de las soluciones infundidas¹, ej. instilación de etanol o hidróxido de sodio para eliminar los depósitos de lípidos, de ácido clorhídrico para eliminar los depósitos de soluciones ácidas, y de hidróxido de sodio o bicarbonato para los depósitos de soluciones alcalinas.

Trombosis Venosa Profunda de la Extremidad Superior asociada a Catéter

Es la TVP que se presenta en el contexto clínico y anatómico de un CVC. La TVP de la extremidad superior (TVP-ES), se define como aquella que afecta a las venas profundas de la extremidad superior (ES), incluyendo las venas braquial, axilar, subclavia, yugular interna y braquiocefálica y excluyendo a las venas distales y superficiales, como las venas cefálica y basilica. Es una complicación relativamente común de CVC, aunque dada la reciente mejora en las técnicas de inserción y materiales de fabricación de CVC menos trombogénicos, el riesgo general ha disminuido con el tiempo¹¹. Aunque la TVP asociada a catéter (TVP-aC) puede derivar en una serie de complicaciones como son el embolismo pulmonar (EP), TVP recurrente, síndrome post-trombótico (SPT) y sepsis, éstas son poco comunes.

En la mayoría de TVP-aC, la trombosis se produce dentro de los 3 primeros meses después de la inserción del catéter.

Los síntomas típicos incluyen hinchazón, malestar y eritema de la extremidad afectada. Se ha demostrado que la presencia tanto de dolor como de inflamación es más predictiva de un trombo que cualquiera de los síntomas aislados. Sin embargo, varios estudios que analizan la prevalencia de TVP-aC mediante la exploración con ultrasonido sugieren que un alto porcentaje de pacientes son asintomáticos.¹⁰

Profilaxis Farmacológica de la Trombosis Venosa Profunda asociada a Catéter.

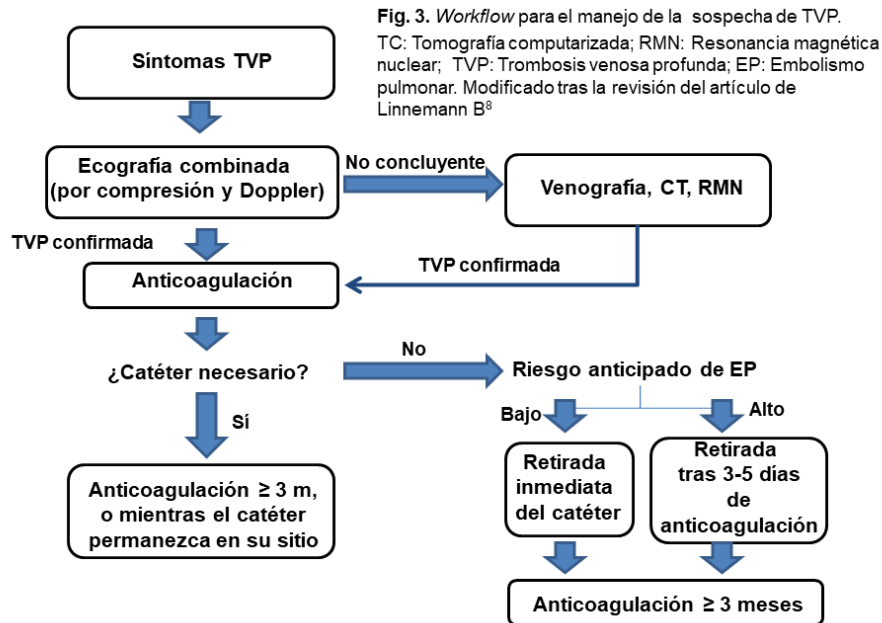
Con respecto a la anticoagulación sistémica, trece ensayos randomizados han sido analizados en una revisión sistemática de Cochrane. Se incluyeron un total de 3.420 pacientes comparando heparina de bajo peso molecular (HBPM) con no HBPM, antagonistas de vitamina K (AVK) con no AVK y HBPM con AVK. La evidencia no fue concluyente para el efecto en la reducción de la incidencia de TVPaC de AVK/no AVK, HBPM/AVK, siendo la evidencia moderada en HBPM/no HBPM. Se necesitan más datos para responder a la pregunta sobre el papel de los anticoagulantes en la trombopprofilaxis de pacientes con cáncer y CVC.¹¹

Las últimas guías de las principales sociedades científicas (ESMO 2011, ACCP 2012, ASCO 2013, ISTH 2016), no recomiendan la trombopprofilaxis de rutina en pacientes con cáncer y CVC^{2,10,12}. La última guía SEOM 2017 también dedica un apartado a la profilaxis en pacientes con CVC con similares recomendaciones¹³.

Tratamiento Trombosis Venosa Profunda asociada a catéter.

El tratamiento TVPaC incluye una combinación de modalidades como es la anticoagulación y la sustitución o retirada del catéter (Fig.3). Se recomienda retirar el CVC si: catéter no funcional o innecesario, si fracasa la terapia anticoagulante o está contraindicada o si se complica con infección. Ningún ensayo ha comparado los distintos tipos de anticoagulación (HBPM, warfarina) en esta población y tampoco hay evidencia con los anticoagulantes orales directos (DAOs). Las guías sugieren anticoagulación con HBPM. La anticoagulación debe continuar mientras el catéter esté en su lugar y durante al menos 3 meses tras su retirada.^{10,12,14}

Se ha sugerido una anticoagulación de 3 a 5 días, antes de la extracción del CVC sobre todo en pacientes con alto riesgo de EP.^{8,10}



El manejo óptimo de la TVPaC incidental no se conoce, pero se suele optar por el tratamiento anticoagulante al igual que en la EP y TVP incidental en extremidades inferiores^{10,14}

En pacientes con cáncer y trombocitopenia, se pueden usar dosis completa de anticoagulante para el tratamiento de la TVP si el recuento de plaquetas es > 50 g / L y no hay signos de sangrado. Para los pacientes con un recuento de plaquetas < 50 g / L, la decisión sobre el tratamiento y la dosis se deben tomar de manera individualizada y con precaución.¹²

Los datos son limitados con respecto a la eficacia y seguridad del tratamiento trombolítico o la trombectomía en TVP-ES-aC. Las guías recomiendan la anticoagulación sobre la trombolisis para el tratamiento agudo de la TVPaC.^{10,14} La consideración de la trombolisis dirigida o la trombectomía deben reservarse para los casos de flegmasía, afortunadamente infrecuente en TVP-ES.^{10,14}

Complicaciones infecciosas

La incidencia de infecciones asociadas a CVC es aproximadamente de 2.7 por 1000 días-catéter usando los CVCs de uso a corto plazo. Este riesgo decrece a 1,6 por 1000 días-catéter con el uso de los CVCs tunelizados y a 0,2 por 1000 días-catéter con los dispositivos implantados². Los catéteres tipo PICC por su parte, demuestran una incidencia de 1,1 por 1000 días-catéter⁸.

La infección de un catéter puede producirse por dos mecanismos: extraluminal, cuando el microorganismo migra a través de la superficie externa del catéter; e intraluminal, cuando el microorganismo es introducido dentro del catéter. La colonización es promovida por las irregularidades microscópicas de la superficie del catéter y por la cubierta de fibrina que se desarrolla en las primeras horas tras la inserción. Estos dos factores, favorecen la adherencia de los patógenos y la formación de biofilms. El mecanismo extraluminal es la vía de infección más frecuente en los catéteres a corto plazo, mientras que la intraluminal lo es en los de largo plazo².

Los microorganismos que suelen identificarse son *Stafilococos coagulasa negativo (SCN)* (responsables casi del 70% de las infecciones), *S. aureus*, *Candida sp.*, bacilos entéricos gram negativos (BGN) y *Pseudomona aeruginosa*. Se estima además que hasta un 10% de las infecciones son polimicrobianas^{1,2,15}.

Según el cuadro clínico que se desarrolle podemos encontrar:^{1,2,4,15}

1. Infección del punto de inserción: eritema o induración de la piel alrededor del extremo distal del catéter. La no identificación y tratamiento a tiempo, puede desembocar en abscesos y/o bacteriemia.

Diagnóstico:

- Cultivo de exudado del punto de inserción.

Tratamiento:

- Si no complicado y no exudado purulento: antibiótico tópico. Si no fuera efectivo, valorar antibioterapia sistémica.
- Un exudado purulento o persistencia de signos de infección > 72 horas requiere la retirada del catéter.

2. Infección del túnel del catéter/del bolsillo subcutáneo: dolor e induración a lo largo del recorrido del catéter o en el espacio del bolsillo subcutáneo del reservorio central. Conlleva la retirada del catéter por alto riesgo de evolución a absceso complicado y/o bacteriemia. Es necesario realizar diagnóstico diferencial con la trombosis asociada al catéter.

Diagnóstico:

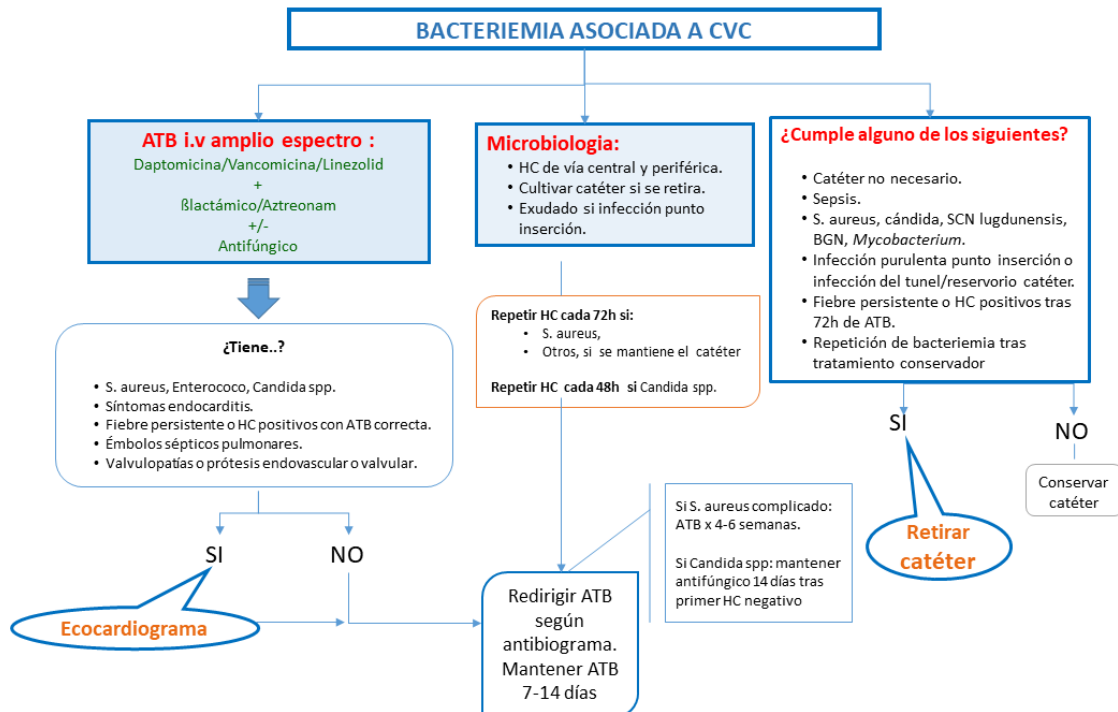
- Cultivo de la punta del catéter o de la luz del reservorio tras la retirada del dispositivo.

Tratamiento:

- Retirada de catéter + antibioterapia sistémica durante 7-10 días.

3. Bacteriemia asociada a catéter central:

Su incidencia es variable en las series retrospectivas (15-30%) y está asociada a una alta morbimortalidad. Se define como el aislamiento de un microorganismo en el catéter (hemocultivo o punta de catéter) y del mismo microorganismo en al menos un hemocultivo obtenido a través de una vía periférica. Se suele correlacionar la bacteriemia con el catéter central si la infección aparece dentro de las 48 horas tras su último uso, siempre que se cumpla la no existencia de otro posible foco infeccioso^{1,2,15}. (Fig. 4)



CVC= catéter venoso central; ATB= antibioterapia; HC= Hemocultivo; SCN= *Stafilococo coagulasa negativo*; BCG= *Bacilo Gram negativo***S. aureus complicado: endocarditis, embolo pulmonar u otros factores de riesgo*

3.1. Clínica

El síntoma más frecuente es la fiebre +/- sensación distérmica. Algunos pacientes pueden presentar tras el uso del catéter y en un breve lapso de tiempo datos de hipotensión o signos de sepsis. Además pueden presentar síntomas derivados de complicaciones metastásicas sépticas (endocarditis, EP, tromboflebitis).

3.2. Diagnóstico y pruebas complementarias: 2,8,15

- 1) Obtención de muestras para Microbiología:
 - a. Hemocultivos de vía central y vía periférica
 - b. Si retirada del dispositivo: cultivar punta catéter o lumen del reservorio.
 - c. Si sospecha de infección local: cultivo del exudado de la inserción del catéter.
- 2) Necesario ecocardiograma si:
 - a. Bacteriemia por *S. aureus*, Enterococo, Candidemia.
 - b. Signos/síntomas de endocarditis.
 - c. Persistencia de fiebre o hemocultivos positivos a pesar de antibioterapia adecuada.
 - d. Sospecha de émbolos sépticos pulmonares.
 - e. Presencia de valvulopatías o prótesis endovascular o valvular.
- 3) Valorar otras pruebas de imagen como Eco-doppler, TC con contraste o Angio-RMN si presencia de EP sépticos o clínica de trombosis venosa.

3.3. Tratamiento inicial: 2,8,15

- Antibioterapia empírica intravenosa de amplio espectro:

- Daptomicina 6-10 mg/Kg/día ó	βlactámico activo contra <i>P. aeruginosa</i> (meropenem, piperacilina/tazobactam...) + ó Aztreonam/Aminoglucósido si alergia
- Vancomicina 15-20 mg/Kg c/8h ó	
- Linezolid 600 mg c/12 h	

Valorar cubrir candidemia en pacientes hemodinamicamente inestables con uno o más de los siguientes factores: NP, uso prolongado de antibióticos amplio espectro, colonización debida a *Candida* spp. en sitios múltiples o terapia intensa anti-anaeróbica previa.

3.4. Indicaciones para Retirada de catéter:

- Catéter innecesario.
- Shock séptico.
- Infección por *S. aureus*, SCN tipo lugdunensis, BGN, *Candida* spp. o *Mycobacterium*.
- Metástasis sépticas [endocarditis, tromboflebitis, EP]
- Pus en el sitio de inserción, signos de infección del túnel subcutáneo/reservorio.
- Persistencia de fiebre o hemocultivos positivos tras 72h de antibioterapia.
- Repetición de bacteriemia tras tratamiento conservador en menos de 2 semanas.

Si se elige un tratamiento conservador, el **sellado** debe ser combinado con el tratamiento sistémico. Los antibióticos más frecuentemente utilizados para el sellado son: vancomicina, teicoplanina, daptomicina, ciprofloxacino y amikacina. La solución de sellado debe permanecer en la luz del catéter un mínimo de 12 horas al día y debe remplazarse cada 24-72 horas. Si se realiza el sellado y este fracasa, es mandatorio retirar el catéter.¹⁵

3.5. Tratamiento tras aislamiento de microorganismo: 2,8,15

- Redirigir antibioterapia según antibiograma y mantener tratamiento entre 7-14 días, con excepciones: bacteriemia por *S. aureus* complicada (émbolos sépticos, endocarditis, valvulopatía, material protésico), mantener antibioterapia 4-6 semanas; si *Candida* spp, el tratamiento antifúngico se mantiene durante 14 días después del primer hemocultivo negativo.

3.6. Seguimiento: 15

- Se debe realizar hemocultivos de seguimiento hasta el primer resultado negativo:
 - Pacientes con *S. aureus* cada 72 horas.
 - Pacientes con *Candida* spp cada 48 horas.
 - Otros microorganismos cuando se ha intentado preservar el catéter, cada 72 horas.

RESUMEN

- Los CVCs ofrecen un acceso estable para la administración de tratamientos y la obtención de muestras sanguíneas.
- Dentro de los diferentes tipos de CVCs, los TIVADs parecen los más ventajosos ya que pueden mantenerse a muy largo plazo, proporcionando mayor calidad de vida por su reservorio subcutáneo y una periodicidad del sellado más prolongada con menos complicaciones trombóticas e infecciosas.
- La inserción y manipulación del catéter debe ser realizada por personal entrenado y experimentado, manteniendo las máximas condiciones de asepsia. El lavado y el sellado es fundamental para prevenir su oclusión y reducir el riesgo de bacteriemias.
- Ante una obstrucción de CVC inicialmente deben descartarse causas mecánicas, y a continuación la trombosis asociada.
- En pacientes con cáncer y CVC la tromboprofilaxis no está recomendada.
- En caso de TVP-aC se aconseja anticoagulación mientras se conserve el catéter y mantener un mínimo de 3 meses tras su retirada.
- Las infecciones más frecuentes asociadas a CVC son las del punto de inserción, las del túnel o reservorio, y las bacteriemias, siendo estas últimas las de mayor morbimortalidad.
- La bacteriemia asociada a CVC implica la obtención de hemocultivos del catéter y vía periférica con aislamiento de microorganismos en ausencia de otros focos de infección.
- En caso de bacteriemia hay que retirar el catéter si: innecesario, shock séptico, aislamiento de *S. aureus*/SCN tipo *lugdunensis*/BGN/*Candida* spp./*Mycobacterium*, fiebre persistente o hemocultivos positivos tras 72h de antibioterapia, infección purulenta del punto inserción, o infección del túnel/reservorio.
- La bacteriemia asociada a CVC se trata con antibioterapia empírica intravenosa combinada para cubrir gram positivos, gram negativos, y *P aeruginosa*. Se aconseja añadir antifúngico a la combinación si se sospecha candidemia.
- Hay que mantener la antibioterapia empírica intravenosa 7-14 días y redirigirla siempre que se disponga de antibiograma. En bacteriemia complicada por *S. aureus*, mantener antibioterapia 4-6 semanas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Spina R, Mussa B, Tollapi L, Conti F, Cortesi E, Verna R. Adoption and application in Italy of the principal guidelines and international recommendations on venous Access. *Minerva Med.* 2018;109(3):153-202.
2. Schiffer CA, Mangu PB, Wade JC, Camp-Sorrell D, Cope DG, El-Rayes BF, et al. Central venous catheter care for the patient with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2013;31(10):1357-70.
3. Loveday HP, Wilson JA, Pratt RJ, Golsorkhi M, Tingle A, Bak A, et al. Epic3: National evidence-based guidelines for preventing healthcare-associated infections in NHS hospitals in England. *J Hosp Infect.* 2014;86 (Suppl 1):S1-70.
4. Royal College of Nursing. Standards for infusion therapy, fourth edition. [Internet] London. 2018 Dic. Disponible desde: <https://www.rcn.org.uk/professional-development/publications/pub-005704>
5. Brass P, Hellmich M, Kolodziej L, Schick G, Smith aF. Ultrasound guidance versus anatomical landmarks for internal jugular vein catheterization. *cochrane database Syst rev* 2015;1:cd006962.
6. Chopra V, Flanders SA, Saint S, Woller SC, O'Grady NP, Safdar N, et al. The Michigan Appropriateness Guide for Intravenous Catheters (MAGIC): Results From a Multispecialty Panel Using the RAND/UCLA Appropriateness Method. *Ann Intern Med.* 2015;163(6 Suppl):S1-40
7. Goossens GA. Flushing and Locking of Venous Catheters: Available Evidence and Evidence Deficit. *Nurs Res Pract.* 2015;2015:985686.
8. Linnemann B. Management of complications related to central venous catheters in cancer patients: an update. *Semin Thromb Hemost.* 2014;40(3):382-94.
9. Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, Goodacre S, Wells PS, Stevenson MD, et al. Diagnosis of DVT: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e351S-e418S
10. Zwicker JI, Connolly G, Carrier M, Kamphuisen PW, Lee AY. Catheter-associated deep vein thrombosis of the upper extremity in cancer patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2014;12(5):796-800.
11. Kahale LA, Tsolakian IG, Hakoum MB, Matar CF, Barba M, Yosucio VE, et al. Anticoagulation for people with cancer and central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;6: CD006468
12. Farge D, Bounameaux H, Brenner B, Cajfinger F, Debourdeau P, Khorana AA, et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2016 Oct;17(10):e452-e466
13. García Escobar I, Antonio Rebollo M, García Adrián S, Rodríguez-Garzotto A, Muñoz Martín A; Cancer&Thrombosis Working Group of the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM). Safety and efficacy of primary thromboprophylaxis in cancer patients. *Clin Transl Oncol.* 2017 Jan;19(1):1-11}.
14. Kearon C, Akl AE, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141 (Suppl 2): e419S-e494S,
15. Chaves F, Garnacho-Montero J, Del Pozo JL, Bouza E, Capdevila JA, de Cueto M, et al. Diagnosis and treatment of catheter-related bloodstream infection: Clinical guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology and (SEIMC) and the Spanish Society of Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC). *Med Intensiva.* 2018;42(1):5-36.

NUTRICIÓN EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO. SÍNDROME DE ANOREXIA-CAQUEXIA

Paula Jimenez Fonseca.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

Marta Izquierdo Manuel.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

Oscar Alfredo Castillo Trujillo.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La desnutrición en el paciente oncológico se relaciona con el síndrome anorexia caquexia asociado al cáncer (SACC), un complejo síndrome metabólico caracterizado por un metabolismo basal aumentado de forma persistente que causa pérdida de peso y de masa muscular, con o sin pérdida de masa grasa, acompañado comúnmente de anorexia, activación del sistema inflamatorio sistémico, resistencia a la insulina y aumento del recambio proteico tisular.¹

El SACC no puede ser completamente revertido con una ingesta calórica-proteica adecuada y conduce a un grave deterioro funcional con peor tolerancia de los tratamientos, deterioro de la calidad de vida y peor pronóstico. Una revisión retrospectiva multicéntrica del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) observó que una pérdida de peso > 5% previo al diagnóstico e inicio de tratamiento del cáncer, era predictora de mortalidad temprana independientemente del estadio, la histología y el estado general.²

Hay varios estadios del SACC: precaquexia, caquexia establecida y caquexia refractaria.³ La precaquexia se caracteriza por la presencia de signos clínicos y metabólicos tempranos tales como anorexia e intolerancia a la glucosa que preceden a la pérdida de peso y masa muscular. El riesgo de progresión a caquexia varía y depende del tipo de cáncer, el estadio de la enfermedad, el grado de inflamación sistémica, la ingesta y la respuesta a la terapia antineoplásica. La caquexia refractaria suele ser el resultado de un estado de caquexia mantenido o de un cáncer avanzado rápidamente progresivo que no responde al tratamiento. En esta etapa, no es posible revertir la pérdida ponderal y el SACC se vuelve refractario a la intervención terapéutica.

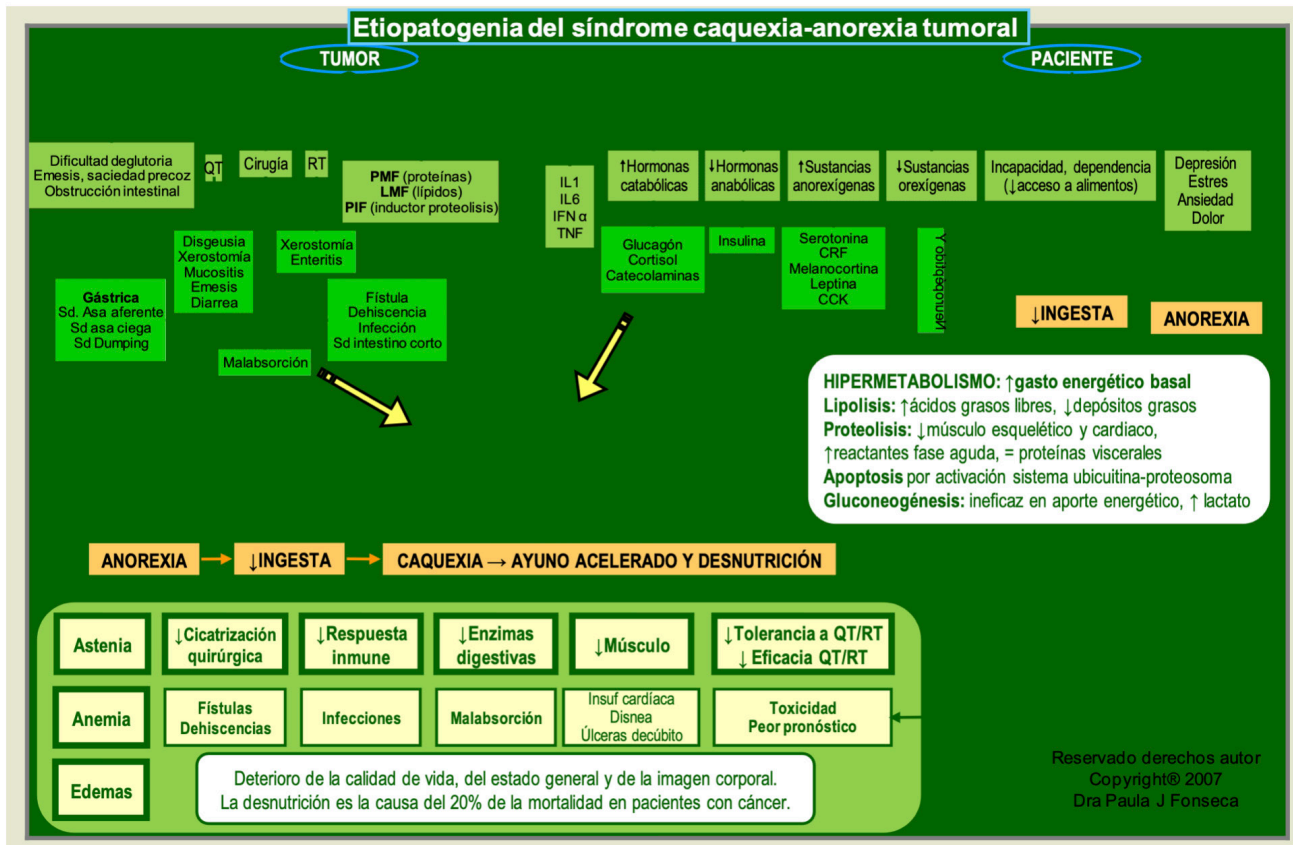
La proporción de pacientes que presentan pérdida de peso al diagnóstico es del 15-40% pero varía dependiendo del tipo y el estadio del cáncer, siendo muy alta la incidencia en estadios avanzados y en fases finales.^{1,4} Por tipo de tumor su prevalencia alcanza un 86% en cáncer de páncreas; 48-61% en linfomas de mal pronóstico, cáncer de esófago, estómago, cabeza y cuello y colorrectal; 46% en cáncer de pulmón, ovario, vejiga, vía urinaria y riñón; 30-40% en linfomas de buen pronóstico y es inferior al 40% en cáncer de mama, próstata, útero, tumores cerebrales y sarcomas.⁴

El estudio PREDyCES reveló que el 36,4% de los pacientes con cáncer se encontraban en riesgo de desnutrición en el momento del alta hospitalaria y que la desnutrición incrementaba la estancia en comparación con los pacientes bien nutridos en 3-4 días y los costes asociados a la hospitalización en un 20-25%.⁵ A pesar de todo esto, sólo 1/3 de los pacientes en riesgo recibieron consejo nutricional.

FISIOPATOLOGÍA¹

Las causas asociadas con el SACC se recogen en la figura 1.

Figura 1: Etiopatogenia del síndrome anorexia caquexia



El incremento del gasto energético se ve favorecido por la liberación de factores movilizados (PMF (factor movilizador de proteínas), LMF (de lípidos), PIF (factor inductor de proteólisis); citoquinas (interleucina 1 y 6, interferón, factor de necrosis tumoral) y hormonas catabólicas (glucagón, cortisol, catecolaminas) al interpretar el organismo la presencia del cáncer como una situación de alerta. También se liberan sustancias anorexígenas como serotonina, factor liberador de corticotropina, melanocortina, leptina y colecistoquinina.

En la etiopatogenia del SACC, además de factores derivados del cáncer, de su tratamiento y del paciente, influyen el equipo sanitario (falta de valoración nutricional, retardo en el diagnóstico y en iniciar tratamiento) y las autoridades sanitarias (ausencia de planificación de profesionales, déficit en unidades de nutrición y dietistas incluidos los comités multidisciplinares de cáncer).

Las consecuencias metabólicas del SACC son: 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 proteólisis, degradación proteica muscular, resistencia a la insulina, aumento de hormonas contra-reguladoras (catecolaminas, cortisol, glucagón) y liberación de factores inflamatorios de respuesta rápida.

El SACC tiene un impacto directo en la autoimagen, la autoestima, el estado de ánimo y en el afrontamiento y la evolución del cáncer, en las relaciones sociales, la vida de pareja y la sexualidad.⁶

DIAGNÓSTICO

Se debe realizar una evaluación nutricional sistemáticamente a todo paciente con cáncer en el momento del diagnóstico y durante el tratamiento, seguido de una intervención precoz en pacientes desnutridos y un seguimiento estrecho a aquellos en riesgo.⁷

La valoración y seguimiento nutricional debe abarcar parámetros y datos:

- Antropométricos: IMC (<18 k/m² implica riesgo de desnutrición), % pérdida de peso (>5-10% en 3-6 meses), circunferencia braquial (< 20 cm o disminución >2 cm entre 2 determinaciones)
- Bioquímicos: albúmina (<3.2 g/dl), prealbúmina (<10 mg/dl) y proteína C reactiva (PCR) sérica (>10 mg/dl)
- Clínicos (entrevista): síntomas asociados con el cáncer (disfagia, obstrucción intestinal) y el tratamiento (náuseas, vómitos, mucositis, diarrea, estreñimiento, disgeusia)
- Dietéticos (entrevista): % ingesta, si el paciente ingiere <75% de sus requerimientos será necesaria una intervención

Si en el cribado nutricional presenta un IMC ≤18 k/m², una pérdida >5% de peso en 3 meses o >10% en 6 meses, el paciente debe ser derivado a una consulta de Nutrición.⁸ También si existe una hipoalbuminemia o una reducción de la ingesta >50%.

La escala NUTRISCORE-ICO se ha establecido y validado recientemente como una herramienta sencilla y útil de evaluación del riesgo de desnutrición de los pacientes oncológicos⁹. Las variables incluidas en el NUTRISCORE son: 1) pérdida de peso, 2) pérdida de apetito, 3) localización del tumor primario y 4) tratamiento oncológico administrado (figura 2)

Figura 2: Escala de valoración nutricional en pacientes con cáncer

ESCALA NUTRISCORE	
ITEMS	PUNTUACIÓN
¿Ha perdido peso de forma voluntaria en los últimos 3 meses?	
No	0
No estoy seguro	2
Si la respuesta es sí, ¿cuánto peso (k) ha perdido?	
De 1 a 5	1
De 6 a 10	2
De 11 a 15	3
Más de 15	4
No estoy seguro	2
¿Ha estado comiendo menos por disminución del apetito?	
No	0
Sí	1
TOTAL:	-

LOCALIZACIÓN/NEOPLASIA	RIESGO NUTRICIONAL	PUNTUACIÓN
· Cabeza y cuello	Alto	+2
· T. digestivo superior: esófago, estómago, páncreas, intestino		
· Linfomas que comprometen el tubo digestivo		
· Pulmón	Medio	+1
· Abdominal&pelvis: hígado, biliar, renal, ovario, endometrio		
· Mama, sistema nervioso central, vejiga, próstata, colorrectal, otros	Bajo	0
TRATAMIENTO		
· Quimio-radioterapia, radioterapia hiperfraccionada, trasplante hematopoyético	Sí (+2)	No (+0)
· Quimioterapia, únicamente radioterapia, otros tratamientos o solo sintomático	Sí (+1)	No (+0)
PUNTUACIÓN TOTAL:		puntos

*Puntuación ≥ 5 el paciente está en riesgo nutricional

TRATAMIENTO

Aporte de nutrientes a pacientes con cáncer

Los pacientes con cáncer tienen necesidades nutricionales similares a las de la población sana: 25-30 kcal/kg de peso/día, 7-5 g de carbohidratos/kg/día, 1,2-1,5 g de proteína/kg/día, 1-1,5 g de lípido/kg/día y 40 ml de aporte hídrico/kg/día.⁷ El aporte de proteínas debe ser inferior en caso de disfunción renal (1-1,2 g/kg/día) y superior en pacientes con caquexia (2 g proteína/kg/día).

La proporción de nutrientes recomendada a pacientes oncológicos es de⁸:

- sin desnutrición ni resistencia a la insulina: 50-60% hidratos de carbono, 30-35% lípidos y 15-20% proteínas.
- si estrés metabólico o resistencia a la insulina: 40-45% hidratos de carbono, 30-40% lípidos y 20% proteínas, incrementando el aporte de energía proveniente de las grasas en relación a los carbohidratos con el objetivo de aumentar la densidad calórica y minimizar la carga glucémica.

No se recomienda la administración de altas dosis de vitaminas y oligoelementos excepto en los casos en que se haya establecido que existe un déficit. En pacientes con cáncer de colon el déficit de vitamina D se asocia con peor pronóstico.¹⁰

En el aporte de minerales es fundamental descartar alteraciones metabólicas inducidas por el cáncer que obliguen a reducir el aporte por ejemplo de calcio (hipercalcemia), sodio (edema, ascitis) o a incrementarlo como el sodio en el SIADH. Por su parte, los pacientes con intervenciones sobre el aparato digestivo pueden requerir suplementación de hierro y B12, resecciones más extensas del intestino pueden limitar el aporte de nutrientes (potasio, sodio, magnesio, zinc, lípidos, etc.) y la presencia de fístulas enterocutáneas o pancreáticas suelen incrementar las necesidades de zinc, Mg, Na, bicarbonato, entre otros. Lo mismo puede ocurrir a medio plazo como consecuencia de la enteritis rídica. El tratamiento antineoplásico sistémico puede inducir la pérdida de micronutrientes y a veces requerir suplementación de potasio y magnesio (cisplatino), magnesio (cetuximab), fósforo (sunitinib), vitamina B1 (flourouracilo) o folato (metotrexato).

Intervención nutricional en pacientes con cáncer

El objetivo fundamental del tratamiento nutricional en el paciente oncológico es mejorar la calidad de vida y la tolerancia y adherencia al tratamiento antitumoral. Es importante la concienciación dado que en la actualidad hasta un 40-70% de los pacientes oncológicos en riesgo nutricional no reciben tratamiento.^{7,8}

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, personalizada, adaptada 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 en torno sociofamiliar. En aquellos pacientes en los que la ingesta oral ha sido muy escasa durante periodos prolongados de tiempo se recomienda aumentar la ingesta total de forma lenta y progresiva para evitar el síndrome de realimentación. Los supervivientes del cáncer deben consumir alimentos saludables, mantener un peso adecuado y seguir una dieta mediterránea para luchar contra la recaída.

El aporte nutricional debe ir acompañado de una actividad física moderada y continua, en torno a 30 minutos al día, que ha demostrado su máximo beneficio en mujeres con cáncer de mama. Los ejercicios de resistencia, el entrenamiento aeróbico y las actividades cotidianas tales como el aseo diario, las tareas del hogar o caminar se consideran estrategias efectivas para mejorar la fuerza y masa muscular y el estado físico general.

El soporte nutricional está indicado en desnutrición o riesgo de desnutrición, cuando no se espera que el paciente pueda cubrir sus requerimientos durante una semana o más o si su ingesta es <60% de sus necesidades durante más de una o dos semanas.^{7,8}

La intervención nutricional se clasifica en (figura 3)

- **Consejo nutricional** (incluyendo suplementos nutricionales orales) es el primer paso en los pacientes oncológicos desnutridos con tracto gastro-intestinal funcional.^{7,8} El consejo dietético irá dirigido a mejorar el patrón alimentario y lograr la cobertura de los requerimientos energéticos y proteicos haciéndolo más equilibrado y saludable. Además, debe orientarse a la mejora de los síntomas más comunes en estos pacientes como la anorexia, la disgeusia, la náusea, la diarrea, la odinofagia, la disfagia, etc.

En pacientes con dificultad para masticación o deglución están indicadas las dietas trituradas de alto valor energético y en aquellos con disfagia a líquidos se deben emplear modificadores de textura que incluyen espesantes, agua gelificada y gelatinas. El enriquecimiento de los platos a través de la incorporación de frutos secos, aceite de oliva, leche en polvo, queso, harina de avena, aceite, frutas deshidratadas y el consumo de alimentos triturados (túrmix) constituye una estrategia recomendable en pacientes con caquexia. Los módulos comerciales de nutrientes incluyen los carbohidratos, indicados en pacientes con insuficiencia renal; las grasas (triglicéridos de cadena media, MCT), en pacientes con insuficiencia pancreática refractaria a suplementación con pancreatina y las proteínas, en pacientes con SACC o situaciones de estrés metabólico.

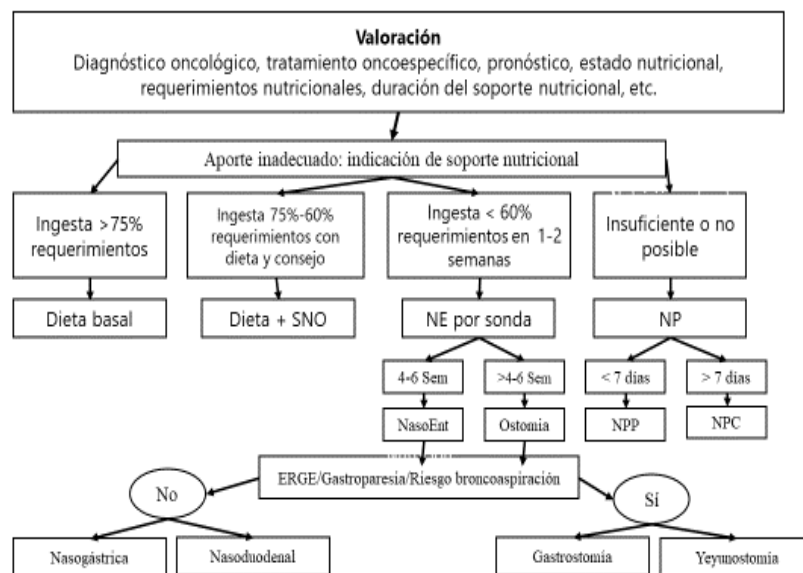
Como norma general se recomienda fraccionar las tomas de tal forma que sean más frecuentes, de menor volumen y elevada densidad calórica.

Si el paciente presenta una ingesta oral insuficiente (<75-60% de los requerimientos) habiendo recibido consejos dietéticos y/o tiene alteraciones en la deglución, capacidad de absorción alterada o circunstancias sociales que hacen difícil una modificación dietética están indicados los suplementos nutricionales. Estos son alimentos médicos de uso especial y bajo supervisión médica que, añadidos a la dieta, mejoran el aporte calórico-proteico total, así como el peso en los pacientes desnutridos. En la mayoría de los pacientes se indican suplementos hiperproteicos e hipercalóricos y, en aquellos con cáncer avanzado en tratamiento con quimioterapia, podrían ser de utilidad los suplementos nutricionales orales enriquecidos con inmunonutrientes como los ácidos grasos ω -3 para incrementar el apetito, la ingesta oral, la masa magra y el peso corporal.¹¹ Para mejorar la adherencia es importante explicar al paciente y a sus familiares cómo y cuándo tomarlos así como la razón por la que se ha hecho la indicación de los mismos. Como norma general, los suplementos no deben sustituir las comidas habituales, han de ser incorporados como tomas independientes, preferentemente entre las comidas y deben consumirse despacio y divididos en pequeñas tomas cada 3-4 horas para mejorar la tolerancia. Su sabor debe ser variado y ajustado a las preferencias del paciente.

- **Nutrición artificial** (nutrición enteral y parenteral). La nutrición enteral por sonda nasointestinal está indicada si la ingesta oral es < 60% de la necesidad a pesar de las intervenciones nutricionales y si se preserva la función gastrointestinal. Cuando se espera que la nutrición enteral dure más de 4-6 semanas, se prefiere la ostomía. Si existe riesgo de reflujo, gastroparesia o broncoaspiración, se recomienda la yeyunostomía o gastrostomía en lugar de la sonda nasogástrica o nasoduodenal.

La nutrición parenteral (NP) está indicada cuando no es posible utilizar el tracto gastrointestinal, la alimentación oral y/o la nutrición enteral no es suficiente y existen expectativas de vida >2-3 meses y de mejora en la calidad de vida y funcionalidad del paciente y se cuenta con el deseo expreso de éste.⁷ Los motivos más frecuentes de imposibilidad de uso del tubo digestivo son: perforación, obstrucción intestinal, íleo paralítico, hemorragia digestiva, insuficiente superficie absorbente por cirugía oncológica amplia, síndrome de intestino corto, fístulas de alto débito e insuficiencia intestinal por enteritis rídica.

Figura 3: Intervención nutricional en pacientes con cáncer



Abreviaturas: SNO, suplemento nutricional oral; NE, nutrición enteral; NP, nutrición parenteral; sem, semanas; NasoEnt, nasointestinal; ERGE, enfermedad por reflujo gastroesofágico; NPP, nutrición parenteral periférica; NPC, nutrición parenteral central.

La inmunonutrición, administración de farmaconutrientes para regular la función inmunitaria, metabólica y la respuesta inflamatoria con el objetivo de modular el curso de la enfermedad incluye: aminoácidos (glutamina, arginina, glicina, aminoácidos ramificados como leucina o su metabolito, hidroximetilbutirato, etc); grasas (ácidos grasos ω -3); micronutrientes (selenio, vitamina E, D, etc.) y otros nutrientes como los nucleótidos. Actualmente, la inmuno-nutrición enteral y oral (combinación de arginina, nucleótidos y ω -3) está indicada en pacientes sometidos a cirugía del tubo digestivo superior dado que logra reducir las complicaciones infecciosas postoperatorias, las fístulas y la estancia hospitalaria.^{7,8,11,12,13} En otros contextos su papel es más controvertido. Así, es aconsejable que los pacientes tributarios a ser sometidos a una cirugía mayor del tracto gastrointestinal superior reciban soporte nutricional con una fórmula inmunomoduladora 7 días antes de la cirugía. Si es posible por vía oral y en caso de ser portadores de una vía de nutrición artificial se debe sustituir por la pauta de nutrición enteral establecida.

Todos los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico son tributarios a recibir soporte nutricional postoperatorio con nutrición enteral precoz en las primeras 24 horas después de la cirugía continuando con la fórmula inmunomoduladora iniciada en el preoperatorio durante un periodo de 7 días. Con ello se busca mejorar la función intestinal, prevenir la translocación bacteriana y mejorar la evolución clínica.

Intervención farmacológica en pacientes con sacc

Se han ensayado diversos fármacos en el tratamiento del SACC (figura 4). El fármaco ideal debería incrementar el apetito y el peso, a expensas de la masa muscular 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 y por la Agencia Española del Medicamento (AEMPS) 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.^{1,14,15} 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 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). Los fenómenos tromboembólicos son los efectos adversos más temidos del AM, con una incidencia \leq 5%. Cabe destacar la publicación de tres meta-análisis sobre la eficacia del AM en el SACC que incluyeron más de 25 ensayos clínicos controlados y más de 3.500 enfermos.^{1,14,15} 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 (3 comprimidos/sobres de 160 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), el peso (RR=2,16, IC95%:1,45-3,21) y la calidad de vida (RR=1,81, IC95%:1,13-2,89). 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). 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. Globalmente el AM mejoró el apetito en más del 30% de los enfermos y favoreció una ganancia ponderal en el 35%.

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 (\leq 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 AM.¹⁶ 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 4.

Figura 4: Fármacos con potencial actividad en el SACC

Fármacos con potencial actividad en el SACC	
Fármacos con eficacia confirmada	
Acetato Megestrol (AM)	Eficacia confirmada por múltiples ensayos clínicos controlados y meta-análisis. Grado de recomendación A.
Corticosteroides	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 resultados 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.
Antag melanocortina	
β 2 agonistas (formoterol) AcMo anti-IL-6, SARMs, Talidomina, Oxandrolona	No se pueden recomendar actualmente en la práctica diaria. Es necesario ampliar la investigación clínica.

Abreviaturas: AINEs, anti-inflamatorios no esteroideos; Antag, antagonista; AcMo, anticuerpo monoclonal; IL, interleucina; SARMs, análogos moduladores de los receptores de andrógenos.

Actualmente, diferentes estudios sugieren que el tratamiento multimodal que asocia diferentes fármacos activos puede ofrecer una mayor eficacia que el uso aislado de estos. En casos de anorexia asociada con digestiones pesadas o saciedad precoz se puede asociar el AM (160-200 mg/día, dosis máxima recomendada de 800 mg/día) con un procinético (metoclopramida [10 mg/4-8 h] o domperidona [10 mg/6-8 h] y si el paciente tiene depresión, con un antidepresivo orexígeno como la mirtazapina o si se asocia caquexia, con un suplemento nutricional oral.

CONCLUSIÓN

En resumen, el diagnóstico y abordaje precoz de la desnutrición y el SACC impacta en calidad de vida, estado general, tolerancia a los tratamientos y pronóstico. Para ello, es fundamental recordar los datos más relevantes que se recogen en la figura 5, tabla resumen.

Figura 5: datos más relevantes del SACC y la desnutrición en pacientes con cáncer

SACC y desnutrición	Dato relevante
Definición de SACC	complejo síndrome metabólico, metabolismo basal aumentado, pérdida de peso y de masa muscular, anorexia, activación del sistema inflamatorio sistémico, resistencia a la insulina y aumento del recambio proteico tisular
Epidemiología	>riesgo: cáncer de páncreas, esófago, estómago, cabeza y cuello y colorrectal en estadio avanzado
Fisiopatología	Influyen factores derivados del: cáncer, tratamiento, paciente, equipo sanitario y autoridades sanitarias
Consecuencias metabólicas	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 proteólisis, degradación proteica muscular, resistencia a la insulina, aumento de hormonas contra-reguladoras y liberación de factores inflamatorios de respuesta rápida.
Diagnóstico, parámetros y escala	antropométricos: IMC, % pérdida de peso y circunferencia braquial bioquímicos: albúmina, prealbúmina y PCR clínicos: síntomas asociados con el cáncer y el tratamiento dietéticos: % ingesta Escala Nutriscore-ICO
Tratamiento	1. consejo nutricional, adaptación de la dieta y valorar suplementación oral si ingesta <75-60% requerimientos 2. nutrición artificial (si ingesta <75-60% requerimientos 1-2 semanas), enteral o parenteral (no disponible tracto digestivo o insuficiente) 3. actividad física 4. fármaco orexígeno, acetato de megestrol

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. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med.* 1980; 69(4): 491-97.
3. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.* 2011; 12(5): 489-95.
4. Chow R, Bruera E, Chiu L, Chow S, Chiu N, Lam H et al. Enteral and parenteral nutrition in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med.* 2016; 5(1): 30-41.
5. Planas M, Álvarez-Hernández J, León-Sanz M, Celaya-Pérez S, Araujo K, García de Lorenzo A et al. Prevalence of hospital malnutrition in cancer patients: a sub-analysis of the PREDyCES® study. *Support Care Cancer.* 2016; 24(1): 429-35.
6. Calderon C, Carmona-Bayonas A, Beato C, Ghanem I, Hernandez R, Majem M et al. Risk of malnutrition and emotional distress as factors affecting health-related quality of life in patients with resected cancer. *Clin Transl Oncol.* 2019; 21(5): 687-91.
7. de Las Peñas R, Majem M, Perez-Altozano J, Virizueta JA, Cancer E, Diz P et al. SEOM clinical guidelines on nutrition in cancer patients (2018). *Clin Transl Oncol.* 2019; 21(1): 87-93.
8. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr.* 2017; 36: 11-48.
9. Arribas L, Hurtós L, Sendrós MJ, Peiró I, Salleras N, Fort E, et al. NUTRISCORE: A new nutritional screening tool for oncological outpatients. *Nutrition.* 2017;33:297-303
10. Vaughan-Shaw PG, Zgaga L, Ooi LY3, Theodoratou E, Timofeeva M, Svinti V et al. Low plasma vitamin D is associated with adverse colorectal cancer survival after surgical resection, independent of systemic inflammatory response. *Gut.* 2019. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317922. [Epub ahead of print]
11. Arends J, Baracos V, Bertz H, Bozzetti F, Calder PC, Deutz NEP, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin Nutr.* 2017;36(5):1187-96.
12. Song GM, Tian X, Liang H, Yi LJ, Zhou JG, Zeng Z et al. Role of enteral immunonutrition in patients undergoing surgery for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(31):e1311.
13. Pradelli L, Eandi M, Povero M, Mayer K, Muscaritoli M, Heller AR et al. Cost-effectiveness of omega-3 fatty acid supplements in parenteral nutrition therapy in hospitals: a discrete event simulation model. *Clin Nutr.* 2014; 33(5): 785-92.
14. Ruiz-García V, López-Briz E, Carbonell-Sanchis R, Bort-Martí S, González-Perales JL. Megestrol acetate for cachexia-anorexia syndrome. A systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018; 9(3): 444-52.
15. Ruiz Garcia V, López-Briz E, Carbonell Sanchis R, Gonzalez Perales JL, Bort-Marti S. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Mar 28;(3):CD004310.
16. 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): 3.299-306.

LINFEDEMA, ÚLCERAS Y FÍSTULAS CUTÁNEAS MALIGNAS

Carmen Beato Zambrano.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Francisco José Valdivia García.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Araceli Sabino Álvarez.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

LINFEDEMA

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 proteína estancada, supone un caldo de cultivo para las bacterias, facilitando la aparición de infecciones¹.

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 1 (si se ha tomado de otra fuente, referenciarlo) muestra la clasificación y diferentes causas del linfedema primario y secundario.

LINFEDEMA PRIMARIO	LINFEDEMA SECUNDARIO
Congénito	Neoplasia (1º causa en países desarrollados)
Hereditario (Enfermedad Milroy)/No hereditario	Filariasis (1º causa en países desarrollados)
Precoz/Tardío	Edad avanzada
	Obesidad
	Artritis inflamatorias

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 sabido que ambas están en relación directa con la prevalencia del cáncer de mama, al que de manera más frecuente aparece asociado. Para hacernos una idea de la prevalencia estimada, según Las Cifras de Cáncer 2019², se diagnosticarán en España en 2019 32.536 casos de cáncer de mama, y es sabido que aproximadamente el 20% de ellos padecerán linfedema en algún grado. El reciente meta-análisis de Disipo³, 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.

ETIOLOGÍA

Los datos más fiables en relación a la etiología del linfedema proceden de series centradas en el carcinoma de mama⁴. Los factores de riesgo más importantes para el desarrollo del linfedema parecen ser la presencia de linfadenectomía, el número de ganglios resecaados y el sobrepeso. De manera detallada, se muestra en la tabla 2. (si se ha tomado de otra fuente, referenciarlo)

ARTÍCULO	FACTORES RIESGO	INCIDENCIA
Thomas-MacLeanetal, 2008	Linfadenectomía mayor a 5 ganglios Infección postoperatoria Radioterapia axilar IMC mayor a 30 kg/m ² Más de dos factores de riesgo	12%
Hayes et 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%
Olark et al, 2005	Mastectomía vs cirugía conservadora IMC mayor a 26 kg/m ²	20,7%
Perket et al, 2008	Estadio avanzado Mastectomía Linfadenectomía Radioterapia IMC mayor a 26 kg/m ²	24,9%
Peskett et al 2007	Mayor número de ganglios resecaados Quimioterapia Obesidad Estar casado	32-34%
Ridner and Dietrich, 2008	Obesidad Más de 3 comorbilidades	NO DATOS
Sorenet et al, 2006	Infección del MS	NO DATOS
Baniet et al, 2007	Radioterapia	30%
Hayes et al, 2008	Edad avanzada Cirugía extensa Una o más complicaciones 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 diaria⁵.

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 vida⁶.

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 3 (si se ha tomado de otra fuente, referenciarlo) muestra el diagnóstico diferencial del linfedema, según los síntomas sean uni o bilaterales.

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; que precisa 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, reducción la fibrosis y la prevención y tratamiento de procesos intercurrentes.

La evidencia en relación al tratamiento es limitada. 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 tratamiento⁷:

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)⁸.

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 físicos⁹, 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 aeróbic 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 permita¹⁰. 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 extrafuerte (>60 mm Hg). Al igual que las vendas, se utilizan al concluir la sesión de DLM. Por lo general su colocación puede ser difícil, sobre todo para pacientes mayores. Deben colocarse por la mañana, antes de levantarse de la cama y retirarse 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.

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 reaccumule. Los estudios que evalúan el tratamiento médico son antiguos y escasos. Las benzopironas podrían mejorar el linfedema crónico según un estudio australiano publicado en 1993¹¹. 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 una toxicidad fundamentalmente hepática. Sin embargo, estos resultados no se han reproducido posteriormente en otros estudios de diseño similar¹². 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.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El tratamiento quirúrgico se reserva para casos muy seleccionados en los que las medidas conservadoras han fracasado y presentan complicaciones a largo plazo. Se han descrito abordajes excisionales, liposucción, técnicas de reconstrucción linfática y procedimientos de transferencia de tejidos. Ninguno de ellos es un procedimiento estándar en la actualidad¹³.

No existe evidencia que sustente unas determinadas recomendaciones. Por lo tanto, las precauciones se guían por la 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.

La tabla 4 (si se ha tomado de otra fuente, referenciarlo) muestra algunas recomendaciones para el mejor abordaje posible, que es la prevención:

RECOMENDACIONES PARA LA PREVENCIÓN

Evitar manipulación en miembro afecto (inyecciones, tomas de tensión arterial, administraciones intravenosas...)
Evitar toda punción o herida en la piel. Cuidar meticulosamente la piel, las uñas y las cutículas. Ocuparse inmediatamente de todas las heridas, pequeñas o grandes. Hacer uso de antibióticos tópicos o sistémicos cuando corresponda.
Evitar mangas y accesorios 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.

ÚLCERAS CUTÁNEAS DE ORIGEN TUMORAL

Las úlceras tumorales se producen como consecuencia de la infiltración cutánea bien por un tumor primario (carcinoma escamoso, basocelular, melanoma, sarcoma de Kaposi, linfoma cutáneo) o bien por metástasis de tumores primarios originados en otras localizaciones (los más frecuentes son: mama, cabeza y cuello y pulmón). Menos frecuentemente se pueden originar por la implantación accidental de células tumorales durante procedimientos quirúrgicos o por malignización de heridas que no cicatrizan adecuadamente, como consecuencia del proceso de inflamación crónica (úlceras de Marjolin)¹⁴.

La prevalencia no ha sido bien establecida, estimándose entre un 0.6 y un 9% en todos los tipos de cáncer (10% en casos de estadios metastásicos)^{14,15}.

Clínicamente se manifiestan como una nodularidad, frecuentemente eritematosa y mamelonada; se puede acompañar de piel naranja en la vecindad, así como pápulas violáceas y placas de alopecia. Se caracterizan por la friabilidad, edema, exudado necrótico (por la irregularidad en la vascularización), susceptibilidad a la sobreinfección bacteriana, dolor y prurito, ocasionando frecuentemente problemas en la movilidad de miembros, así como estéticos.

El diagnóstico suele ser clínico, en base a la historia clínica y la evolución. No obstante, se puede realizar biopsia y estudio histológico confirmatorio. Se recomienda realizar una valoración global del paciente y de las características y evolución de la enfermedad oncológica antes de seleccionar el tratamiento más adecuado.

En cuanto al tratamiento, debemos destacar que en general su objetivo es paliativo (controlar la progresión de la enfermedad y los síntomas de los pacientes). Enumeramos a continuación las principales opciones de tratamiento:

- Radioterapia paliativa.
- Quimioterapia.
- Terapia hormonal en pacientes con tumores hormonossensibles.
- Cirugía.
- Tratamientos tópicos.

LIMPIEZA Y DESBRIDAMIENTO DE ÚLCERAS TUMORALES

Para la limpieza se recomienda lavado por irrigación suave con agua templada o una solución salina en caso de afectación de tejidos profundos. No se recomienda de forma general la aplicación de antisépticos tópicos. En caso de afectación necrótica del lecho de la úlcera, se debe llevar a cabo alguno de los siguientes métodos de desbridamiento¹⁴:

- Enzimático: aplicación tópica de colagenasa que digiere proteínas presentes en el tejido necrótico. No se debe combinar con apósitos de plata o yodo.
- Autolítico: método no invasivo mediante la aplicación local de hidrogeles/hidrocoloides que mantienen la humedad en el tejido y promueven la descomposición por parte de las enzimas corporales.
- Quirúrgico: desbridamiento mediante instrumento cortante o láser, si se requiere eliminación rápida o de gran cantidad de tejido. Valorar el riesgo de sangrado y dolor.
- Mecánico: métodos de abrasión mecánica, por irrigación o aplicación de apósitos humedecidos que se adhieren al tejido y al secarse se retiran. Destaca el riesgo de maceración y dolor, por lo que su uso es muy limitado.

CONTROL DE LOS PRINCIPALES SÍNTOMAS

- **Exudado:** usar apósitos de nivel adecuado de absorción (antiadherentes si escaso; espumas de poliuretano o hidrocoloides si abundante). Considerar bolsa colectora si exudado muy abundante y posibilidad de sellado correcto.^{14,15}
- **Mal olor:** puesto que está producido por la colonización bacteriana del lecho húmedo del tejido necrótico, se recomienda con un nivel de evidencia 2b la aplicación de metronidazol tópico 0.8% 1 vez al día durante 7 días, pudiendo ampliarse otros 7 días si se objetiva respuesta. Considerar en caso de persistencia del olor la administración oral (400 mg/8h)¹⁴.
- **Sangrado:** para evitar el riesgo de sangrado se recomienda realizar las curas minimizando el traumatismo, con apósitos antiadherentes y lavados. Se pueden aplicar agentes hemostáticos tópicos, como alginatos de calcio, celulosa, colágeno; así como coagulantes como la trombina o gelatina absorbible. Valorar a aplicación de esclerosantes (nitrato de plata). En hemorragias graves considerar técnicas invasivas como la embolización intravascular, cauterización eléctrica, sutura del vaso sangrante, radioterapia. En situaciones al final de la vida considerar la sedación paliativa y el uso de toallas oscuras^{14,15}.
- **Prurito:** evitar la maceración de la úlcera consiguiendo un adecuado equilibrio de la humedad. Se pueden usar agentes antihistamínicos orales, incluso inhibidores de la recaptación de serotonina como Paroxetina 5-10 mg/24h vía oral¹⁴.
- **Dolor:** control según la escala analgésica de la OMS. Considerar la administración de analgésicos de tercer escalón y acción rápida antes de las curas y aplicación de geles tópicos con lidocaína o prilocaína en el proceso de desbridamiento^{15,16}.

PRINCIPALES PRODUCTOS EN EL ABORDAJE DE LAS ÚLCERAS TUMORALES ^{14,15,16}

- **Alginatos:** absorben el exudado, desbridamiento autolítico. Tiene propiedades bacteriostáticas y hemostáticas (alginato cálcico).
- **Hidrocoloide:** alta capacidad absorbente y promueve el desbridamiento autolítico. No usar en heridas no exudativas.
- **Espumas de poliuretano:** apósitos flexibles con alta capacidad absorbente. Evitan la maceración de la piel perilesional.
- **Apósitos con plata:** gran actividad antimicrobiana de amplio espectro, acortan la fase inflamatoria.
- **Apósitos con carbón:** inactivan el olor.
- **Antiadherentes:** favorecen la cicatrización de heridas con escaso exudado.
- **Hidrogeles:** mantienen el grado óptimo de humedad y promueven el desbridamiento autolítico.
- **Colagenasa:** desbridamiento enzimático.
- **Películas protectoras:** engrosan la capa córnea y protegen frente a agresiones externas. No se absorben.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marcks P. Lymphedema: pathogenesis, prevention and treatment. *Cancer practice* 1997;5:32-8.
2. Las Cifras del Cáncer en España 2019. Informe SEOM.
3. 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):500-15.
4. 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): 2734-46.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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 followup. *Acta Oncol* 48 (8): 1102-10, 2009
10. 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;32:103-410.
11. 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.
12. 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.
13. Shaitelman SF¹, Cromwell KD, Rasmussen JC, Stout NL, Armer JM, Lasinski BB, Cormier JN. Recent progress in the treatment and prevention of cancer-related lymphedema. 2015 Jan-Feb;65(1):55-81. doi: 10.3322/caac.21253. Epub 2014 Nov 19.
14. Montiel Vaquer, L. Manejo de las úlceras cutáneas de origen tumoral; cutánides. *Rev Int Grupos Invest Oncol*. 2012; 1(2)52-59.
15. Da Costa Santos CM, de Mattos Pimenta CA, Nobre MR. A systematic review of topical treatments to control the odor of malignant fungating wounds. *J Pain Symptom Manage*. 2010; 39(6):1065-76.
16. Álvarez, OM, Kalinski C, Nusbaum J, et al. Incorporating wound healing strategies to improve palliation (symptom management) in patients with chronic wounds. *Journal of Palliative Medicine*. 2007;10(5):1161-67

MANEJO DEL PACIENTE ONCOLÓGICO CRÍTICO EN LAS UNIDADES DE URGENCIAS Y CUIDADOS INTENSIVOS

Ana Blasco Cordellat.

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Valencia. CIBERONC.

Milagros Franco.

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Valencia. CIBERONC.

Cristina Caballero Díaz.

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Valencia. CIBERONC.

El cáncer sigue siendo una de las principales causas de mortalidad en todo el mundo a pesar de una disminución general del 25% en la tasa de mortalidad por cáncer en las últimas dos décadas¹. Los pacientes con cáncer avanzado sobreviven más tiempo debido a los recientes avances en el tratamiento del cáncer, incluido el descubrimiento de agentes biológicos dirigidos y la inmunoterapia. Paralelamente a los avances en el tratamiento del cáncer, el número de pacientes que viven con cáncer ha aumentado dando lugar a un aumento de las admisiones de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)²⁻⁶.

Entre los pacientes con tumores sólidos, aproximadamente el 5% requiere ingresos en la UCI en algún momento en los 2 años posteriores al diagnóstico. Los problemas médicos agudos más comunes para la admisión a la UCI son las complicaciones del cáncer y los eventos adversos relacionados con el tratamiento. Aproximadamente uno de cada siete pacientes tratados en UCIs europeas tiene cáncer².

Hasta hace aproximadamente dos décadas las guías clínicas consideraban a los pacientes oncológicos como pobres candidatos para la admisión dentro de unidades de cuidados intensivos, con una tasa de mortalidad de hasta el 90%⁷. En los últimos años, estos datos han mejorado considerablemente, con una reducción de la mortalidad hospitalaria a menos del 40% en estos pacientes en estado crítico con neoplasias malignas hematológicas⁸. Por lo tanto, los criterios de ingreso a una unidad de cuidados intensivos deben ser ajustados a la situación individual del paciente.

Para realizar un adecuado manejo del paciente crítico oncológico se requiere de un enfoque multidisciplinar donde se involucren intensivistas, oncólogos, hematólogos y otros especialistas como radiólogos, microbiólogos, cirujanos, entre otros; que permitan el manejo integral del mismo. A pesar de los avances en los últimos años, existe la necesidad de alcanzar un consenso en cuanto al manejo de este tipo de pacientes, a través del desarrollo de guías clínicas^{4,9}.

QUIENES: Criterios de elegibilidad para ingreso a UCI

El manejo dentro de una unidad de cuidados intensivos debe ser ofrecido a todo paciente oncológico crítico si la supervivencia a largo plazo puede ser compatible con el pronóstico general de la enfermedad oncológica subyacente:^{9,10}

1. El paciente, o sus representantes legales, no rechazan el tratamiento en la UCI.
2. El pronóstico del cáncer en sí justifica la aplicación de tratamientos potencialmente agresivos, dada la expectativa de poder mantener una calidad de vida posterior adecuada:
 - Pacientes con opciones terapéuticas curativas.
 - Pacientes en remisión de enfermedad.
 - Pacientes en los que no es probable la curación, pero el tiempo de supervivencia estimado es prolongada, lo que requiere de una valoración individual por paciente y patología.
3. La razón del ingreso en UCI debe ser reversible independientemente del cáncer.
4. El paciente tiene una buena calidad de vida antes de la complicación, con opciones de tratamiento oncológico factibles y expectativas razonables de supervivencia.

Por el contrario, aquellos pacientes no aptos para manejo oncológico dirigido, o en tratamiento paliativo exclusivo (PS ≥ 3 , enfermedad recurrente o progresión sin opciones de tratamiento), aquellos en estadios terminales de la enfermedad o quienes rechazan tratamiento dentro de una unidad de críticos no deberían ser admitidos dentro de una UCI. En consensos anteriores¹⁰, se consideraba una supervivencia esperada de 1 año, como referencia para la toma de decisiones clínicas, aunque actualmente se recomiendan las valoraciones individualizadas⁹.

Pese a todas las clasificaciones, existe un grupo de pacientes de pronóstico "intermedio", no considerados paliativos, pero que tampoco cumplen los criterios arriba mencionados, en los que diversos estudios prospectivos han evaluado diferentes abordajes terapéuticos (manejo intensivo completo, evaluación precoz de la eficacia de los tratamientos con limitación del tiempo en UCI, restricción de determinadas maniobras o tratamientos en UCI...) no habiendo encontrado superioridad de unos frente a otros¹⁰⁻¹². En la actualidad, la existencia de relaciones más estrechas entre Oncología y Cuidados Intensivos, permitiría beneficiarse a estos pacientes de pronóstico más incierto, mediante una actuación conjunta y consensuada entre todos los implicados (paciente y familiares, oncólogos e intensivistas)⁹

POR QUÉ: Causas de ingreso en UCI de los pacientes con cáncer

El shock, la insuficiencia respiratoria aguda, el deterioro neurológico y la insuficiencia renal aguda son las principales causas ingreso en las UCI en los pacientes con cáncer.^{2,8} Además, aproximadamente el 30% de todos los pacientes oncológicos (incluidos los que tienen cáncer hematológico) ingresados en la UCI presentan neutropenia.

A las causas clásicas, se añaden otras relacionadas con el manejo específico de los tumores como la lisis tumoral, la obstrucción de las vías respiratorias, el desequilibrio hidroelectrolítico grave, y los efectos adversos mediados por el sistema inmunitario e incluso la desensibilización de citostáticos en pacientes alérgicos⁹

CUANDO: Screening de disfunción orgánica

Los pacientes ingresados en riesgo deben ser valorados para detectar de forma precoz la presencia de sepsis o disfunción orgánica. Aquellos pacientes con disfunción orgánica incipiente o manifiesta deben ser considerados para el ingreso en la UCI, si cumplen los criterios elegibilidad.

La tabla 1 muestra los factores pronósticos que predicen las tasas de mortalidad de los pacientes con cáncer en estado crítico que precisan ingreso en la UCI; siendo la gravedad de la condición clínica que condiciona la admisión en la UCI es el factor predictivo más importante³.

Los scores que nos ayudan a identificar grupos de pacientes con enfermedad grave en la población general como APACHE II o SOFA (Tabla 2)¹³, son utilizados de manera rutinaria. Sin embargo, hay que tener en cuenta que estos scores no son buenos predictores en pacientes con cáncer. Se han intentado desarrollar modelos predictivos específicos que tampoco han demostrado superioridad sobre los modelos estándar. Por lo tanto, estas escalas deben utilizarse con precaución.

Entre los factores, la edad, por sí sola no es un determinante de mortalidad, la fragilidad y las comorbilidades son los principales factores predictivos^{14,15}. Las principales complicaciones por las que un paciente oncológico requiere de ingreso a UCI son las complicaciones relacionadas con la sepsis y el fallo respiratorio agudo, por lo tanto, la identificación de pacientes en riesgo de deterioro crítico resulta crucial desde su llegada al departamento de urgencias^{4,16}. Lo que parece más razonable es seguir una política de admisión permisiva, en donde la evolución de la disfunción orgánica y la respuesta a la terapia intensiva podrían ser un predictor más confiable del resultado en contraposición a los scores antes mencionados^{8,9,16}.

CÓMO: Modalidades de admisión

Para una adecuada actuación se recomienda que cada centro establezca criterios de admisión propios y procedimientos estandarizados para los pacientes que cumplan dichos criterios.

Aunque se ha evidenciado una disminución sustancial de mortalidad de pacientes oncológicos en UCI, la adecuada selección de pacientes candidatos a manejo intensivo y la valoración del pronóstico siguen siendo complejos. A través de los últimos años se han explorado diferentes modalidades de admisión de pacientes dentro de las unidades de cuidados intensivos^{3,10}:

- **Código completo**, sin restricciones en el tratamiento de cuidados intensivos. Dirigido a aquellos pacientes con diagnóstico reciente con expectativa de vida > 1 año, en remisión completa, con opciones de tratamiento eficaz, complicaciones de trasplante autólogo.
- **Código completo con reevaluación precoz**: tratamiento inicial de código completo con reevaluación posterior al ingreso, cuando la causa de deterioro clínico es potencialmente reversible, pero la respuesta al tratamiento no puede preverse inicialmente³. El número de disfunciones orgánicas después del tercer día (más pronun ciado incluso después del quinto día) es un parámetro capaz de diferenciar entre supervivientes y no supervivientes. El curso individual de estos pacientes no se puede estimar en los primeros 3 días de ingreso en la UCI, por lo tanto, la limitación de las terapias de la UCI no debe evaluarse antes del día 3, mejor en el día 5 del tratamiento de la UCI¹¹. Este tipo de actuación debe ser una práctica excepcional, y precisa una evaluación continuada del paciente, por lo que es necesario una colaboración conjunta muy estrecha entre oncólogos e intensivistas, para evitar una "atención desproporcionada".

- **Terapia de UCI limitada:** Como por ejemplo administración de vasopresores, pero con limitaciones en cuanto a intubación y/o RCP.
- **Paliativo:** manejo de síntomas que de otro modo no pueden controlarse fuera de la UCI, pero sin buscar prolongación de la vida.
- **Ingresos excepcionales:** En aquellos casos en que el deterioro del paciente está provocado por la propia enfermedad, y podría mejorarse con el tratamiento neoplásico, con el consiguiente aumento de la supervivencia (linfomas, leucemias, Cáncer Microcítico de pulmón, tumores germinales, cáncer de pulmón con mutaciones EGFR, o ALK)³

La valoración de los pacientes oncológicos críticamente enfermos se debe realizar de forma conjunta entre los intensivistas, oncólogos y especialistas pertinentes. En líneas generales se debe realizar un manejo multidisciplinar de cada paciente para tomar la decisión más adecuada dependiendo de la situación individual del mismo. Cabe resaltar, además, la necesidad de promover la educación médica continua e incluirse los conceptos básicos del cuidado de este tipo de pacientes en los planes de estudio de especialistas en formación.

POR QUÉ: Patologías asociadas al paciente oncológico crítico

INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA

Es la causa más frecuente de admisión en la UCI de pacientes oncológicos críticos. Su incidencia varía desde un 10 a 50% y representa uno de los principales factores de riesgo que incrementa la morbimortalidad.

La forma de presentación más frecuentes en pacientes oncológicos es la insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica que hace referencia a una hipoxemia arterial grave resistente al oxígeno suplementario. Puede producirse debido a:

- Elevación de la presión hidrostática capilar alveolar (insuficiencia ventricular izquierda o hipervolemia)
- Aumento de la permeabilidad capilar alveolar (todo aquello que predispone al Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo, SDRA)
- Ocupación alveolar por sangre (hemorragia alveolar difusa) o exudados inflamatorios (neumonía, neumonitis, entre otras)

Causas:

- Lesión pulmonar directa: Neumonía, aspiración, tromboembolismo pulmonar, progresión de enfermedad.
- Lesión pulmonar indirecta: Sepsis, pancreatitis, transfusión masiva de sangre, traumatismo no torácico.

La sepsis y la neumonía representan aproximadamente el 60% de los casos.

Diagnostico:

Se recomienda una valoración diagnóstica sistemática donde se considere el curso clínico de la enfermedad de fondo, posibles mecanismos de inmunosupresión, así como los tratamientos previos empleados, tanto los antineoplásicos como la antibioticoterapia.

Pruebas complementarias:

- TC tórax
- Broncoscopia y lavado broncoalveolar (Gram, cultivo bacterias, micobacterias y hongos, P. jirovecii, aspergillus. Opcional: CMV, varicela zoster, influenza A/B, parainfluenza)
- Hemocultivos y cultivo de esputo
- Ecocardiograma
- Galactomanano
- Antígenos en orina (Neumococo y legionella), serología mycoplasma, chlamydia Virus: Herpes, CMV, EBV.
- La biopsia transbronquial no se recomienda en pacientes con neutropenia febril o trombocitopenia como parte de la primera línea diagnóstica.

Tratamiento:

En general, se debe considerar la ventilación mecánica cuando existen signos clínicos o de laboratorio que indiquen que el paciente no puede mantener una oxigenación o ventilación adecuadas.

Los parámetros a tener en cuenta son:

- Frecuencia respiratoria > 30 / min
- Incapacidad para mantener la saturación de oxígeno arterial > 90% con FiO₂ > 0.60
- PaCO₂ > 50 mm Hg con pH < 7.25

Ventilación mecánica no invasiva (VMNI): Resulta fundamental su importancia en el tratamiento de pacientes con EPOC y edema agudo de pulmón de origen cardiaco. Sin embargo, el rol de la VMNI en insuficiencia respiratoria aguda hipóxica esta escasamente documentada. Los ensayos clínicos disponibles nos indican que puede ser una alternativa para evitar la intubación inicial, aunque no han podido demostrar disminución de mortalidad y se asocian con una alta tasa de fallos en torno al 61-71%.^{3,4,17} (Tabla 3)

Oxigenoterapia nasal de alto flujo (HFNO): surge como una alternativa a la intubación. Sin embargo, las guías y consensos no recomiendan la aplicación rutinaria de las técnicas de VNI en las salas de hospitalización generales, sin la colaboración de los equipos de cuidados intensivos.^{3,4,17}

Ventilación mecánica invasiva: Su empleo es apropiado en aquellos pacientes con contraindicación para el uso de VMNI (tabla) o en aquellos en los que esta modalidad ha fracasado. Son contraindicaciones para la VMNI:

- Paro cardíaco o respiratorio
- Incapacidad para cooperar, proteger la vía aérea o eliminar las secreciones
- Conciencia severamente deteriorada
- Fallo orgánico no respiratoria que amenaza la vida de forma aguda
- Cirugía facial, trauma o deformidad
- Alto riesgo de aspiración
- Necesidad de ventilación mecánica por tiempo prolongado
- Anastomosis esofágica reciente

COMPLICACIONES RELACIONADAS CON LA SEPSIS:

El riesgo de desarrollar complicaciones secundarias a la sepsis en 10 veces mayor en pacientes oncológicos, y aunque la mayoría de complicaciones se presentan en pacientes que asocian neutropenia o han recibido recientemente tratamiento con quimioterapia ambos factores no impactan sobre la mortalidad.^{2,18}

Las definiciones de sepsis y shock séptico han evolucionado rápidamente desde principios de la década de 1990. El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) ya no se incluye en la definición, ya que no siempre es causado por una infección.

La sepsis se define como un trastorno orgánico potencialmente mortal provocado por una respuesta desregulada del huésped a la infección, que se traduce mediante la disfunción de órganos. La disfunción orgánica está definida como un aumento de dos o más puntos en la puntuación SOFA¹³ (TABLA 2).

Es importante destacar que la puntuación SOFA no identifica a aquellos cuya disfunción orgánica se debe a una infección, sino que ayuda a identificar a los pacientes con un alto riesgo de morir a causa de una infección. Además, no determina las estrategias de tratamiento individuales ni predice la mortalidad según características propias de cada paciente (edad, condiciones subyacentes, etc.)¹⁸. El shock séptico es un tipo de shock vasodilatador o distributivo, un subconjunto de la sepsis que incluye trastornos circulatorios y celulares/metabólicos asociados con un mayor riesgo de mortalidad. Son aquellos que cumplen criterios de sepsis que a pesar de la reposición con líquidos adecuados requieren de vasopresores para mantener una presión arterial media (MAP) ≥ 65 mmHg y un lactato > 2 mmol/L.

Síntomas y signos:

Aunque no hay sintomatología patognomónica se puede presentar con:

- Clínica específica de una fuente infecciosa (respiratoria, urinaria, abdominal, etc).
- Hipotensión arterial: PAS < 90 mmHg, presión arterial media MAP < 70 mmHg, una disminución de la PAS > 40 mmHg o menos de 2 DS por debajo de lo normal para la edad.
- Temperatura > 38.3 o < 36°C.
- Frecuencia cardíaca > 90 latidos/min o más de 2 DS por encima del valor normal para la edad.
- Taquipnea: frecuencia respiratoria > 20 respiraciones/minuto.
- Signos de hipoperfusión: disminución del relleno capilar, cianosis o livedo reticularis, alteración del estado mental, obnubilación o agitación, oliguria o anuria, íleo, etc.

Diagnostico:

Por lo general, se requiere un conjunto de datos clínicos, de laboratorio, radiológicos y microbiológicos. En la mayoría de los casos se realiza de forma empírica de acuerdo a la presentación clínica, tras la identificación de microorganismos en las pruebas complementarias o mediante la respuesta al tratamiento antibióticos.

La identificación de la sepsis temprana se puede realizar mediante el qSOFA, una versión modificada cuya puntuación ≥ 2 se asocia con peores resultados¹³. Hay que tener en cuenta que qSOFA fue diseñado como una herramienta predictiva que calcula el riesgo de muerte por sepsis. Hay tres componentes fácilmente identificables a los que se les asigna un punto:

- Frecuencia respiratoria ≥ 22 / minuto
- Alteración del estado de consciencia
- Presión arterial sistólica ≤ 100 mmHg

Pruebas complementarias:

Pruebas de laboratorio: son inespecíficas, pueden corresponder con anomalías debidas a la causa subyacente de la sepsis, la hipoperfusión tisular o la disfunción de un órgano. Incluyen los siguientes:

- Leucocitosis $> 12,000$ cels/mm³ o leucopenia < 4000 cels/mm³. Formas inmaduras superiores al 10%.
- Hiperglucemia > 140 mg/dL en ausencia de diabetes.
- Proteína C reactiva en plasma más de 2 DS por encima del valor normal.
- Hipoxemia arterial: PaO₂/FiO₂ < 300 .
- Oliguria aguda: $< 0,5$ ml/kg/h durante al menos dos horas a pesar de una reanimación con líquidos adecuada.
- Aumento de creatinina > 0.5 mg/dL
- Anormalidades de la coagulación: INR > 1.5 o TTPa > 60 segundos.
- Trombocitopenia $< 100,000$ /mm³.
- Hiperbilirrubinemia > 4 mg/dL.
- Hiperlactatemia > 2 mmol/L, puede ser una manifestación de hipoperfusión de órgano y se asocia con un mal pronóstico. Un nivel de lactato sérico ≥ 4 mmol/L es consistente pero no diagnóstico de shock séptico.
- Procalcitonina más de 2 DS por encima del valor normal se asocian con infección bacteriana y sepsis.

Imágenes: no hay signos radiológicos que sean específicos, se deben realizar pruebas dirigidas de acuerdo con la sospecha del foco de infección.

Microbiología: la identificación de un microorganismo, aunque deseable, no siempre es factible. Hasta en un 50% no se logra identificar el microorganismo responsable.

Tratamiento:

Con respecto a la reanimación inicial, no hay evidencia que el tratamiento de la sepsis y el shock séptico, tal como se establece en las directrices de 2018, varíe entre pacientes neutropénico y no neutropénicos. Los pacientes con neutropenia y signos o síntomas de infección deben someterse a una revisión diaria para descartar sepsis^{13,18}.

Reanimación inicial:

Administrar al menos 30 ml/kg de líquidos cristaloides IV en las primeras 3 horas. La administración de líquidos adicionales debe guiarse por frecuentes reevaluaciones del estado hemodinámico. Se recomienda una presión arterial media inicial de 65 mmHg en pacientes con shock séptico que requieren vasopresores. Utilizar el lactato como marcador de hipoperfusión tisular, buscando su normalización.

Tratamiento antimicrobiano:

La administración de antimicrobianos IV debe hacerse tan pronto como sea posible, dentro de la primera hora. Se recomienda terapia empírica de amplio espectro (para bacterias, hongos y virus) con 1 o más antimicrobianos hasta la identificación de los patógenos y su sensibilidad o valorando la respuesta clínica al tratamiento.

Usar al menos 2 antibióticos de diferentes clases para los patógenos bacterianos más probables involucrados en el shock séptico. Se recomienda disminuir las dosis e interrumpir la terapia combinada en los primeros días en respuesta a la mejoría clínica y/o la resolución de la infección. Se recomienda la evaluación diaria para la desescalada del tratamiento antimicrobiano.

La duración adecuada para el tratamiento antimicrobiano es 7 a 10 días para las infecciones más graves. Los cursos más prolongados son apropiados para pacientes con una respuesta clínica lenta, infección bacteriémica, algunos hongos, virus o deficiencias inmunológicas incluida la neutropenia.

Monitorizar los niveles de procalcitonina puede servir para reducir la duración de los antimicrobianos o interrumpir antibióticos empíricos en pacientes que se sospechaba sepsis, pero que posteriormente tienen evidencia clínica limitada de infección.

Control del origen de la infección:

Realizar un diagnóstico anatómico de la infección para el control de la fuente emergente y eliminar los dispositivos de acceso intravascular después de haberse establecido otros accesos vasculares, ya que son una posible fuente de infección.

Vasoactivos:

En caso de ser necesario su empleo se recomienda la noradrenalina como vasopresor de primera elección. Se puede agregar vasopresina (hasta 0,03 U/min) o adrenalina para elevar la PAM al valor objetivo, o para disminuir la dosis de norepinefrina. El uso de dopamina debe realizarse solamente en pacientes altamente seleccionados (bajo riesgo de taquiarritmias y bradicardia absoluta o relativa).

La dobutamina se reserva para aquellos pacientes que muestran evidencia de hipoperfusión persistente a pesar de un aporte adecuado de líquido y el uso de vasopresores previamente mencionados.

Corticoides:

En aquellos pacientes en los que la reanimación adecuada con líquido y vasopresores logra restaurar la estabilidad hemodinámica, no es recomendable su uso. En caso contrario, se sugiere administrar 200 mg/día de hidrocortisona IV.

Hemoderivados:

- Se recomienda transfundir glóbulos rojos cuando la hemoglobina sea <7 gr/dl
- Se sugiere no utilizar plasma fresco congelado para corregir las anomalías de la coagulación en ausencia de sangrado o previo a procedimientos invasivos
- Transfusión profiláctica de plaquetas cuando los recuentos son $<10,000/mm^3$, en ausencia de sangrado o $<20.000/mm^3$ en pacientes con riesgo significativo de hemorragia. Para pacientes con sangrado activo, prevista cirugía o procedimientos invasivos se recomiendan umbrales de $\geq 50.000/mm^3$.

Otras recomendaciones:

- Factores de crecimiento hematopoyéticos: no se recomienda el uso rutinario de G-CSF o GM-CSF en pacientes neutropénicos con sepsis o shock séptico¹⁸
- Control de analgesia
- Profilaxis de enfermedad tromboembólica con heparinas de bajo peso molecular
- Profilaxis úlceras de stress
- Adecuada nutrición: en función de la gravedad con nutrición enteral o parenteral

Finalmente, crear un "Código Sepsis", un sistema integral (asistencial, organizativo, educativo y de gestión) de carácter multidisciplinar y transversal para el manejo integral de la sepsis en todo tipo de hospitales o centros sanitarios; mejora el nivel asistencial de estos pacientes, optimizando los tiempos de identificación, actuación y mejorando la monitorización de respuesta para alcanzar el principal objetivo, disminuir la mortalidad relacionada con este proceso^{9,18}.

CUIDADOS PALIATIVOS EN UCI

La prolongación de la vida y la paliación pueden verse como polos opuestos del cuidado, sin embargo, ambos enfoques de atención pueden tener puntos en común para proporcionar el mayor beneficio a los pacientes críticamente enfermos. Las principales barreras para implementar este enfoque integrativo incluyen la percepción errónea de cuidados críticos y cuidados paliativos como procesos secuenciales en lugar de complementarios y simultáneos.

El mal control de síntomas y aquellos relacionados con distrés están presentes en la mayoría de los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos, con una prevalencia que oscila entre el 25-75%, siendo el delirio el más frecuente hasta en un tercio de los pacientes. Así mismo, los familiares presentan un alto grado de síntomas de distrés como ansiedad, depresión o estrés postraumático. Todo ello apoya la necesidad de introducir los cuidados paliativos de forma precoz permitiendo intervenciones dirigidas a minimizar el sufrimiento y mejorar la calidad de vida del paciente, sin tener un efecto directo sobre la mortalidad¹⁹.

En aquellos pacientes que no son aptos para continuar con un manejo agresivo, las unidades de cuidados paliativos agudos pueden facilitar el proceso de transición de la atención. Los intensivistas deben saber manejar todos los aspectos del cuidado terminal, incluyendo aquellos prácticos y éticos relacionados a retirar tratamientos de soporte vital, así como el uso de enfoques farmacológicos y no farmacológicos para limitar el sufrimiento del proceso de muerte.

EL PAPEL DEL ONCÓLOGO EN UNA UCI

La eficacia de los nuevos fármacos desarrollados frente al cáncer (inmunoterapia, terapias dirigidas...) hacen extremadamente compleja la determinación de qué pacientes cumplen criterios para ingreso en UCIs, debido principalmente a la posibilidad del paciente de convertirse en un largo superviviente. El papel fundamental del oncólogo es aportar los conocimientos previos sobre el paciente concreto, los factores pronósticos y las posibilidades de recuperación y de posterior tratamiento oncológico³. Tras el ingreso del paciente, nuestro papel será ayudar en la prevención, diagnóstico y manejo de las complicaciones específicas de la enfermedad oncológica o de los tratamientos recibidos, así como colaborar en la toma de decisiones (limitación de esfuerzo, inicio de medidas paliativas, aplicación de tratamientos más agresivos)⁹.

Esta necesidad de colaboración dio como resultado en junio de 2017 el primer Acuerdo de Colaboración SEOM-SEMICYUC con el objetivo de mejorar la calidad de la atención de los pacientes con cáncer con complicaciones críticas⁹.

CONCLUSION:

La atención del paciente oncológico críticamente enfermo requiere un esfuerzo de colaboración entre un equipo multidisciplinar integrado por oncólogos, médico intensivistas y médicos de urgencias que permita identificar de forma precoz a aquellos pacientes que probablemente se beneficiarían de un tratamiento intensivo, teniendo en cuenta las preferencias del paciente e integrando los cuidados paliativos de forma concomitante. Esta guía tiene como finalidad ayudar a desarrollar algoritmos de actuación estandarizadas para la óptima atención de este grupo seleccionado de pacientes.

Tabla 1.- Factores pronósticos de mortalidad en pacientes críticos con cáncer

Edad	Insuficiencia respiratoria aguda
Estado general	Necesidad de ventilación mecánica
Localización tumor primario	Reanimación Cardiopulmonar previa al ingreso en UCI
Enfermedad metastásica / no controlada	Ingreso previo en UCI
Gravedad de la enfermedad*	Albúmina baja
Gravedad fallo orgánico (nº órganos afectados)**	Leucocitosis
Fallo renal agudo	LDH elevada
Necesidad de inotrópicos	

*Evaluados mediante los criterios APACHE II o SAPS II o mediante otra escala de gravedad

**Evaluado mediante el sistema SOFA

Tabla 2.- Escalas de gravedad y disfunción orgánica: APACHE II y SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment)

Puntuación APACHE II									
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Tª rectal (°c)	>40,9	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	<30
Pres. arterial media	>159	130-159	110-129		70-109		50-69		<50
Frec. Cardíaca	>179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	<40
Frec. Respiratoria	>49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<6
Oxigenación: Si FiO2 ≥ 0.5 (AaDO2) Si FiO2 ≤ 0.5 (paO2)	>499	350-499	200-349		<200				
					>70	61-70		56-60	<56
pH arterial	>7,69	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
Na plasmático (mmol/l)	>179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<111
K plasmático (mmol/l)	>6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		<2,5
Creatinina* (mg/dl)	>3,4	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
Hematocrito (%)	>59,9		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
Leucocitos (x1000)	>39,9		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1
Suma de puntos APS									
Total APS									
15-GCS									
EDAD	Puntuación	ENFERMEDAD CRÓNICA		Puntos APS (A)	Puntos GCS (B)	Puntos Edad (C)	Puntos enfermedad previa (D)		
≤44	0	Postoperatorio Programado	2						
45-54	2	Postoperatorio Urgente o Médico	5	Total Puntos APACHE II (A+B+C+D)					
55-64	3			Enfermedad crónica: Hepática: cirrosis (biopsia) o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático. Cardiovascular: Disnea o angina de reposo (clase IV de la NYHA). Respiratoria: EPOC grave, con hipercapnia, policitemia e hipertensión pulmonar. Renal: diálisis crónica. Inmunocomprometido: tratamiento inmunosupresor inmunodeficiencia crónicas.					
65-74	5								
≥75	6								

*Creatinina Doble puntuación si FRA

Puntuación	Modalidad (%)
0-4	4
5-9	8
10-14	15
15-19	25
20-24	40
25-29	55
30-34	75
→34	85

SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)					
CRITERIOS	0	1	2	3	4
SNC Escala Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Creatinina (mg/dl) Diuresis (ml/d)	<1.2	12-1.9	2-3.4	3.5-4.9 y/o<500	>5 y/o<200
Hepático Bilirrubina (mg/dl)	<1.2	12-1.9	2-5.9	6-11.9	>12
Coagulación Plaquetas (10 ³ /mm ²)	≥150	<150	<100	<50	<20
Respiratorio PaFiO2 (mmHg)	≥400	<400	<300	<200 y soporte ventilatorio	<100 y soporte ventilatorio
Cardiovascular TAM (mmHg) Drogas Vasoactivas (ug/kg/min)	≥70	<70	Dopamina a <5 o dobutamina a cualquier dosis	Dopamina 5-15 Noradrenalina o adrenalina ≤0.1	Dopamina >15 Noradrenalina o adrenalina >0.1

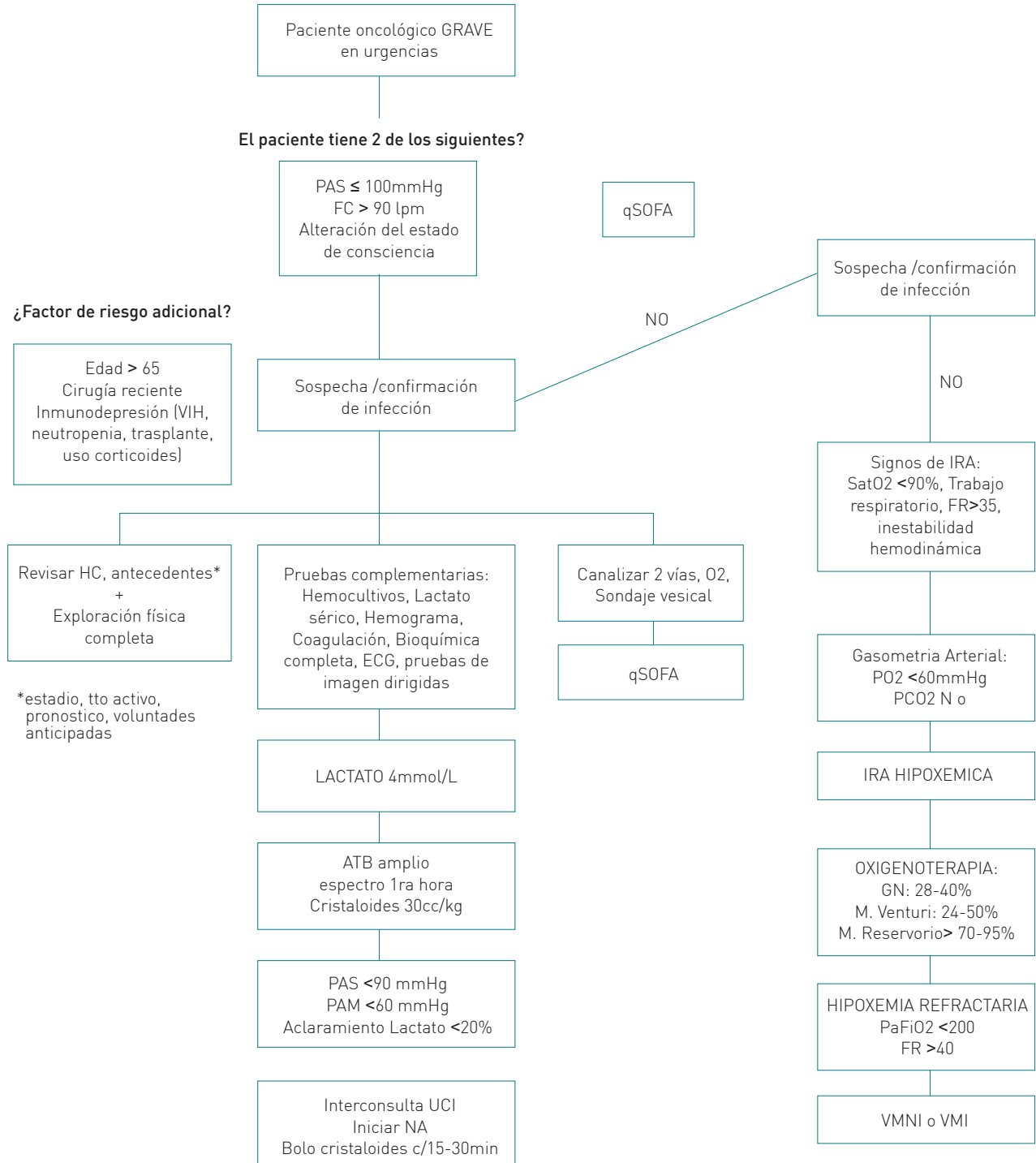
La puntuación de base en la escala SOFA debe ser de 0 en pacientes sin disfunción orgánica previa

Puntuación	Mortalidad
<5	1.01%
5-10	13.95%
10-15	70.50%
>15	96.96%

Tabla 3. Factores de riesgo para el fracaso de VMNI en pacientes oncológicos con insuficiencia respiratoria aguda

Previo al inicio de VMNI	<ul style="list-style-type: none"> Necesidad de vasopresores Fallo multiorgánico Compromiso de vía aérea por el tumor SDRA Insuficiencia respiratoria aguda de etiología incierta Inicio tardío de insuficiencia respiratoria aguda
Durante el uso de VMNI	<ul style="list-style-type: none"> Intolerancia a VMNI No mejoría de parámetros gasométricos dentro de las primeras 6 horas Frecuencia respiratoria >30/min Dependencia de VMNI ≥ 3 días Deterioro clínico y/o respiratorio Insuficiencia respiratoria aguda de etiología incierta

ALGORITMO DE MANEJO PACIENTE ONCOLÓGICO CRÍTICO



PAS: Presión arterial sistólica, PM: presión arterial media, FC: Frecuencia cardíaca, HC: Historia Clínica, IRA: Insuficiencia respiratoria aguda, SatO2: saturación Oxígeno, FR: Frecuencia respiratoria, ECG: Electrocardiograma, PO2, presión oxígeno, PCO2 presión de dióxido de carbono, GF: gafas nasales, M: mascarilla
UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. NA: Noradrenalina. VMNI ventilación mecánica no invasiva, VMI: ventilación mecánica invasiva

BIBLIOGRAFIA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68: 7-30
2. Taccone FS, Artigas AA, Sprung CL, Moreno R, Sakr Y, Vincent JL. Characteristics and outcomes of cancer patients in European ICUs. *Crit Care.* 2009;13:R15.
3. Schellongowski P, Sperr WR, Wohlfarth P, Knoebl P, Rabitsch W, Watzke H et al. Critically ill patients with cancer: chances and limitations of intensive care medicine—a narrative review. *ESMO Open.* 2016;1:e000018.
4. Kiehl M.G., Beutel G., Böll B, Buchheidt D, Forkert R, Fuhrmann V et al. Consensus statement for cancer patients requiring intensive care support. *Ann Hematol.* 2018; 97: 1271-1282
5. Benekli M. Intensive Care in Cancer. *Canc Oncol Open Access J.* 2018;1:8-10.
6. Puxty K, McLoone P, Quasim T, Sloan B, Kinsella J, Morrison DS. Risk of critical illness among patients with solid cancers: a population-based observational study. *JAMA Oncol.* 2015;1:1078-85.
7. Medicine Guidelines for intensive care unit admission, discharge, and triage. Task force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med.* 1999;27:633-638
8. Azoulay E, Mokart D, Pene F, Lambert J, Kouatchet A, Mayaux J, et al. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium—a groupe de recherche respiratoire en reanimation onco-hematologique study. *J Clin Oncol.* 2013;31:2810-2818.
9. Carmona-Bayonas A, Gordo F, Beato C, Castaño Pérez J, Jiménez-Fonseca P, Virizuela Echaburu J, et al. Intensive care in cancer patients in the age of immunotherapy and molecular therapies: Commitment of the SEOM-SEMICYUC. *Med Intensiva,* 2018; 42:363-369
10. Azoulay E, Soares M, Darmon M, Benoit D, Pastores S, Afessa B. Intensive care of the cancer patient: recent achievements and remaining challenges. *Ann Intensive Care.* 2011;1:5. doi: 10.1186/2110-5820-1-5
11. Lecuyer L, Chevret S, Thiery G, Darmon M, Schlemmer B, Azoulay E (2007) The ICU trial: a new admission policy for cancer patients requiring mechanical ventilation. *Crit Care Med* 35:808-814
12. Shrimel MG, Ferket BS, Scott DJ, Lee J, Barragan-Bradford D, Pollard T, Arabi YM, al-Dorzi HM, Baron RM, Hunink MGM, Celi LA, Lai PS (2016) Time-limited trials of intensive care for critically ill patients with cancer: how long is long enough? *JAMA Oncol* 2:76-83
13. Seymour CW, Vincent XL, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:762-774
14. Auclin E, Charles-Nelson A, Abbar B, et al. Outcomes in elderly patients admitted to the intensive care unit with solid tumors. *Ann Intensive Care.* 2017;7:26.
15. Fisher R, Dangoisse C, Crichton S, et al. Short-term and medium-term survival of critically ill patients with solid tumours admitted to the intensive care unit: a retrospective analysis. *BMJ Open.* 2016;6:e011363.
16. Aygencel G, Turkoglu M, Turkoz Sucak G, Benekli M. Prognostic factors in critically ill cancer patients admitted to the intensive care unit. *J Crit Care.* 2014;29:618-626.
17. Neuschwander A, Lemiale V, Darmon M, Pene F, Kouatchet A, Perez P et al. Noninvasive ventilation during acute respiratory distress syndrome in patients with cancer: trends in use and outcome. *J Crit Care* 2017;38:295-299
18. Kochanek M, Schalk E, von Bergwelt-Baildon M, Beutel G, Buchheidt D, Hentrich M, et al. Management of sepsis in neutropenic cancer patients: 2018 guidelines from the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) and Intensive Care Working Party (iCHOP) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol.*2019; 98: 1051-1069
19. Mercadante S, Gregoret C, Cortegiani A. Palliative care in intensive care units: why, where, what, who, when, how. *BMC Anesthesiology.* 2018; 18:106-111

Oncogeriatría: manejo del enfermo con comorbilidades y con polifarmacia. Interacciones farmacológicas

María José Molina-Garrido.

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Virgen de la Luz. Cuenca.

María del Carmen Soriano Rodríguez.

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Virgen de la Luz. Cuenca.

María del Mar Muñoz Sánchez.

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Virgen de la Luz. Cuenca.

En el anciano, normalmente, los problemas de salud no se presentan de forma aislada, sino que lo habitual es que en el individuo coexistan varias enfermedades, relacionadas entre sí o no, que afecten a distintos órganos o sistemas. Como consecuencia de este hecho, la polifarmacia es muy habitual en el paciente de edad avanzada, y por ende, el riesgo de que se produzcan interacciones farmacológicas.

Por otro lado, los ancianos oncológicos son más frágiles y tienen mayor comorbilidad que aquellos no oncológicos¹. La polifarmacia en esta población se ha asociado al deterioro en la función física, en la cognición y en la aparición de caídas, lo cual puede comprometer el cumplimiento del tratamiento antitumoral y la evolución del paciente². Teniendo en cuenta esta información, es fácil entender que, para evaluar al anciano en general, y, en concreto, al anciano con cáncer, hay que considerar todos estos factores previo a la toma de decisiones y al inicio de cualquier tratamiento antitumoral.

Envejecimiento fisiológico

Repercusiones de los cambios asociados al envejecimiento

Como consecuencia del envejecimiento se producen una serie de alteraciones en el organismo de los individuos, que implican una respuesta modificada y una tolerancia distinta a determinados fármacos³. Algunos de estos cambios son los siguientes:

- Cambios en la absorción gastrointestinal del medicamento:
 - La secreción basal, la acidez y la secreción de los jugos gástricos disminuyen con la edad, de modo que fármacos tales como los opiáceos, los anticolinérgicos o los antidepresivos tricíclicos, se absorben peor en ancianos que en jóvenes
 - Relativa insuficiencia hepática, por lo que medicamentos con un alto índice de metabolización de primer paso hepático, tales como lidocaína o propranolol, tienen una mayor biodisponibilidad en el anciano.
 - Disminución de la actividad de los procesos de transporte activo, de modo que la absorción de calcio, hierro, tiamina o vitamina B12 disminuyen con la edad.
- Cambios en la distribución de los fármacos:
 - Los fármacos hidrofílicos, tales como digoxina o cimetidina, no atraviesan membranas celulares, por lo que hay que reducir las dosis de tales fármacos en el anciano.
- Cambios en el metabolismo:
 - Como el metabolismo hepático disminuye con la edad, pueden aparecer problemas con el uso de fármacos que se metabolizan a dicho nivel, tales como los ansiolíticos o los hipnóticos. Por este motivo, algunos estudios indican que las dosis de benzodiazepinas se deberían reducir a la mitad en individuos de edad avanzada. También se ha observado una menor actividad metabólica con fármacos tales como los antidepresivos tricíclicos, meperidina, quinidina, teofilina e imipramina.
- Cambios en la excreción:
 - Con la edad se reduce la excreción renal, lo que deriva en un aumento de la vida media de los fármacos, que se acumulan con más facilidad y pueden producir más efectos tóxicos. Un ejemplo es la digoxina, aunque también se pueden incluir atenolol, los aminoglucósidos, ampicilina, las cefalosporinas, doxiciclina, sulfonamidas, las tetraciclinas, las tiazidas, furosemida y triamtirene.

En conclusión, puede decirse que los cambios fisiológicos que se producen en pacientes de edad avanzada influyen en la absorción, distribución, transporte plasmático, metabolismo y excreción de los fármacos. Por este motivo, para que un tratamiento farmacológico sea beneficioso en un individuo anciano, se debe hacer una evaluación integral del mismo.

Polifarmacia en el anciano

Epidemiología

La definición de polifarmacia no está clara. En algunos estudios, se ha definido como el consumo ≥ 6 fármacos correspondientes a grupos diferentes.

La polifarmacia es un hecho muy habitual en los pacientes ancianos, y su importancia radica, en especial, en el riesgo de aparición de efectos secundarios como consecuencia de las interacciones farmacológicas⁴.

La polifarmacia no siempre es inapropiada, pero se ha asociado con la aparición de interacciones entre fármacos, con el uso de medicaciones potencialmente inapropiadas y con determinados eventos adversos. Aquellas medicaciones específicas, en las que los riesgos superan a los beneficios derivados de las mismas, se consideran inapropiadas, en especial, cuando existe otras alternativas más seguras⁵, y deben ser suspendidos (esto se desarrollará en apartados posteriores de este capítulo).

La prevalencia de polifarmacia y de medicación potencialmente inadecuada en ancianos oncológicos es alta, oscilando entre el 48-80% y el 8-41% respectivamente⁶⁻⁷ (**Tabla 1**).

El 35% de los ancianos oncológicos tienen prescritos al día más de 5 fármacos, situación que sólo ocurre en el 15% de los individuos menores de 70 años de edad. Este porcentaje asciende al 57% de los pacientes ≥ 70 años de edad con diagnóstico reciente de cáncer en la serie de Turner et al². En otro estudio, los ancianos oncológicos tomaban una media de 9 medicaciones diarias. Estos datos reflejan que muchos de los ancianos con diagnóstico de cáncer que llegan a nuestra consulta, son pacientes polimedcados.

En la **Tabla 1**, se muestran los datos correspondientes a la prevalencia de polifarmacia y/o medicación potencialmente inapropiada en distintas series de pacientes ancianos con cáncer.

Tabla 1. Polifarmacia y uso de medicación potencialmente inapropiada en ancianos oncológicos

Autor	Tipo de población	Prevalencia de polifarmacia (número de fármacos como punto de corte)	Prevalencia de polifarmacia excesiva (número de fármacos como punto de corte)	Prevalencia de medicación potencialmente inapropiada
Prithviraj, 2012	N= 117 ≥65 años Edad media: 74,6 a 41% tumores metastásicos	80% (media: 7,3)		41% (criterios de Beers 2003)
Maggiore, 2014	N= 500 ≥65 años Tratamiento con quimioterapia (análisis secundario de estudio longitudinal prospectivo multicéntrico) 61% tumores metastásicos	60,6% (≥4 fármacos; media: 5)		29% (criterios de Beers 2012) 17% (criterios de Beers 2003)
Saarelainen, 2014	N= 385 ≥70 años Edad media: 76,7 a Pacientes ambulatorios	57,4% (≥5 fármacos; media: 5,7)		26,5% (criterios de Beers 2012)
Turner, 2014	N= 385 ≥70 años Edad media: 76,7 a Pacientes ambulatorios	57% (≥5 fármacos; mediana: 5,7)		
Nightingale, 2015	N= 248 ≥61 años Edad media: 79,9 a 87% tumores sólidos Edad media: 79,9 a Pacientes ambulatorios	41% (≥5 fármacos; mediana: 9,2)	43% (≥10 fármacos)	40% (criterios de Beers 2012) 38% (criterios START/STOPP)
Deliens, 2016	N=91 ≥70 años Edad media: 78,9 a Tumores sólidos 54% con metástasis Ingresados en Unidad de Oncogeriatría	73% (≥3 fármacos)		52% (criterios START/STOPP)
Park, 2016	N= 229 ≥65 años Edad mediana: 73 a Cáncer de cabeza-cuello sometidos a tratamiento 40,2% estadios T3-T4 42,3% estadios N1-N3	29,3% (≥5 fármacos; media 2,8)	1,7% (≥10 fármacos)	24% (criterios Beers 2012)
Moreira Reis, 2017	N= 160 ≥60 años Edad mediana: 67,5 a Tratamiento con quimioterapia u hormonoterapia Pacientes ambulatorios	26,2% (≥5)		48,1% (criterios Beers 2015)

Consecuencias de la polifarmacia en el anciano

En muchas ocasiones, el paciente anciano es valorado por distintos especialistas, y cada uno de ellos recomienda una serie de fármacos. Además, lo más habitual es que no haya un solo profesional que se encargue de controlar toda la farmacopea del paciente, y que incluso el médico de Atención Primaria no se atreva a modificar o a controlar las medicaciones prescritas por un especialista. Esto hace que sea muy frecuente que aparezcan interacciones farmacológicas y que se usen algunos fármacos de forma inapropiada, y, como consecuencia, que se produzcan repercusiones negativas en la situación del anciano en general y, en concreto, en el anciano oncológico (mayor riesgo del paciente de sufrir caídas, de aparición de deterioro funcional, de toxicidad grado III-IV⁸, de fragilidad, así como de presentar eventos adversos por los fármacos y otros problemas relacionados con la salud).

Por todos estos motivos, es importante evitar la polifarmacia, en la medida de lo posible, valorando el riesgo y el beneficio de cada fármaco nuevo que se quiera prescribir al anciano oncológico, y que haya una persona responsable de revisar los fármacos que consume cada paciente anciano, para retirar aquellos innecesarios.

Cómo controlar la polifarmacia. Herramientas disponibles

La principal pregunta que debemos hacernos en cada paciente anciano oncológico en relación a su medicación no es “¿Está mi paciente tomando demasiados fármacos?”, sino “¿Son adecuados o apropiados todos los fármacos que toma?”⁵. Aunque normalmente, se considera que la polifarmacia es sinónimo de un sobret ratamiento, es cierto que, en ocasiones, aunque parezca irónico, se asocia a un infratratamiento. Esto puede deberse a que los médicos son reacios a prescribir otro fármaco más si el paciente está tomando un largo listado de medicamentos, aunque fuera aconsejable añadirlo como recomendación de una guía de práctica clínica. Por este motivo, la optimización del tratamiento que consume un paciente requiere que el médico se centre, no sólo en el número de fármacos, sino en la idoneidad de cada uno de los mismos, en relación con la expectativa de vida del paciente y la situación en la que se encuentre, y esto debe llevarse a cabo de forma individualizada, en función a los riesgos y los beneficios derivados de iniciar dicho tratamiento.

En el momento de considerar si una medicación es apropiada o no, se deben tener en cuenta una serie de factores. Por un lado, el envejecimiento se acompaña de cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos que hacen que los pacientes tengan un mayor riesgo de presentar efectos adversos y toxicidad secundaria al tratamiento⁹. Por otro lado, también los cambios en el estado de fragilidad pueden aumentar la susceptibilidad a los efectos secundarios de los fármacos y a su toxicidad¹⁰. Por último, la esperanza de vida del paciente es otro factor a tener en cuenta, de modo que, en casos ya terminales, lo óptimo no sea el manejo de los procesos crónicos, sino sólo el control de síntomas. Estudios en ancianos frágiles con multimorbilidad han puesto de manifiesto que desprescribir fármacos inapropiados o innecesarios reduce el número de ingresos hospitalarios y aumenta la percepción del paciente acerca de su estado de salud. Así, por ejemplo, las estatinas, pueden considerarse no útiles en pacientes ancianos con cáncer que tengan una enfermedad avanzada, y son unos de los fármacos que se debieran desprescribir en este grupo poblacional¹¹. Varios estudios han mostrado que los equipos multidisciplinares de Oncogeriatría, formados por oncólogos, geriatras, enfermeras, farmacéuticos y trabajadores sociales, pueden proporcionar al paciente una mejor atención de cara a identificar fármacos inapropiados o innecesarios, en base a esos factores descritos: esperanza de vida, estado de fragilidad y finalidad del tratamiento⁶.

En los últimos años se han desarrollado varias herramientas para evaluar si la prescripción de un fármaco concreto es adecuado o no, y si se está haciendo un uso apropiado del mismo; algunas de estas herramientas son el “Medication Appropriateness Index” (MAI), que es uno de los más utilizados; el “Screening Tool Medication Review”, los criterios de Lipton, el “Prescribing Appropriateness Index” (PAI), el “Assessing Care Of Vulnerable Elderly” (ACOVE), la Lista de Medicamentos de Alto Riesgo en el paciente Crónico (MARC), los criterios de Beers y los criterios STOPP/START. Cada una de estas herramientas puede mejorar la atención al anciano oncológico en relación al uso de medicación inapropiada, pero no se ha desarrollado una sola herramienta en este grupo poblacional. En una revisión sistemática llevada a cabo recientemente, los autores apoyan el uso de los criterios Beers, de los criterios START/STOPP y de la herramienta MAI en pacientes oncológicos, y éstas serán las escalas y criterios que se comentarán a continuación¹².

Los criterios de Beers representan, en su última actualización, una lista de medicamentos, agrupados por grupo farmacológico o por tipo de acción, en los que se indica el grado de evidencia y la fuerza de recomendación de su uso. Según estos criterios, los medicamentos se agrupan en “fármacos que hay que evitar”, “fármacos que hay que evitar debido a interacciones con otros fármacos o con enfermedades o síndromes geriátricos, por riesgo de su agravamiento” y “fármacos que pueden usarse, pero con precaución”. Se dispone de una actualización correspondiente al año 2019¹³. Aunque los criterios de Beers no están validados en ancianos oncológicos, pueden emplearse en dicho grupo poblacional, con la salvedad de que, algunos de los fármacos que, según estos criterios, se consideran no apropiados para los mayores en general, estarían indicados para ancianos oncológicos en determinadas situaciones (por ejemplo, los antidepresivos tricíclicos a dosis bajas en la neuropatía resistente secundaria a la quimioterapia; las benzodiazepinas para las náuseas anticipatorias, en especial, lorazepam; o el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) para la enfermedad ósea metastásica)¹². Estos criterios han sido los más utilizados, como parte de la Valoración Geriátrica Integral, en ancianos oncológicos¹³. Un estudio retrospectivo, de Nightingale et al, evaluó su uso en pacientes oncológicos, evidenciándose que, de entre las distintas herramientas empleadas (criterios de Beers, criterios STOPP y el “Healthcare Effectiveness Data and Information Set” (HEDIS)), los criterios de Beers eran los que detectaban un mayor porcentaje de polifarmacia y de uso de medicación potencialmente inapropiada en relación a las demás. Sin embargo, se precisa de más estudios para evaluar la validez de estos criterios en ancianos oncológicos⁶.

En la **Tabla 2**, se exponen algunos de los cambios más interesantes en la actualización de los criterios Beers del año 2019¹³.

Tabla 2. Principales cambios en los criterios Beers para medicamentos potencialmente no adecuados en ancianos (año 2019)¹³.

- Ciprofloxacino en combinación con teofilina aumenta el riesgo de toxicidad por ésta.
- Los inhibidores de la ciclooxigenasa-2, la dronedarona, los AINEs y las tiazolidindionas (glitazonas) deben evitarse en adultos con insuficiencia cardíaca que son sintomáticos y se deben usar con precaución en los que estén asintomáticos.
- Ciprofloxacino usado en combinación con warfarina, puede aumentar el riesgo de sangrado.
- Los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos deben evitarse en pacientes de edad avanzada con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida.
- El uso simultáneo de opioides y benzodiazepinas o gabepentinoides debe evitarse en la mayoría de los casos.
- El uso de trimetropim-sulfametoxazol en combinación con warfarina o fenitoína aumenta el riesgo de hemorragia y toxicidad de fenitoína respectivamente

Los criterios STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions)- START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) evalúan la idoneidad (el carácter apropiado o inapropiado) de los fármacos que ya está tomando el paciente (STOPP), e incluye un apartado de fármacos que, estando indicados, el paciente no está tomando (START). Los criterios START consisten en 22 criterios organizados por sistemas o aparatos (cardiovascular, sistema nervioso central, gastrointestinal, musculoesquelético, respiratorio, urogenital y endocrino). Los criterios STOPP consisten en un total de 65 criterios que también se organizan por aparatos o sistemas, pero con una atención adicional en cuanto a los analgésicos, el uso duplicado de fármacos con una acción similar, y el uso de fármacos que aumentan el riesgo de caídas. Estas herramientas de cribado fueron desarrolladas por un panel de 18 expertos.

En el caso del anciano oncológico, podrían ser especialmente útiles en especial, si se aplican de forma simultánea a los criterios de Beers⁶. En la población oncológica, son muy interesantes en términos de duración del tratamiento y duplicidad de los fármacos. Como se ha indicado previamente para los criterios de Beers, algunos medicamentos que se consideran como inapropiados, podrían tener indicación en pacientes oncológicos. Así, por ejemplo, un ciclo corto de AINEs podría controlar el dolor asociado a las metástasis óseas, pero si un paciente está tomando más de un AINE, se considerará una duplicidad y un uso inapropiado según los criterios STOPP. Otro dato a considerar en cuanto a los criterios STOPP es la información referente al uso inapropiado de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) a dosis plenas durante más de 8 semanas. El uso de IBP es habitual en pacientes con tumores gastrointestinales, y, aunque resultan fármacos eficaces para manejar el reflujo de ácido, su uso prolongado puede causar una serie de daños, como un mayor riesgo de hipocalcemia, de hipomagnesemia, de osteoporosis, fracturas e infecciones. Recientemente se ha publicado la experiencia en cuanto al uso de los criterios STOPP/START en pacientes de una unidad de Oncogeriatría. Un farmacéutico clínico llevó a cabo una revisión completa de la medicación de los pacientes oncológicos que ingresaban de forma consecutiva en dicha unidad, usaba los criterios START/STOPP para identificar las prescripciones potencialmente inapropiadas en los mismos y llevaba a cabo maniobras de intervención sobre los problemas detectados. Como resultado de dicha intervención, se consiguió modificar las prescripciones en estos pacientes en el momento del alta. Se trata, por tanto, de una posible vía de abordaje de la polimedición y de la prescripción potencialmente inapropiada de fármacos en el anciano oncológico, y una muestra de la importancia que tiene el manejo multidisciplinar de este grupo de pacientes¹⁴.

En la **Tabla 3** se muestran, de forma comparativa, las principales características de estas 3 herramientas de cribado de medicación inapropiada en el anciano oncológico¹².

Tabla 3. Comparación de las herramientas de cribado de detección de medicación inapropiada en el anciano oncológico¹².

Herramienta de cribado	Ventajas	Desventajas	Tiempo para administrarla (minutos)	Nivel de evidencia en ancianos oncológicos
Beers 2015	La más empleada Recomendada por la Sociedad Americana de Geriátria	No se analiza la interacción entre el fármaco y los alimentos No información acerca de la infrautilización de un fármaco, la adherencia y medicaciones alternativas	2	++++
START/STOPP	Identifica "puntos calientes" que precisan una intervención Evalúa las interacciones fármaco-fármaco y fármaco-enfermedad	Necesita una actualización continua, en especial, por la incorporación de nuevos fármacos en el mercado No evalúa el uso de medicación alternativa y complementaria, ni la infrautilización de un fármaco	2-3 min	++++
MAI	Se pueden evaluar multitud de fármacos de forma simultánea Tiene en cuenta aspectos prácticos del cuidado del paciente Se puede aplicar a la medicación complementaria o alternativa Incluye el juicio clínico	No evalúa alergias medicamentosas, reacciones adversas a fármacos, adherencia o infrautilización de un fármaco Se precisa más tiempo para llevarla a cabo No se ha empleado de forma habitual para evaluar la evolución del paciente	10	+++

Nota: en cuanto al apartado del nivel de evidencia, a mayor número de cruces, mayor nivel de evidencia [por ejemplo, 4 cruces se asocian a un nivel de evidencia alto, mientras que una cruz correspondería a no evidencia o escasa evidencia en pacientes oncológicos].

Por último, el índice MAI hace una medida del carácter apropiado o no de un fármaco, en base a una lista de 10 ítems, cada uno de los cuales, puntúa hasta 3. Para cada ítem, la medicación puede ser calificada como "apropiada", "poco apropiada" o "inapropiada" en base a su indicación, a su eficacia, a la dosis, a las interacciones farmacológicas, a las interacciones entre el fármaco y la enfermedad, a la presencia o no de duplicidad de medicamentos, y al coste. No se ha llevado a cabo ningún estudio con esta herramienta en población exclusivamente oncológica de edad avanzada; sin embargo, a pesar de la ausencia de datos, el MAI puede utilizarse en pacientes oncológicos, ya que en el listado de 10 ítems se incluyen aspectos relevantes para el manejo del paciente oncológico. Por ejemplo, algunos estudios daneses han reportado un aumento en la prevalencia de polifarmacia y de medicación potencialmente inapropiada en ancianos oncológicos en un periodo de 6 meses previo al diagnóstico de cáncer. Se trata de una herramienta ideal para evaluar de forma seriada el carácter apropiado o inapropiado de los fármacos, así como su indicación específica, y promueve la evaluación caso por caso, así como una evaluación periódica de la situación.

En la revisión llevada a cabo por Whitman et al, los autores recomiendan que se empleen de forma simultánea los criterios START/STOPP, los criterios Beers y los MAI¹², así como la elaboración de un algoritmo estandarizado de desprescripción que tenga en cuenta la polifarmacia, las posibles prescripciones inapropiadas, la infrautilización de determinados tratamientos, las interacciones entre fármacos, el consumo de productos alternativos o naturales, la situación basal del paciente, y la finalidad del tratamiento en ese paciente. Estos autores, además, recomiendan que dicho algoritmo se integre como parte de la Valoración Geriátrica Integral de cada paciente anciano con cáncer.

En el año 2012 se puso en marcha un proyecto en 6 hospitales europeos, denominado SENATOR (Software ENgine for the Assessment and optimisation of drug and non-drug Therapy in Older Persons). Con dicho proyecto se ha diseñado un software que, de forma automática, hace una valoración individualizada del paciente anciano con multimorbilidad, evaluando su situación clínica, así como el tratamiento previo, tanto farmacológico como no farmacológico, reflejando los posibles efectos adversos que pueden derivarse de dichos tratamientos; también permite asesorar sobre determinadas terapias no farmacológicas. No se ha llevado a cabo su validación en el ámbito de la Oncogeriatría, pero se trata de una herramienta muy atractiva, cuya metodología se ha publicado recientemente.

Interacciones farmacológicas en el anciano

Como se ha dicho hasta ahora, los ancianos tienen 3 características principales que los diferencian de otros grupos de edad: pluripatología, polifarmacia y cambios fisiológicos asociados al envejecimiento, que modifican la farmacocinética y la farmacodinámica de los medicamentos. Estos 3 factores hacen que sea más habitual y más severa la aparición de interacciones medicamentosas (interacción fármaco-fármaco) en el anciano. Para prevenir las reacciones adversas que pueden aparecer por dichas interacciones farmacológicas, es preciso hacer un uso adecuado de los fármacos y hacer una monitorización estrecha de los mismos.

La interacción farmacológica se puede producir, no sólo con otro fármaco (interacción fármaco-fármaco), sino también incluso con alimentos, con suplementos nutricionales o con productos de herbolarios. Por este motivo, durante la anamnesis del paciente anciano, es fundamental insistir en la toma, no sólo de los fármacos prescritos por profesionales de la Medicina, sino también de aquellos productos que estén consumiendo por iniciativa propia.

No todas las interacciones farmacológicas tienen la misma severidad. Existen, por ejemplo, interacciones medicamentosas de tipo A, que no tienen ninguna importancia clínica; otras interacciones, las de tipo B, no tienen un efecto clínico establecido conocido; las interacciones tipo C pueden evitarse con ajuste de dosis de forma individual, ya que pueden producir cambios en el efecto terapéutico o efectos adversos (un ejemplo de estas últimas es la interacción entre los digitálicos y el verapamilo); y por último, las interacciones medicamentosas de tipo D son las más graves, y se asocian a efectos adversos severos, sin causar ningún efecto terapéutico, y sin posibilidad de evitar el daño incluso aun ajustando la dosis, por lo que se recomienda evitar la asociación de tales fármacos (por ejemplo, warfarina y antiinflamatorios).

Si un paciente está tomando 5 fármacos, existe una posibilidad del 50% de que se produzca una interacción importante clínicamente, y cuando consume 7 fármacos, la posibilidad se incrementa al 100% (el 20% podrían ser reacciones adversas severas). La prevalencia de interacciones farmacológicas en ancianos ambulatorios se analizó por Bjorkamn et al hace unos años. Según estos autores, el 46% de los ancianos tenían, al menos, una combinación de fármacos que podían generar una interacción medicamentosa con repercusión clínica. El 90% de dichas interacciones se clasificaron como tipo C, es decir, que requieren ajuste de dosis para evitar efectos adversos. El 50% de las interacciones farmacológicas detectadas en este estudio, causaron una reacción adversa, y el otro 50% un efecto terapéutico subóptimo.

Estos datos reflejan la importancia de anotar con detenimiento cada uno de los fármacos que consume el anciano, en especial, antes de añadir algún otro agente terapéutico.

¿Cuál es una de las principales causas de que aparezcan interacciones farmacológicas? Para poder predecir una interacción medicamentosa, se deben conocer las enzimas responsables de la biotransformación del fármaco en el organismo. De las múltiples enzimas, la familia de citocromo p450 es la más importante. Dicha familia incluye enzimas tales como la CYP1A1, CYP2C, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4. Esta última, la enzima CYP3A4, está implicada aproximadamente en el metabolismo del 50% de los fármacos que se comercializan en la actualidad. Son tan habituales las interacciones farmacológicas ligadas a la enzima CYP450, que se ha diseñado una hoja específica en la que pueden consultarse: <http://www.pkis.org/perptable.php>.

Consideraciones a tener en cuenta previo al inicio de un tratamiento oral en el paciente anciano

Teniendo en cuenta toda la información expuesta hasta ahora, previo al inicio de cualquier tratamiento en un paciente anciano, es importante hacer una serie de pasos:

- Obtener una historia medicamentosa completa, incluyendo alergias, intolerancia, complementos nutricionales, medicinas alternativas, uso de alcohol, tabaco y cafeína, así como fármacos auto-prescritos.
- Eliminar los fármacos para los que no se pueda identificar un motivo claro de prescripción.
- Asignar prioridad a los tratamientos, porque, si se prescriben demasiados fármacos al mismo tiempo, el paciente puede elegir uno de ellos aleatoriamente o incluso, no seguir ninguno.
- Conocer los mecanismos de acción, los efectos secundarios y los perfiles de toxicidad de los fármacos que se vayan a prescribir, ya que estos pueden interactuar con otros fármacos vigentes.
- Revisar regularmente la lista de fármacos del anciano, porque en ocasiones se le pueden retirar fármacos que el paciente no ha retirado aún por error.
- Favorecer el apego a las recomendaciones terapéuticas, educando al paciente y a su cuidador acerca de los medicamentos y de sus efectos, así como del beneficio de consumir dicho fármaco. En ocasiones, resulta muy útil darles las instrucciones por escrito con lenguaje claro y comprensible, o incluso con esquemas o dibujos ilustrativos.
- Evitar el uso simultáneo de más de un fármaco con acciones semejantes.
- Tener en cuenta siempre que el beneficio será mayor en presencia de una buena comunicación y si existe una figura médica que se responsabilice de controlar de forma periódica la medicación que toma el anciano.

- Evaluar la situación cognitiva y social del anciano. También se deben evaluar comorbilidad y situación funcional, como se ha citado previamente. Por este motivo, es importante hacer una valoración completa de la situación en la que se encuentra el anciano y el entorno en el que se ubica (presencia o no de cuidadores cercanos y responsables; medio ambiente adecuado). Todos estos datos se derivarán de una Valoración Geriátrica Integral (VGI). Con este texto no se pretende explicar con detenimiento en qué consiste la VGI, pero, de forma resumida, la VGI es la forma de evaluar específicamente cada una de las dimensiones del anciano (su situación funcional, social, cognitiva, social, estado anímico, polifarmacia, comorbilidad, nutricional). Mediante dicha evaluación, se consigue una visión íntegra y completa del anciano, y se pueden tomar decisiones, por ejemplo, corregir aquellos déficits que sean reversibles, o tener en cuenta los irreversibles. Hay distintos modelos de VGI, y muchos de ellos se han aplicado a ancianos con diagnóstico de cáncer¹⁵.

Cuadro resumen. Manejo de fármacos con actividad antitumoral administrados vía oral en ancianos con cáncer

- Para el manejo de cualquier tratamiento antitumoral de administración oral en el anciano oncológico es fundamental conocer las peculiaridades de dicho fármaco, incluyendo:
 - 1) la forma de administración (con o sin alimentos, posología), su metabolismo y la farmacocinética;
 - 2) manejo en situaciones especiales, como en pacientes con insuficiencia renal, hepática, e incluso si se describe en ficha técnica alguna peculiaridad de manejo a tener en cuenta los pacientes de edad avanzada;
 - 3) las interacciones descritas en cuanto a su uso concomitante con otros fármacos.
 - Para minimizar el riesgo de interacciones, es aconsejable:
 - a) disponer de la lista de fármacos que no se deben administrar de forma concomitante con el fármaco en cuestión,
 - b) registrar una hoja de medicación para cada paciente, en la que, en cada visita, se hará una revisión de los fármacos que consume el anciano (hay que tener en cuenta que es muy habitual que en ancianos se vayan produciendo cambios en su medicación, por lo que hay que revisar la lista de fármacos periódicamente);
 - c) hacer un registro de la adherencia (este apartado ya se ha tratado de forma amplia a lo largo del texto),
 - d) considerar cuáles son las contraindicaciones de dicho fármaco (así, por ejemplo, determinados principios no pueden administrarse de forma conjunta con la hierba de San Juan o con el zumo de pomelo),
 - e) conocer cuáles son las toxicidades más habituales del fármaco, y, dentro de éstas, cuáles pueden afectar de forma más directa al paciente anciano, causándole repercusiones más severas.
- Aunque generalmente se carece de ensayos clínicos diseñados de forma específica para evaluar el uso de dicho fármaco en pacientes ancianos, sí es habitual disponer de datos derivados del análisis por subgrupos de edad o del uso expandido de dicho medicamento, que pueden facilitar entender la tolerancia y la toxicidad del mismo en población anciana.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mohile SG, Wian Y, Dale W, Fisher SG, Rodin M, Morrow GR, et al. Association of a cancer diagnosis with vulnerability and frailty in older medicare beneficiaries. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1206-15.
2. Turner JP, Shakib S, Singhal N, Hogan-Doran J, Prowse R, Johns S, et al. Prevalence and factors associated with polypharmacy in older people with cancer. *Support Care Cancer* 2014;22:1727-34.
3. Schlender JF, Meyer M, Thelen K, Krauss M, Willmann S, Eissing T, et al. Development of a whole-body physiologically Based Pharmacokinetic Approach to assess the pharmacokinetics of drugs in elderly individuals. *Clin Pharmacokinet* 2016;55:1573-89.
4. Wang R, Chn L, Fan L, Gao D, Liang Z, He J, et al. Incidence and effects of polypharmacy on clinical outcome among patients aged 80+: a five-year follow-up study. *PloS One* 2015;10(11):e0142123.
5. Turner JP, Shakib S, Simon Bell J. Is my older cancer patient on too many medications?. *J Geriatr Oncol* 2017;8:77-81.
6. Nightingale G, Hajjar E, Swartz K, Andrel-Sendecki J, Chapman A. Evaluation of a pharmacist-led medication assessment used to identify prevalence of and associations with polypharmacy and potentially inappropriate medication use among ambulatory senior adults with cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(13):1453-59.
7. Prithviraj GK, Koroukian S, Margevicius S, Berger NA, Bagai R, Owusu C. Patient characteristics associated with polypharmacy and inappropriate prescribing of medications among older adults with cancer. *J Geriatr Oncol* 2012;3(3):228-37.
8. Hamaker ME, Seynaeve C, Wymenga AN, van Tinteren H, Nortier JW, Maartense E, et al. Baseline comprehensive geriatric assessment is associated with toxicity and survival in elderly metastatic breast cancer patients receiving single-agent chemotherapy: results from the OMEGA study of the Dutch breast cancer trialists' group. *Breast* 2014;23:81-7.
9. Popa MA, Wallace KJ, Brunello A, Extermann M, Balducci L. Potential drug interactions and chemototoxicity in older patients with cancer receiving chemotherapy. *J Geriatr Oncol* 2014;5:307-14.
10. Koponen MP, Bell JS, Karttunen NM, Nykanen IA, Desplenter FA, Hartikainen SA. Analgesic use and frailty among community-dwelling older people: a population-based study. *Drugs Aging* 2013;30:129-36.
11. Riechelmann RP, Kryzanowska MK, Zimmermann C. Futile medication use in terminally ill cancer patients. *Support Care Cancer* 2009;17:745-8.
12. Whitman AM DeGregory KA, Morris AM, Ramsdale EE. A comprehensive look at polypharmacy and medication screening tools for the older cancer patient. *The Oncologist* 2016;21:723-30.
13. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019 Apr;67(4):674-94.
14. Deliens C, Deliens G, Filleul O, Pepersack T, Awada A, Piccart M, et al. Drugs prescribed for patients hospitalized in a geriatric oncology unit: Potentially inappropriate medications and impact of a clinical pharmacist. *J Geriatr Oncol* 2016;7:463-70.
15. Molina-Garrido MJ, Soriano Rodríguez MC, Guillén Ponce. C. What is the role of the comprehensive geriatric assessment in Geriatric Oncology?. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2019;54(1):27-33.

DEFINICIONES, CLASIFICACIONES, ETIOLOGÍA Y EVALUACIÓN DEL DOLOR, SÍNDROMES DE DOLOR ONCOLÓGICO

Aranzazu González Vicente.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Torrevieja.

David Cumplido Burón.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario del Vinalopó, Elche.

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (I.A.S.P.) definió en 1994 el dolor como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a un daño real o potencial en un tejido, o descrita en términos de dicho daño”. Esta es la definición más aceptada. De acuerdo a ella, la simple estimulación de un receptor nociceptivo por una noxa no debe considerarse dolor, ya que se requiere un efecto psicológico. Si bien, suele reconocerse una lesión física cercana.

El dolor es uno de los síntomas más frecuentes del cáncer. Su prevalencia oscila entre el 33 y el 59%, llegando hasta el 64% en pacientes con enfermedad avanzada¹. Entre un 5 y 10% de los supervivientes de cáncer presentan un dolor crónico que limita su calidad de vida². Sin embargo, aproximadamente un tercio de los pacientes, no recibe un tratamiento analgésico adecuado a la intensidad de su dolor³.

CLASIFICACIONES

Según su perfil temporal, el dolor se clasifica en agudo o crónico. El **dolor agudo** puede durar de pocos segundos a varias semanas, suele tener un inicio repentino y una relación estrecha temporal y causal con la lesión que lo produce. Se le atribuye una función protectora. El **dolor crónico** persiste en el tiempo, a veces más allá de la afectación orgánica con la que inicialmente existió relación y puede producir cambios fisiológicos y psicológicos que le confieren entidad de enfermedad en sí mismo. Además, sus repercusiones sociales, laborales y económicas potencian el sufrimiento del paciente.

Según su mecanismo fisiopatológico, se clasifica en⁴:

- **Dolor nociceptivo.** Originado por un daño a un tejido no neural, es consecuencia de la activación de los nociceptores; receptores del sistema nervioso somatosensorial periférico capaces de transducir señales de estímulos dolorosos.

Puede ser:

- **Somático:** se origina por el estímulo de nociceptores de la piel, músculo, articulaciones, hueso y partes blandas. Se caracteriza por ser localizado, superficial, punzante o pulsátil (p.ej.: lumbalgia, quemadura). Se produce por estímulos térmicos, barométricos, químicos o mecánicos.
- **Visceral:** se origina en mucosas y serosas de órganos, músculo liso y vasos. Se caracteriza por ser sordo, profundo, difuso, usualmente descrito como presión o tracción (p.ej.: cólico biliar, odinofagia). Los estímulos que lo provocan son isquemia e hipoxia, distensión, inflamación. Suele acompañarse de síntomas vegetativos, por transmitirse por el sistema nervioso autónomo, y de una mayor carga emocional.
- **Dolor neuropático:** originado por una lesión primaria o disfunción del sistema nervioso. Genera un conjunto de síntomas complejos que pueden ser negativos, por interrupción de la conducción nerviosa (parálisis, anhidrosis, hipoestesia), o positivos, que generan sensaciones nuevas (disestesias, alodinia), de forma espontánea (atrofia, dolor urente) o provocada (hiperalgesia, alodinia)⁵. A su vez, se clasifica en central o periférico, según el origen de la lesión esté en el sistema nervioso central (p.ej.: síndrome de miembro fantasma) o en el periférico (p.ej.: neuropatía postherpética).
- **Dolor psicógeno:** el DSM-5 lo clasifica como un trastorno de síntomas somáticos con dolor prominente⁶, caracterizado por excesivos pensamientos, emociones o comportamientos relacionados con dolor, desproporcionados para el daño físico, pero con una sensación real de dolor. No se refiere a los trastornos psicológicos que pueden provocar dolor intenso, ni tampoco a los factores psicológicos del individuo que pueden exacerbar un dolor. Este tipo de dolor es infrecuente en pacientes con cáncer.

Según el curso de su evolución, el dolor puede ser **continuo** o **episódico**. Dentro del dolor episódico se encuentran el dolor incidental, precipitado por una determinada actividad o posición, el intermitente, el dolor de final de dosis y el dolor irruptivo oncológico (DIO). Este último merece una mención especial por su elevada prevalencia, lo mucho que impacta en la calidad de vida de los pacientes y lo habitualmente infradiagnosticado e infratratado que se halla⁷. Aunque no hay una definición unánime, los consensos más recientes definen el dolor irruptivo oncológico como un episodio de dolor intenso en un paciente que recibe una dosis estable de opioides por un dolor basal persistente de intensidad suficiente para precisar analgesia moderada.

ETIOLOGÍA

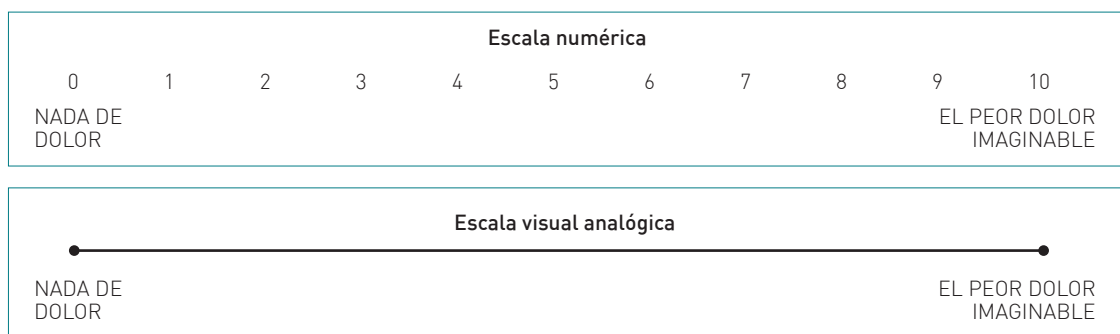
- Debido al tumor o sus metástasis:
 - Por efecto directo: por compresión o infiltración de tejidos mecánicamente sensibles (dolor visceral y somático) o atrapamiento y lesión de nervios (dolor neuropático).
 - Por efecto indirecto: secreción de citoquinas por el estroma tumoral, producción de protones por el tumor que conducen a acidosis, que, en última instancia estimulan las fibras aferentes nociceptoras provocando dolor nociceptivo. Hipermetabolismo y caquexia tumoral que generan dolor muscular. Enzimas proteolíticas producidas por las células tumorales pueden dañar las fibras nerviosas provocando dolor neuropático. Además, el dolor persistente podría inducir un estado de sensibilización a nivel central⁸.
- Dolor relacionado con el tratamiento o los procesos diagnósticos, por lesión directa o secreción de citoquinas y mediadores prohiperalgésicos⁹:
 - Cirugía: dolor agudo postoperatorio, síndrome post-toracotomía
 - Radioterapia: radiodermatitis, proctitis rádica, mucositis.
 - Quimioterapia, hormonoterapia: neuropatía post-quimioterapia, artralgias, mialgias.
- Otras causas intercurrentes frecuentes en pacientes con cáncer como infecciones, trombosis o no relacionadas como artritis, neuropatía diabética, etc.

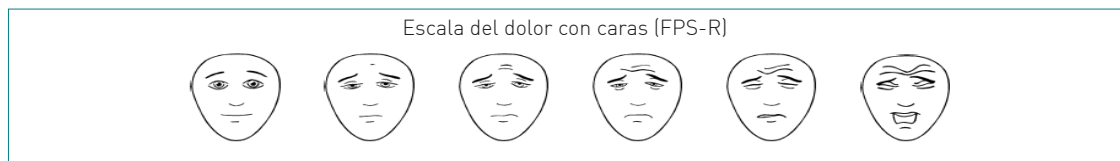
EVALUACIÓN DEL DOLOR

Dada la elevada prevalencia de dolor en la población oncológica, debemos preguntar por este síntoma en todos los pacientes y en cada visita⁹. Si el paciente refiere dolor, debemos detallar la historia completa del dolor.

Puesto que el dolor es subjetivo, lo ideal es que sea el propio paciente el que lo describa. La **intensidad del dolor** referida por el propio paciente, con la ayuda de herramientas validadas, es el primer paso hacia un tratamiento individualizado¹⁰. Debemos incidir en que el paciente puntúe el dolor actual, el mayor dolor, el dolor medio y el menor dolor de, al menos, las últimas 24 horas. Las herramientas más utilizadas son la **escala visual analógica**, la **escala numérica** y la **escala verbal** ("¿cómo describirías tu dolor?" leve, moderado, severo). Son herramientas sencillas y rápidas para que el paciente gradúe su dolor. Aunque no hay un consenso definitivo, se acepta que un dolor de 7 o más va a generar, con elevada probabilidad, importante discapacidad en el paciente. Se han desarrollado escalas para niños y también hay disponibles escalas combinadas (figura 1).

Figura 1. Escalas de intensidad del dolor





Cuando el paciente tiene alguna disfunción cognitiva o de comunicación (ancianos con demencia, pacientes críticos intubados, etc.), referir la intensidad del dolor se hace más difícil. En estos casos es especialmente importante observar el comportamiento del paciente y obtener información de familiares. Existen algunas herramientas, basadas en observar los gestos y reacciones tras procesos que se sabe que producen dolor y compararlos con otros no dolorosos, pero no están validadas en varios idiomas¹¹.

Debemos preguntar al paciente sobre las **características del dolor**: localización, inicio, duración, intensidad, patrón temporal, número e intensidad de episodios de DIO, si hay o no irradiación, factores desencadenantes y aliviadores, cualidad del dolor (punzante, pulsátil, urente, opresivo, etc.), síntomas concomitantes. Debemos valorar la medicación analgésica que usa (tipo, dosis, vía de administración, frecuencia) o ha usado previamente.

Es preciso investigar las **repercusiones funcionales** que el dolor puede ocasionar en el paciente (dificultad para caminar, limitaciones en la alimentación, etc.) y su influencia en el **estado psicológico** del mismo (síntomas depresivos o ansiosos coexistentes). El contexto sociocultural y familiar del paciente puede influir en su experiencia del dolor y en el manejo del mismo. Por último, conviene descartar factores de riesgo de infratratamiento (demencia, dolor neuropático, ancianos) o de abuso de opiáceos (historia familiar o personal de abuso de sustancias, edad joven u otros trastornos psicológicos concomitantes).

De cara a esta **valoración multidimensional**, se han desarrollado otras herramientas como el **cuestionario breve para la evaluación del dolor o Brief Pain Inventory (BPI)**, una escala referida por el paciente que evalúa la intensidad del dolor y su interferencia en varias áreas funcionales. Ha sido traducido y validado en varios idiomas, incluido el español¹² y presenta una versión abreviada más sencilla para su aplicación en la práctica clínica habitual (figura 2 extraída de la sociedad gallega de neurología www.neuroloxia.com).

Cuestionario breve para la evaluación del dolor (BPI- Sf) ✓

Datos de identificación del paciente

FECHA:

Por favor, lea atentamente y conteste a las siguientes preguntas:

- Todos hemos tenido dolor alguna vez en nuestra vida (por ejemplo, dolor de cabeza, dolor de muelas). ¿En la actualidad, ha sentido un dolor distinto a estos dolores comunes? SÍ NO
- Indique en el dibujo, con un lápiz, dónde siente dolor. Indique con una "X" la parte del cuerpo en la que el dolor es más grave:
- Clasifique su dolor haciendo un círculo alrededor del número que mejor describe la intensidad **máxima** de dolor sentido en las últimas 24 horas: (0 = ningún dolor; 10 = el peor dolor imaginable)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
- Clasifique su dolor haciendo un círculo alrededor del número que mejor describe la intensidad **mínima** de dolor sentido en las últimas 24 horas: (0 = ningún dolor; 10 = el peor dolor imaginable)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
- Clasifique su dolor haciendo un círculo alrededor del número que mejor describe la intensidad **media** de dolor en las últimas 24 horas: (0 = ningún dolor; 10 = el peor dolor imaginable)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
- Clasifique su dolor haciendo un círculo alrededor del número que mejor describe la intensidad de su dolor **actual**: (0 = ningún dolor; 10 = el peor dolor imaginable)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
- ¿Qué tratamiento o medicación recibe para su dolor?

- En las últimas 24 horas, ¿cuánto alivio ha sentido con el tratamiento o con el medicamento? (=% = ningún alivio; 100% = alivio total)

0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%
- Haga in círculo alrededor del número que mejor describe la manera en que el dolor ha interferido durante las últimas 24 horas en su:

A. Actividad en general	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	No interfiere										
	Interfiere por completo										
B. Estado de ánimo	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	No interfiere										
	Interfiere por completo										
C. Capacidad para caminar	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	No interfiere										
	Interfiere por completo										
D. Trabajos habituales (en casa o fuera)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	No interfiere										
	Interfiere por completo										
E. Relaciones con otras personas	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	No interfiere										
	Interfiere por completo										
F. Sueño	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	No interfiere										
	Interfiere por completo										
G. Capacidad de diversión	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	No interfiere										
	Interfiere por completo										

Otras menos utilizadas por su complejidad o menor difusión, son el **cuestionario McGill**¹³, largo y complejo con 78 descriptores que evalúan cuatro dimensiones del dolor, la **Tarjeta-Memoria de evaluación del dolor**, que mide la intensidad del dolor, el alivio y el estado de ánimo en escalas visuales y verbales simples, el **índice de Lattinen** que, además de la intensidad, contempla las horas de sueño, el consumo de analgésicos, la incapacidad producida o la frecuencia del dolor.

Con esto hemos completado la anamnesis dirigida hacia el dolor (y sus repercusiones funcionales y psicológicas), a lo que debemos añadir la historia de la neoplasia, tratamientos y comorbilidades y realizar una exploración física. Habitualmente, estos datos van a ser suficientes para establecer el tipo de dolor y su etiopatogenia y, si es posible, llegar a identificar un síndrome de dolor oncológico específico, con la meta final de establecer el tratamiento óptimo, con objetivos centrados en el paciente. No obstante, puede ser necesario completar la evaluación con pruebas diagnósticas para determinar la situación de la enfermedad neoplásica (progresión, compresión medular, fractura patológica) o específicas para realizar una valoración objetiva del dolor, que usualmente se reservan para el diagnóstico del dolor neuropático (electromiogramas, imagen funcional cerebral, etc).

SÍNDROMES DE DOLOR ONCOLÓGICO

Aunque la presentación del dolor en pacientes con cáncer es heterogénea, a menudo, pueden manifestarse conjuntos de síntomas y signos que constituyen síndromes específicos, cuya identificación puede facilitar el determinar su etiología y pronóstico y finalmente el abordaje terapéutico más adecuado. Ante la falta de criterios diagnósticos específicos que permitan clasificar y conocer mejor la evolución de estos síndromes, en Estados Unidos se están llevando a cabo iniciativas público-privadas conjuntamente con la FDA y la Sociedad Americana de Dolor que hasta la fecha han determinado criterios consensuados para el diagnóstico del dolor óseo inducido por cáncer, la neuropatía por quimioterapia y el dolor asociado a cáncer de páncreas¹⁵.

Vamos a hablar brevemente de algunos de estos síndromes a continuación.

Dolor óseo por cáncer

Habitualmente provocado por metástasis óseas, que además, son la causa más frecuente de dolor por cáncer. Respecto a la etiología, es un dolor provocado por el propio tumor, aunque puede ser debido a invasión directa o secundario a fractura o daño de estructuras adyacentes. Puede aparecer de forma aguda, en el caso de una fractura patológica, pero generalmente es un dolor insidioso y crónico. Desde el punto de vista de su mecanismo fisiopatológico, es un dolor somático, si bien, suele asociar un componente neuropático por lesión directa de nervios adyacentes.

Criterios diagnósticos¹⁵:

1. Historia de metástasis óseas o tumor primario óseo diagnosticado por imagen
2. Presencia de dolor basal continuo (habitualmente descrito como dolor sordo, molesto) en una o más localizaciones consistentes con la distribución de las lesiones óseas.
3. Presencia de dolor provocado por la carga de peso (o espontáneo) en una o más localizaciones, consistentes con la distribución de las lesiones óseas.
4. Exploración física en el lugar del dolor que revela hiperalgesia a la presión, hipoestesia a estímulos térmicos no dolorosos, hipoestesia al tacto suave.

Respecto al manejo, son especialmente útiles los antiinflamatorios (AINEs o esteroides) y los agentes antirresortivos (denosumab, bifosfonatos) y/o la rehabilitación. En caso de afectación focal, debemos valorar radioterapia, estabilización mediante ortesis o cirugía (en el caso de fracturas), vertebroplastia (en aplastamientos vertebrales) o bloqueo nervioso (por ejemplo en fracturas costales o plexopatías por metástasis óseas). Otros agentes como el radio-223 pueden tenerse en cuenta para casos específicos (metástasis óseas de cáncer de próstata).

Síndromes dolorosos por afectación de nervios

- Relacionados con el tumor:
 - Carcinomatosis leptomeningea: más frecuentemente asociada a cáncer de pulmón, mama y linfomas o leucemias. La presentación clínica es variable, aunque suele iniciarse con cefalea (con o sin náuseas y mareos) y puede asociar convulsiones, deterioro cognitivo, dolor de espalda inespecífico o hemiparesias. Debe sospecharse en todos los pacientes con cáncer que presentan síntomas neurológicos multifocales y en los que presentan síntomas focales que no mejoran. La sospecha diagnóstica puede confirmarse mediante punción lumbar o RM. El manejo se basa en el tratamiento oncológico del tumor responsable.

- Neuralgias craneales. Radiculopatías. Plexopatías. Por compresión local del tumor. Presentan las características típicas del dolor neuropático (con sensaciones de descarga eléctrica, hormigueo o quemazón). Su tratamiento se basa en el uso de agentes coadyuvantes como los antidepresivos (amitriptilina) o anticonvulsivantes (carbamacepina, pregabalina) con o sin analgésicos asociados.
- Dolor por cáncer de páncreas (descrito más adelante)

- Relacionados con los tratamientos:

- Neuropatía por quimioterapia (alcaloides de la vinca, platinos, talidomida). Puede ser aguda en forma de parestesias y disestesias. El dolor agudo es poco habitual, (aunque puede producirse, como en el caso del espasmo laríngeo inducido por oxaliplatino) y suele revertir progresivamente tras la interrupción del fármaco. La neuropatía crónica es la más habitual, similar a otras neuropatías periféricas, suele afectar primero a pies y parte distal de extremidades inferiores y posteriormente a las superiores. Pueden asociar síndrome de Raynaud. La duloxetina parece especialmente útil en la neuropatía por quimioterapia, sobre todo en la relacionada con oxaliplatino.

Criterios diagnósticos ¹⁵:

1. Aparición del dolor después de la exposición a un agente quimioterápico neurotóxico conocido.
2. Presencia de síntomas dolorosos simétricos, con distribución en calcetín y guante, comenzando por las extremidades inferiores (o sólo en ellas).
3. Asociación de síntomas sensitivos no dolorosos (hipoestesias y parestesias) con la misma distribución.
4. Examen físico que revele al menos un signo de pérdida de sensibilidad (hipoestesia, hipoalgesia o hiperalgesia).
5. Predominio de las anomalías sensitivas sobre las motoras.
6. Ausencia de otra comorbilidad que justifique la polineuropatía.

- Síndromes postirradiación.

- Plexopatía aguda por radioterapia: se caracteriza por síntomas sensitivos, dolor y debilidad que suelen revertir, si bien el dolor puede cronificarse.
- Plexopatías o mielopatía crónicas. Pueden aparecer meses o años después de la radioterapia. Se manifiesta con parestesias y otros síntomas sensitivos que suelen preceder a la aparición de debilidad de la zona. El dolor es menos frecuente, menos intenso y más tardío, así como los síntomas autonómicos que pueden aparecer en el caso de la mielopatía.

- Dolor neuropático post quirúrgico. Ejemplos del cual son el dolor neuropático post mastectomía, neuralgia post toracotomía, el síndrome de miembro fantasma, cuya fisiopatología no está clara pero se atribuye a cambios corticales funcionales.

Síndromes paraneoplásicos

Son un grupo heterogéneo de trastornos causados por sustancias liberadas por el tumor o en respuesta a él. Aunque pueden afectar a muchos otros tejidos, la mayoría afectan al sistema nervioso. Aproximadamente el 40% producen dolor. Se cuentan entre ellos la neuropatía sensitivo-motora, osteopatía hipertrófica, ginecomastia paraneoplásica, pénfigo paraneoplásico, neuronopatía sensitiva subaguda, fenómeno de Raynaud paraneoplásico.

Mucositis

La mucositis oral es el síndrome doloroso agudo más frecuente en el paciente con cáncer. Puede producirse con la dosis estándar de la mayoría de quimioterápicos, con muchas terapias dirigidas (everolimus, regorafenib, cabozantinib) y ocurre en la práctica totalidad de los pacientes sometidos a radioterapia por tumores de cabeza y cuello y en los sometidos a quimioterapia intensiva. Suele desarrollarse durante la primera semana tras la administración de quimioterapia y a partir de la tercera semana tras el inicio de la radioterapia. Para su tratamiento puede usarse crioterapia (hielo local), enjuagues con preparados anestésicos locales y analgésicos sistémicos como antiinflamatorios o gabapentina. La sobreinfección por hongos aumenta la intensidad y la duración del dolor, por lo que es importante prevenirla con enjuagues de bicarbonato y tratarla precozmente con antifúngicos tópicos o sistémicos.

Además de la afectación oral, la quimioterapia puede afectar la mucosa de todo el tracto gastrointestinal provocando esofagitis o enteritis agudas. La radioterapia también puede provocar síndromes dolorosos agudos o crónicos por afectación de la mucosa esofágica o intestinal. En sus formas agudas, las enteritis por radioterapia suelen cursar con dolor abdominal cólico, calambres, diarrea con emisión de moco, tenesmo o sangrado. El tratamiento consiste en el manejo del dolor y la prevención de infecciones. En sus formas crónicas, pueden llegar a desarrollarse estenosis, fístulas u obstrucciones, requiriendo en algunas ocasiones intervención quirúrgica.

Dolor por cáncer de páncreas

Es el síntoma de presentación más frecuente en el cáncer de páncreas. Se produce por afectación del plexo celiaco y habitualmente es descrito como sordo, insidioso o espasmódico. Es el síntoma de presentación más frecuente en el cáncer de páncreas y lo presentan entre el 70 y el 100% de los pacientes en algún momento de la enfermedad.

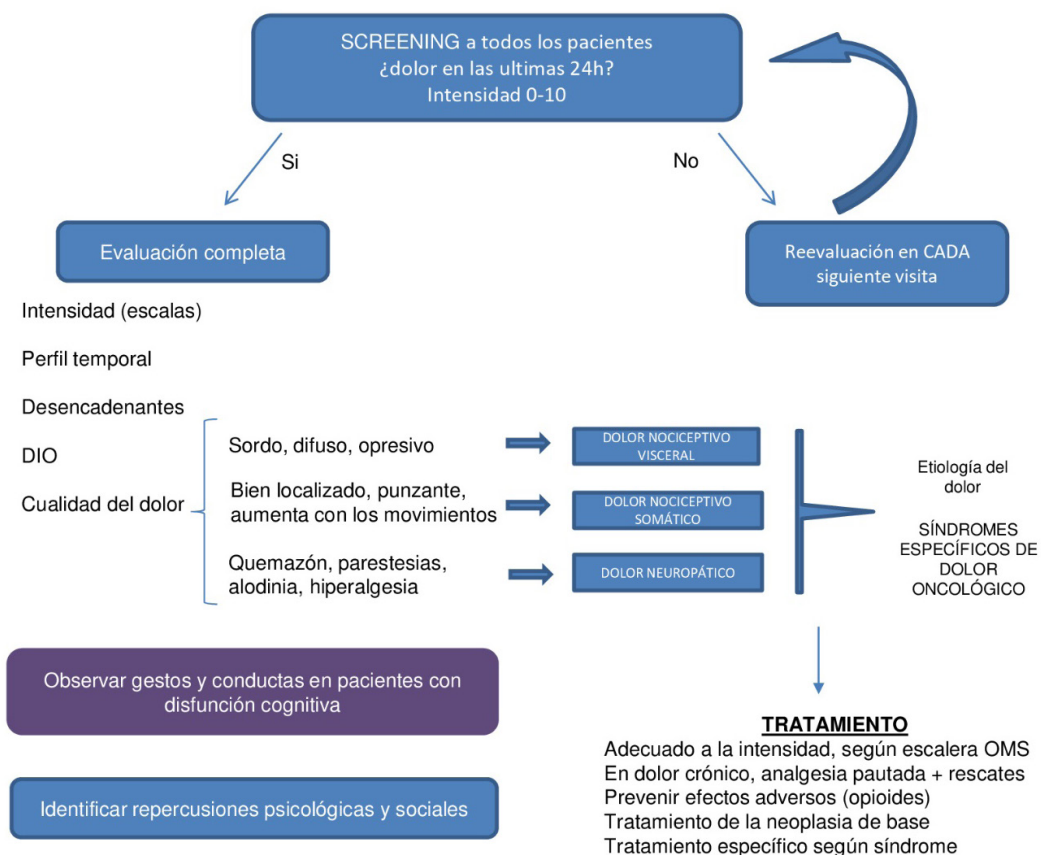
Criterios diagnósticos¹⁵:

1. Diagnóstico de cáncer de páncreas
2. Presencia de dolor abdominal en epigastrio o cuadrantes superiores del abdomen que se extiende hacia atrás o se irradia a espalda.
3. Palpación dolorosa en abdomen superior
4. Ausencia de otras causas que lo justifiquen

Otros

- Ginecomastia dolorosa por antiandrógenos, que se puede prevenir con radioterapia profiláctica.
- Linfedema post-radioterapia, sobre mama o pelvis, que cursa con dolor en hasta un tercio de los pacientes. En su fisiopatología inicial es un dolor somático mecánico, sin embargo, los pacientes en muchos casos desarrollan compresión de nervios o plexos lo que añade un componente neuropático.
- Obstrucción intestinal. Puede estar ocasionada por el propio tumor o por los tratamientos (bridas post cirugía, radioterapia). En el caso de ser completa, el tratamiento puede requerir cirugía o colocación de prótesis. En las obstrucciones parciales, pueden ser útiles los corticoides, procinéticos, octeotride o anticolinérgicos (butilescopolamina), además del reposo intestinal y la colocación de sonda nasogástrica descompresiva.

Cuadro resumen



BIBLIOGRAFÍA

1. van den Beuken-van Everdingen MH, Hochstenbach LM, Joosten EA, Tjan-Heijnen VC, Janssen DJ. Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Symptom Manage.* 2016; 51 (6): 1070-1090.
2. Brown MDR, Juan D, Ramirez JD, Paul Farquhar-Smith P. Pain in cancer survivors. *Br J Pain* 2014; 8: 139-153.
3. Greco MT, Roberto A, Corli O et al. Quality of cancer pain management: an update of a systematic review of undertreatment of patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32: 4149-4154.
4. Portenoy RK. Treatment of cancer pain. *Lancet* 2011; 377: 2236-2247.
5. Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, et al. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain* 2016; 157(8):1599.
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth edition (DSM-5), American Psychiatric Association, Arlington VA 2013. p.309.
7. Camps Herrero C, Reina Zoilo JJ, Monge Martín D, Caballero Martínez F, Guillem Porta V, Aranda Aguilar E, et al. Active study: undetected prevalence and clinical inertia in the treatment of breakthrough cancer pain [BTcP]. *Clin Transl Oncol.* 2019; 21(3): 380-390.
8. Mantyh PW, Clohisy DR, Koltzenburg M, Hunt SP. Molecular mechanisms of cancer pain. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 201-9.
9. NCCN Guidelines versión 2.2019. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pain.pdf
10. Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, Ripamonti CI. Management of cancer pain in adults patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2018; 29 [supplement_4]: iv166-iv191.
11. Badia X, Muriel C, Gracia A, Nuñez-Olarte JM, Perulero N, Gálvez R, et al. Validation of the Spanish version of the Brief Pain Inventory in patients with oncological pain. *Med Clin (Barc)* 2003; 120 (2): 52-9.
12. van Herk R, van Dijk M, Baar FP, Tibboel D, de Wit R. Observational scales for pain assessment in older adults with cognitive impairments or communication difficulties. *Nurs Res* 2007; 56: 34-43.
13. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain* 1975; 1(3): 277-299.
14. Casinello J, Caviedes E, Apala JV. Dolor: definición, tipos patogénicos, etiología y evaluación del dolor. En: Manual SEOM de cuidados continuos, 2ª ed. 2014; 375-384.
15. Paice JA, Mulvey M, Bennett M, Dougherty PM, Farrar JT, Mantyh PW, et al. AAPT Diagnostic criteria for chronic cancer pain conditions. *J Pain* 2017; 18 (3): 233-246.

FÁRMACOS ANALGÉSICOS: MANEJO Y EFECTOS SECUNDARIOS

Yolanda Escobar Álvarez.

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Inmaculada Aparicio Salcedo.

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Marta Arregui Valles.

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

FÁRMACOS ANALGÉSICOS PARA EL CÁNCER: NIVELES DE LA ESCALERA ANALGÉSICA DE LA OMS Y SU CORRELACIÓN CON EL TIPO FISIOPATOLÓGICO Y LA INTENSIDAD DEL DOLOR.

En 1986 la Organización Mundial de la Salud (OMS) elaboró su Escalera Analgésica con intención de solventar el infratratamiento del dolor oncológico siguiendo un sencillo esquema de tratamiento proporcional a la intensidad del mismo¹ y los fármacos básicos que incluye son (Figura 1)¹⁻⁵

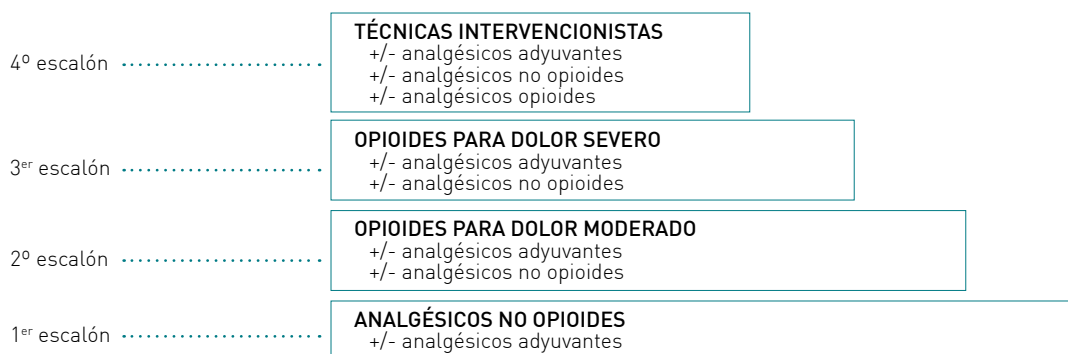
- **Analgésicos de primer escalón:** paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y metamizol. Son llamados analgésicos débiles o no opioides y constituyen una gran variedad de fármacos con un mecanismo de acción común y un efecto analgésico similar. Se emplean para el dolor leve (escala visual analógica EVA de 1 a 3), sobre todo si es de características nociceptivas (especialmente, en el dolor somático). Tienen dosis-techo y pueden usarse junto a coadyuvantes y a opioides
- **Opioides de segundo escalón:** opioides menores (con dosis-techo): tramadol, codeína y dihidrocodeína. Se emplean para dolor de intensidad media-moderada (EVA de 4 a 6), de forma exclusiva o asociándolos a fármacos del primer escalón y/o coadyuvantes.
- **Opioides de tercer escalón:** opioides mayores (sin dosis-techo): morfina, oxicodona, fentanilo, buprenorfina, tapentadol, metadona e hidromorfona, entre otros. Se usan en el dolor moderado-intenso (EVA de 7 a 10) y pueden emplearse solos o en combinación con fármacos no opioides o con coadyuvantes.

Con el uso de la escalera analgésica de la OMS podemos controlar más del 80% de los casos de dolor oncológico, usando una vía de administración y unas dosis adaptadas a cada paciente; en el resto es donde deben aplicarse las llamadas técnicas intervencionistas, que constituyen el cuarto escalón y corresponden a las Unidades del Dolor.^{1,5}

En general, el dolor nociceptivo responde bien a los analgésicos tradicionales, incluidos los AINE y los opioides, mientras que el dolor neuropático no lo hace pero puede aliviarse con otro tipo de fármacos coadyuvantes como los antidepresivos o los anticonvulsivantes.^{1,2,4,5}

Algunos autores han desarrollado la teoría del 'ascensor analgésico' por la cual el inicio del tratamiento se debe realizar considerando la intensidad del dolor del paciente, sin tener que pasar por ningún 'escalón' o 'parada obligada' que no aporte ventaja terapéutica: dicha teoría propone prescindir del inicio en el escalón inferior e, incluso, el acortamiento o supresión del segundo.³

Figura 1. Escalera analgésica de la OMS modificada, 2011, Lancet⁴



PRIMER ESCALÓN: PARACETAMOL, ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS y METAMIZOL.

Su acción principal deriva de la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX), responsable de la síntesis de eicosanoides y fundamental a nivel de los receptores nociceptores; tienen actividad antipirética, antiinflamatoria y, la mayoría, antiagregante plaquetaria. Se diferencian de los corticoides por ejercer una acción fundamentalmente periférica.^{1,6} Sus vías de administración y dosis habituales se muestran en la Tabla 1.

PARACETAMOL

Es un fármaco fundamental en los primeros dos escalones de la OMS y en dolor de tipo somático.⁴ Actúa sobre la COX-3 inhibiendo la síntesis de prostaglandinas a nivel del SNC y bloqueando la generación del impulso doloroso a nivel periférico; actúa también sobre el centro hipotalámico regulador de la temperatura.^{1,6} Su acción a nivel central permite postularlo como el fármaco más indicado para potenciar la analgesia tanto de opioides como de otros AINE 1 pero no existe suficiente evidencia para afirmarlo.⁴

El paracetamol es seguro, con muy baja incidencia de reacciones adversas, que suelen ser debidas a una sobredosificación; entre ellas nos encontramos malestar, hipertransaminasemia, hipotensión, erupción cutánea, alteraciones hematológicas, hipoglucemia y piuria estéril.⁶

En caso de sobredosificación, el fallo hepático puede producir la muerte. Su antídoto es la N-acetilcisteína (150 mg/Kg IV en bolo y 50 mg/Kg a pasar en 4 horas).⁶

Hay que considerar sus principales interacciones farmacológicas 6: aumenta el efecto de los anticoagulantes orales, potencia la hepatotoxicidad de otros fármacos y disminuye el efecto de los diuréticos de asa; los anticonvulsivantes disminuyen su biodisponibilidad y aumentan su toxicidad y los estrógenos disminuyen sus niveles plasmáticos.

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE)

La utilidad de los AINE en el dolor oncológico está bien establecida en el de tipo nociceptivo (grado de recomendación A)¹ pero no existe suficiente evidencia para recomendar su uso junto a opioides.⁴ Inhiben las COX-1 y COX-2. Al contrario que el paracetamol, los AINE inhiben la síntesis de prostaglandinas a nivel periférico.^{1,6}

No hay un AINE de elección; en principio, es recomendable usar uno de vida media corta, debido a su menor toxicidad. En tratamientos crónicos se puede desarrollar resistencia o intolerancia a un compuesto, pudiendo solventarse con otro diferente. Las asociaciones de AINE con mecanismo de acción periférico no tienen indicación.¹

Las principales reacciones adversas producidas por los AINE son:^{1,5,6}

- 1) **Gastrointestinales (GI):** son las más frecuentes y, la mayoría, **leves:** dispepsia, epigastralgia, diarrea o estreñimiento y estomatitis ulcerativa; pero pueden ser **graves:** úlceras pépticas, perforación o hemorragia digestiva. Los pacientes de edad avanzada (>60 años), con antecedentes ulcerosos y que usan de manera concomitante corticoides, otro AINE o anticoagulantes tienen mayor riesgo. En pacientes oncológicos hay, en general, un mayor riesgo debido a la enfermedad de base, las comorbilidades coexistentes y el uso frecuente de fármacos gastrolesivos; por ello, está indicada la gastroprotección (omeprazol, grado de recomendación B) y se debe evitar la asociación de AINE y corticoides (grado de recomendación B).¹
- 2) **Renales:** deterioro de la función renal, retención de agua, sodio, potasio, hipertensión arterial, descompensación de la insuficiencia cardíaca congestiva; además, reducción de la eficacia de los diuréticos.
- 3) **Fenómenos de hipersensibilidad (1-2%).** Se producen por AINE específicos y no son cruzados con otros fármacos de la misma familia.
- 4) **Hematológicas:** infrecuentes y debidas a mecanismos inmunitarios: agranulocitosis, anemia aplásica, trombocitopenia y anemia hemolítica.

La mayoría de sus efectos secundarios se deben a la inhibición de la COX-1 y, por ello, se sintetizaron los inhibidores selectivos de la COX-2, que producen mayores efectos secundarios cardiovasculares pero menos efectos secundarios gastrointestinales y alteraciones de la coagulación, aunque no reducen el riesgo de daño renal, por lo que no está justificado su uso de forma generalizada, salvo en pacientes con antecedentes de úlcera gástrica o en los que no sean efectivos los fármacos convencionales. 1,5,6 Las dosis habituales y máximas se reportan en la Tabla 1.

Algunas de los principales riesgos e interacciones farmacológicas de los AINE son:⁶

- Incremento del riesgo de úlcus péptico si se usan con otros AINE, anticoagulantes orales, antiagregantes plaquetarios, corticoides orales, bifosfonatos o ISRS.
- Reducción de la eficacia de furosemida y diuréticos tiazídicos.
- Reducción del efecto hipotensor de: B-bloqueantes, IECA y antagonistas de angiotensina II.
- Riesgo de hiperpotasemia si se usan junto con diuréticos ahorradores de potasio.
- Aumento del efecto de los hipoglucemiantes orales y la insulina.
- Potenciación del efecto nefrotóxico de los aminoglucósidos.

METAMIZOL (dipirona)

Al igual que los previos, ha demostrado ser útil en monoterapia y en combinación con opioides para el dolor oncológico, aunque existen pocos ensayos clínicos aleatorizados y estas conclusiones son extraídas de revisiones sistemáticas. Su efecto analgésico no está del todo dilucidado. Es un analgésico-antipirético del grupo de las pirazolonas con propiedades antiinflamatorias y espasmolíticas; su efecto analgésico se localiza a nivel periférico, medular y central. Tiene cierta afinidad por el tejido nervioso, inhibiendo a dicho nivel la síntesis de prostaglandinas y evitando la sensibilización del nociceptor; además, deprime marcadamente la actividad en los axones ascendentes medulares, por lo que se postula para él una acción a nivel central.¹

Sus efectos adversos más relevantes son las reacciones de hipersensibilidad: agranulocitosis (en ocasiones irreversible), leucopenia, trombocitopenia, anemia hemolítica, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell y anafilaxia.; otras son hipotensión, disnea, molesias gastro-intestinales y orina de color rojo.⁶

Sus interacciones farmacológicas más relevantes son su efecto sinérgico con el alcohol y su capacidad para potenciar la acción de anticoagulantes; el uso concomitante con clorpromazina puede provocar hipotermia grave y también reduce el nivel sanguíneo de ciclosporina (monitorizar).⁶

Tabla 1.- Vías y dosis de los fármacos del primer escalón de la escalera analgésica de la OMS.^{2,6}

Fármaco	Vía de administración	Dosis habitual (mg)	Dosis máxima (mg/día)
Paracetamol	Oral	1.000/6-8h 500-650/4-6h	4000; 3000 (si factores de riesgo de hepatotoxicidad)
	Rectal	600-1.300/6h	
	IV	<50Kg: 15mg/Kg/6-8h >50Kg: 1000/6-8h	
Ibuprofeno	Oral	200-400/4-6h 600/6-8h	2.400
	Rectal	500/8h	3.000
Naproxeno	Oral	500/12h	1.500
	Rectal	500/24h	500
	IM	500/8-12h	1.500
Dexketoprofeno	Oral	12,5/4-6h 25/8h	75
	IM, IV	50/8-12h	150
Metamizol	Oral	1.500-4.000/6-8h	6.000
	Rectal	1.000/6-8h	
	IV, IM	2.000/8h	

IV, intravenoso; IM, intramuscular.

OPIOIDES: SEGUNDO Y TERCER ESCALÓN.

ORIGEN, CLASIFICACIÓN Y MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS OPIOIDES

Los opioides, cuyas propiedades analgésicas y antidiarreicas se conocen desde la antigüedad, constituyen un grupo de fármacos con afinidad selectiva por los receptores opioides, cuya activación produce una analgesia de elevada intensidad, sobre todo en el sistema nervioso central, permitiendo el control del dolor de tipo moderado/intenso. El opioide de referencia es la morfina, un alcaloide que se encuentra en el opio, jugo extraído de la adormidera *Papaver somniferum*.

Hay diversas maneras de clasificar los opioides: según su estructura, su afinidad por los receptores opioides, su origen (naturales, semisintéticos y sintéticos) y su potencia (opioides menores o débiles y opioides mayores o potentes). Desde un punto de vista práctico y de acuerdo con su afinidad por los receptores μ , responsables del efecto analgésico, los podemos clasificar en (tabla 2):

- 1) **Agonistas puros:** acción agonista fundamentalmente sobre los receptores μ .
- 2) **Agonistas-antagonistas:** son opioides agonistas sobre receptores κ pero de efecto agonista parcial o incluso antagonista sobre receptores μ ; su efecto final depende del grado de afinidad sobre cada uno dichos tipos de receptores.
- 3) **Agonistas parciales:** poseen una actividad intrínseca menor que los agonistas puros y pueden comportarse como antagonistas en presencia de ellos.
- 4) **Antagonistas puros:** fármacos con afinidad por los receptores opioides pero carentes de actividad intrínseca y que presentan mayor afinidad por receptores μ pero también la tienen sobre los κ , δ y ψ

Tabla 2: Clasificación de los opioides en función de su afinidad por los receptores μ .

Agonistas puros	Agonistas - antagonistas	Agonistas parciales	Antagonistas
Morfina	Pentazocina	Buprenorfina	Naloxona
Heroína	Nalbufina		Naltrexona
Fentanilo	Butorfanol		
Oxicodona	Dezocina		
Petidina			
Metadona			
Oximorfona			
Tramadol			
Codeína			

INDICACIONES EN EL CÁNCER Y PAPEL EN EL DOLOR NEUROPÁTICO

- **Segundo escalón: opioides menores / débiles.** En la actualidad este grupo de fármacos ha quedado restringido a tres: la codeína, la dihidrocodeína y el tramadol. Dentro de este grupo el tramadol es el fármaco de elección. Presenta un doble mecanismo de acción: agonista parcial sobre los receptores μ e inhibidor de la recaptación de la noradrenalina y la serotonina; por ser un agonista parcial μ tiene techo terapéutico y unas dosis máximas recomendadas de 400 mg/día; su biodisponibilidad es del 70%, y tiene metabolismo hepático así como excreción renal y hepática. Sus efectos adversos son los de los opioides. Vías de administración: oral (con buena biodisponibilidad), rectal, subcutánea, intravenosa e intramuscular.

Respecto a la utilidad de 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 / fuertes.** Su indicación, según la escalera analgésica, es el dolor oncológico moderado-intenso (7 a 10 en la escala de EVA). Hay una gran variedad de opioides fuertes, en su mayor parte agonistas totales de los receptores opioides μ y, por ello, con la excepción de la buprenorfina, carentes de techo terapéutico, de forma que pueden usarse a las dosis que sean necesarias. No hay datos que demuestren la superioridad analgésica de uno sobre otro; sin embargo la morfina sigue siendo el opiáceo más ampliamente utilizado y prescrito como primera opción y constituye la piedra angular del tratamiento analgésico oncológico hasta la actualidad.⁴

La **morfina** es un fármaco analgésico con gran afinidad por los receptores μ y se trata del fármaco de primera elección en el dolor oncológico moderado e intenso. Hay distintas vías de administración: oral (con una biodisponibilidad media del 20-30%)⁷, subcutánea, intravenosa, intramuscular, rectal e intraespinal. Presenta un metabolismo fundamentalmente hepático (siendo conjugada con ácido glucurónico) y excreción renal (semivida de eliminación de 3 horas) por lo que requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal y frágiles, recomendándose dosis más pequeñas e intervalos entre ellas más amplios.⁸ En aquellos pacientes que se encuentren en tratamiento con un analgésico de segundo escalón o sean vírgenes en el tratamiento de opioides, se recomienda un inicio de dosis con morfina de liberación rápida de 5 mg vo cada 4h o morfina de liberación prolongada de 10 mg vo cada 12h. La dosis de rescate corresponde a una dosis de morfina de liberación rápida equivalente a 1/6 de la dosis diaria. La relación de dosis vía oral/i.v es de 1/3, mientras que vía oral/s.c es de 1/2. La perfusión intravenosa está indicada en pacientes con edema generalizado, abscesos, eritema y trastornos de la coagulación, así como la necesidad de un rápido control del dolor.

Los otros fármacos de este grupo son: **fentanilo, oxycodona, buprenorfina, hidromorfona, tapentadol y metadona**. Dada la complejidad y heterogeneidad de los pacientes con dolor relacionado con cáncer, es muy importante la elección del opioide en función de sus características.

El **fentanilo transdérmico** aporta la comodidad de absorberse por vía transdérmica y tener una duración de acción de 72 horas; es una buena opción en pacientes con insuficiencia renal o que presenten náuseas y vómitos, estreñimiento o un previsible mal cumplimiento terapéutico. No es el fármaco idóneo durante el proceso de titulación y no tiene indicación en el tratamiento del dolor irruptivo.; su dosis inicial debe de ser individualizada dependiendo del dolor y las características del paciente, así como de la analgesia previa, teniendo en cuenta la siguiente relación de equivalencia: 60-80 mg morfina equivalen a 25 mcg de fentanilo transdérmico.

La **oxycodona** oral tiene dos presentaciones: la formulación de liberación retardada y la de liberación rápida o normal; es un fármaco semisintético dos veces más potente que la morfina que ha mostrado utilidad en el dolor neuropático y visceral. Tiene una presentación asociada a la naloxona con el objetivo de prevenir el estreñimiento inducido por opioides (EIO). Sus dosis iniciales, en pacientes sin uso opioide previo, es de 5mg/12h, aumentándose de forma paulatina en función de las necesidades.

La **buprenorfina transdérmica**, al igual que el fentanilo, tiene la ventaja de evitar la vía oral y la de dosificarse cada 72 horas, además de poder ser utilizada en pacientes con insuficiencia renal o en tratamiento de hemodiálisis sin necesidad de reducir la dosis. (estadios III y IV de Enfermedad Renal Crónica, con filtrado glomerular < 30mL/min).

El **tapentadol** tiene un doble mecanismo de acción: agonista μ e inhibidor de la recaptación de noradrenalina (MOR-NRI). Tiene actividad analgésica por sí mismo (no posee metabolitos activos) y actúa también en el dolor neuropático, posiblemente a través del mecanismo NRI. Su administración es oral, dos veces al día.

La **metadona** ha mostrado ser de gran utilidad en el control del dolor que no responde a morfina ni a otros opioides, así como en el dolor nociceptivo y en el neuropático; sin embargo, es considerada una droga susceptible de ser manejada solo por expertos, dada su variabilidad farmacocinética y una impredecible duración del efecto analgésico.

Con respecto a la asociación de AINEs con opioides en el tercer escalón hay una evidencia débil de que la combinación pueda tener un efecto analgésico aditivo y permitir la reducción de la dosis del opioide.

- **Opioides y dolor neuropático:** La eficacia analgésica de los opiáceos en el dolor neuropático crónico está cuestionada. Clásicamente, no se admitía su uso en base a la probabilidad de producir escasa analgesia y numerosos efectos adversos; sin embargo, hay estudios favorables a su administración en pacientes con dicho tipo de dolor, con buenos resultados tanto en analgesia como en la mejoría del estado funcional. Los estudios a corto plazo aportan pruebas contradictorias con respecto a su eficacia para reducir la intensidad del dolor neuropático pero los estudios a plazo intermedio demuestran una superioridad significativa sobre placebo.⁹

La recomendación en el paciente con dolor neuropático asociado al cáncer es el uso de una combinación de fármacos que incluye opioides junto con fármacos adyuvantes (antiepilépticos, neurolépticos, antidepresivos). La oxycodona, la morfina y la metadona son los fármacos que han demostrado una mejor respuesta y, usados en conjunto con los corticosteroides, pueden ayudar a manejar este tipo de dolor.

Son necesarios ensayos controlados aleatorios adicionales para hacer estimaciones no sesgadas de su eficacia a largo plazo, su seguridad (incluido el potencial de adicción) y sus efectos sobre la calidad de vida.

Interacciones farmacológicas de los opioides

- Los inhibidores de IMAO, los relajantes musculares, los neurolépticos, los hipnóticos y el alcohol intensifican los efectos depresores de los opioides, por lo que hay que vigilar su asociación para evitar efectos secundarios sobre el SNC
- La asociación con ISRS/ACT disminuye el umbral convulsivo.
- Con respecto a la buprenorfina, el fentanilo y la metadona, los inhibidores del CYP 3A4 como la fluoxetina, el metronidazol o los macrólidos, entre otros, pueden intensificar su eficacia, lo contrario de lo que ocurre con los inductores de dicho citocromo, como la carbamazepina o la rifampicina.
- En el caso de la morfina, los inhibidores de UGT2B7 como la ranitidina, el diclofenaco o las benzodiacepinas incrementan su efecto sedante.

Efectos adversos de los opioides: prevención y manejo

Muchos pacientes desarrollan efectos adversos secundarios al tratamiento con opioides y cada uno de ellos requiere de un manejo y un plan de tratamiento específico; sin embargo, hay pocos estudios en este aspecto.

La edad avanzada, un mal estado general y/o la deshidratación, la polimedicación, una mala dosificación, la rapidez en el ascenso de la dosis, la desinformación sobre el fármaco o la ausencia de prescripción del tratamiento de soporte (laxante, antiemético) son factores que predisponen la aparición de dicho efectos adversos, entre los que se encuentran los siguientes:

- **Efectos digestivos:** El **estreñimiento** inducido por opioides (EIO) es uno de los más frecuentes, y persistentes, consecuencia de la reducción de la motilidad intestinal y una incompleta evacuación. En posible evitarlo con tratamientos de primera línea que incluyen laxantes suaves, una dieta rica en fibra y abundante hidratación, así como la realización de ejercicio físico pero, si persiste el estreñimiento, hay una nueva clase de fármacos, antagonistas de los receptores mu periféricos (PAMORAs) como el naloxegol, aprobado en la UE para esta indicación. 10 La combinación de oxicodona/naloxona también ha demostrado reducir el riesgo de EIO en ensayos abiertos fase II y III.¹¹ Las **náuseas y vómitos** inducidos por los opioides suelen ser iniciales y transitorios y se tratan, fundamentalmente, con antieméticos como la metoclopramida y otros fármacos antidopaminérgicos instaurados al inicio del tratamiento con opioides. Se ha observado también un efecto opioide de aumento de la presión en las vías biliares con **hipertonía del esfínter de Odi**.
- **Efectos neurológicos:** Su aparición se debe a la acumulación de metabolitos tóxicos, principalmente el M3G de la morfina, que pueden provocar hiperexcitabilidad neuronal, con aparición de **alteraciones cognitivas** (delirium o síndrome confusional agudo), **mioclonías, alucinaciones, hiperalgesia y alodinia**.¹² Se pueden prevenir en muchos casos, considerando los factores de riesgo del paciente al iniciar o prolongar un tratamiento opioide, por lo que es importante reconocerlos o sospecharlos de forma precoz (valoración rutinaria de la función cognitiva en los pacientes tratados con opioides de forma prolongada -**mini-mental**-). Una vez instaurado el efecto adverso neurológico, su tratamiento se basa en la hidratación (para favorecer la rápida eliminación de los metabolitos), la disminución de la dosis de opioides (si el dolor está controlado se recomienda disminuir entre el 25-50%), el cambio de ruta de administración del opioide (hay evidencias de que la administración parenteral podría reducir la acumulación de metabolitos tóxicos comparada con la vía oral), la rotación de opioides (detallada posteriormente) y un manejo específico de los síntomas neurológicos. Hay una evidencia débil del uso de **metilfenidato** para el manejo de la sedación y la **naloxona** intravenosa puede utilizarse en casos de sobredosificación o depresión respiratoria.
- **Depresión respiratoria:** El riesgo de depresión respiratoria en pacientes con dolor crónico cuando los opioides se administran a dosis adecuadas es mínimo; las dosis altas, en cambio, pueden producir ritmos respiratorios anormales y apnea, provocando una reducción de la sensibilidad del centro respiratorio al CO₂.
- **Otros efectos adversos: sudoración, prurito** (administrar antihistamínicos o 5-HT₃ antagonistas), **boca seca, retención de orina, anafilaxia, edema agudo de pulmón, hipogonadismo e inmunodepresión.**

Es importante remarcar la posibilidad de aparición de una **farmacodependencia** a estos fármacos que supone una gran preocupación en la práctica clínica y se basa en tres procesos fundamentales: la tolerancia, la dependencia física y la dependencia psicológica (adicción/drogo-dependencia).

FÁRMACOS ADYUVANTES.

Los fármacos adyuvantes son utilizados principalmente en el dolor neuropático (DN) pero también se usan con otro tipo de objetivos (dolor óseo, obstrucción intestinal, anorexia...).⁵ Existen pocas evidencias para su uso en dolor oncológico puesto que su indicación es el dolor neuropático no oncológico, que es una entidad diferente.^{1,2,4}

Son de primera elección en el tratamiento del DN producido por el tratamiento del cáncer (quimioterapia, radioterapia, cirugía) y ayudan a disminuir la dosis de opioides.¹ Los antidepresivos tricíclicos (ADT) y los anticonvulsivantes son efectivos en el tratamiento del DN.^{1,2,4,6} El número necesario de pacientes a tratar (NNT) con estos fármacos es 3-7,7 para conseguir una reducción del dolor de un 50%.^{2,4} La máxima evidencia existente es con gabapentina pero tanto ella como la pregabalina, la duloxetina y los antidepresivos tricíclicos (dosis menores o iguales a 75 mg/día) son fuertemente recomendadas en primera línea de tratamiento para el DN [I, A].⁴

ANTIDEPRESIVOS Y ANTICOMICIALES. ANESTÉSICOS. ANTINMDA.

ANTIDEPRESIVOS

Interfieren en la transmisión del dolor inhibiendo la recaptación de serotonina por la neurona presináptica e influyen también sobre la neurotransmisión histaminérgica, colinérgica y glutaminérgica.²

- **Antidepresivos tricíclicos (ADT):** amitriptilina, nortriptilina, imipramina.^{2,4-6} Las dosis necesarias para el control del dolor son inferiores a las dosis empleadas con efecto antidepresivo. Constituyen el tratamiento de primera elección del DN por su eficacia demostrada frente a placebo en 11 ensayos clínicos.²

- Amitriptilina y Nortriptilina: inhiben de forma no selectiva la recaptación de noradrenalina y serotonina y están indicados en la neuropatía inducida por quimioterapia (NIQT). Sus principales efectos secundarios son: glaucoma, bloqueo AV, taquicardia, sedación, síntomas anticolinérgicos e hipotensión ortostática.; están contraindicadas en pacientes cardíopatas. La nortriptilina se usa a igual dosis y tiene un mejor perfil de toxicidad.

- **Antidepresivos duales (SNRI):** duloxetina, venlafaxina.^{1,2,4-6} Son una alternativa eficaz.

- Duloxetina: produce inhibición selectiva de la recaptación de noradrenalina y serotonina. Es de primera elección en caso de NIQT (neuropatía inducida por quimioterapia) y parece ser más eficaz que otros fármacos frente al DN. A ella responden mejor pacientes con síntomas ansioso-depresivos asociados. Sus principales efectos secundarios son: náuseas, anorexia, estreñimiento, sedación, boca seca, hiperhidrosis y ansiedad. Se debe monitorizar la tensión arterial, sobre todo el primer mes de tratamiento. Tiene mejor perfil de seguridad que los ADT. Interacciones: en los fumadores sus niveles plasmáticos pueden disminuir casi el 50% respecto a los no fumadores.
- Venlafaxina: figura en numerosas guías de dolor no oncológico pero no tiene evidencia suficiente que soporte su uso en el cáncer. Se usa en la neuropatía postmastectomía pero hasta un 5% de los pacientes presentan anomalías electrocardiográficas con su uso.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina tienen menor eficacia en el tratamiento del DN y, aunque son mejor tolerados, no deben usarse como primera línea de tratamiento.^{2,5} Además, administrados junto con el tramadol pueden provocar un síndrome serotoninérgico.²

ANTICOMICIALES

- **Gabapentina**^{1,2,4-6}: ejerce su acción modulando la subunidad alfa²-delta de los canales de calcio, inhibiendo así la conducción del impulso nervioso. Es un tratamiento de segunda elección en caso de NIQT, a dosis de 900-3600 mg/día. Sus principales efectos adversos son: sedación, ganancia de peso, edema periférico y visión borrosa. Se debe ajustar la dosis en pacientes ancianos o con insuficiencia renal.
- **Pregabalina**^{1,2,4-6}: tiene el mismo mecanismo de acción e iguales efectos secundarios que gabapentina. Es un tratamiento de segunda elección en caso de NIQT a dosis de 150-600 mg/día. Hay otros fármacos que no se consideran de primera elección por su perfil de seguridad (carbamecepa, lamotrigina, oxcarbamecepa).^{2,5}

Tabla 4: Fármacos adyuvantes más utilizados en dolor neuropático.¹

Fármaco	Vía	Dosis	Dosis máxima
Amitriptilina	Oral	Inicial: 25-50 mg (dosis única al dormir) Dosis estándar: 25-75 mg/día	Puede aumentarse progresivamente hasta 150 mg
Duloxetina	Oral	Inicial y de mantenimiento: 60 mg (dosis única mañana)	60 mg/12h (total 120 mg)
Gabapentina	Oral	Día 1: 300mg/24h. Día 4: 300mg/12h Día 6: 300mg/8h Puede incrementándose 300mg al día cada 2-3 días	1.200mg/8h (total 3.600mg)
Pregabalina	Oral	75mg/24h por la noche y posteriormente 75mg/12h pasados 3-7 días. Aumento cada 3-7 días.	600mg/24h

TRATAMIENTOS TÓPICOS. ANESTÉSICOS

Aunque la evidencia es escasa, los tratamientos tópicos son de uso frecuente debido a su tolerabilidad (únicamente producen eritema local como efecto adverso).¹

- **Apósito de lidocaína al 5%**^{1,2,5}: actúa como bloqueante de los canales de sodio (disociación rápida) y se usa para el DN posquirúrgico. La dosis recomendada es un apósito al día mantenido aplicado durante 12h.
- **Parche de capsaicina al 8% o crema de capsaicina al 0,075%**^{1,2,5}: inhibe la liberación, en las terminaciones centrales y periféricas de las fibras tipo C, del neuropéptido sustancia P, principal neurotransmisor de los estímulos dolorosos. Los parches pueden usarse cada 45-90 días si el dolor persiste y la crema se aplica cada 6 u 8 horas.
- **Gel tópico compuesto**¹. Contiene **Ketamina 20mg + Amitriptilina 40mg + Baclofeno 10mg**.

FÁRMACOS FUERA DE INDICACIÓN:

Se emplean en casos de DN refractario a los analgésicos de uso habitual.

- **Anti-NMDA: Ketamina**. Es un antagonista del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA).^{1,5} Su uso carece de evidencia y los estudios publicados tienen un mal diseño metodológico, por lo que no puede recomendarse su uso de rutina en DN [II, D];⁴ a pesar de ello se utiliza en DN refractario asociado a una benzodiazepina a dosis bajas, pues beneficia a un subgrupo de pacientes con sensibilización central.^{1,2,4}
Se puede administrar por vía oral, subcutánea o intravenosa. Vía oral: 0,2-0,5mg/Kg/dosis, dos o tres veces al día. Dosis habitual: 50mg tres veces al día. Dosis máxima 500mg/día. Vía SC o IV: dosis recomendada de inicio 0,02mg/Kg/h. Dosis habitual: 0,05-0,5 mg/Kg/h.¹
Posee importantes efectos secundarios que limitan su uso: náuseas, vómitos, mareo, somnolencia, alucinaciones y despersonalización.^{1,2,6}
- **Lidocaína intravenosa**^{1,5}: anestésico local. Bloquea los canales de sodio voltaje-dependientes e inhibe el receptor NMDA y la glicina. Estudios preclínicos y los hallazgos clínicos indican su eficacia analgésica en DN. Es segura y eficaz en el control del DN pero no existen evidencias en pacientes oncológicos. Las dosis publicadas son 2-5mg/kg a pasar en 30 min-1h. Efectos secundarios: mareo, parestesias periorales, náuseas e hipotensión.
- **Otros: Cannabinoides**^{1,5}: hay estudios sin evidencia científica, por lo que se prescriben en uso compasivo. En España está comercializado el **nabiximol** para el tratamiento de DN asociado a esclerosis múltiple. Sus principales efectos adversos son: somnolencia, sequedad de boca, efectos psicoactivos, alteraciones de memoria, deterioro cognitivo, adicción y abuso.¹ **Bupropion**^{2,5}: tiene muy baja evidencia de eficacia.

PAPEL DE LOS CORTICOESTEROIDES EN EL DOLOR ONCOLÓGICO.

Los corticoesteroides (CE) tienen efecto analgésico debido a su potente acción antiinflamatoria; de hecho, su uso es frecuente aunque hay datos limitados y con baja evidencia que apoyen su eficacia en dolor oncológico.¹⁵ Como tratamiento adyuvante, tienen indicación en caso de compresión nerviosa y en el tratamiento del dolor somático, sobre todo en metástasis óseas junto a los bifosfonatos.^{1,2,5,15}

También son usados en la obstrucción intestinal no operable y en las metástasis cerebrales.^{1,2}

La **dexametasona** es el corticoide con mayor potencia antiinflamatoria, una acción relativamente larga y un mínimo efecto mineralocorticoide; se emplea a dosis que oscilan entre 8-12 mg/día repartida en 2 o 3 tomas; fármacos alternativos son la **metilprednisolona** y el **deflazacort**.¹⁵

En una revisión sistemática de la Cochrane de 2015 se evalúa la eficacia del tratamiento con CE en el dolor oncológico y hay evidencia en favor de su uso pero la calidad de la evidencia sobre su eficacia es baja. Sus resultados sugieren que los CE pueden mejorar el dolor oncológico por un periodo corto de tiempo pero en ella no se valoran los efectos secundarios a largo plazo; por lo tanto, se recomienda ser cauto en su pauta e intentar que su duración sea lo más breve posible, suspendiéndolos cuanto antes ante una falta de mejoría.¹⁵

TABLA RESUMEN.

- Evaluación:

La intensidad del dolor y el estado de este tras el tratamiento debe ser evaluado de forma continuada y valorado a través de escalas y cuestionarios. Es necesaria la observación del comportamiento/gestos relacionados con el dolor en aquellos pacientes con alteraciones cognitivas.

- Recomendaciones básicas en el manejo del dolor:

Los pacientes deben ser informados sobre su dolor y el tratamiento que van a recibir para el control del mismo, intentando que formen parte activa de dicho tratamiento, siendo la vía oral aquella de elección como primera opción (si esta es posible).

- Tratamiento:

Existe una escalera analgésica con un esquema de tratamiento proporcional a la intensidad del dolor.

1) Dolor leve/1er escalón (EVA 1-3): paracetamol, metamizol, AINES (acción periférica) +/- analgésicos adyuvantes.
Baja evidencia para su uso.

2) Dolor leve-moderado/2º escalón (EVA 4-6): opioides menores (con dosis-techo): tramadol, codeína y dihidrocodeína +/- analgésicos no opioides +/- adyuvantes.

Valorar como alternativa el uso de dosis bajas de opioides mayores en lugar de opioides débiles, no se ha demostrado un incremento de efectos adversos.

3) Dolor moderado-severo/3er escalón (EVA 7-10): opioides mayores (sin dosis techo) +/- analgésicos no opioides +/- adyuvantes.

- El opioide de elección es la morfina.
- La relación de dosis vía oral/i.v de la morfina es de 1/3, mientras que vía oral/s.c es de 1/2.
- Los parches transdérmicos (fentanilo, buprenorfina) son una buena opción en pacientes con náuseas/vómitos, alteraciones renales o mal cumplimiento terapéutico, entre otros.
- Para el dolor neuropático oncológico: la oxycodona, la morfina y la metadona son aquellos fármacos que han demostrado un mejor control, junto con el uso de fármacos adyuvantes (antiepilépticos, neurolépticos, antidepresivos).

- Manejo de los efectos adversos:

- Se debe realizar profilaxis de efectos adversos como el EIO o las náuseas y vómitos asociados al tratamiento opioide (laxantes, antieméticos).
- El uso de naloxona (+oxycodona) y naloxegol debe ser considerado ante EIO persistente.
- Es importante sospechar y reconocer de forma precoz los efectos neurológicos asociados al uso de opioides.

- Fármacos adyuvantes:

antidepresivos, anticomiciales, anestésicos, anti -NMDA.

Son de primera elección en el tratamiento del DN producido por el tratamiento del cáncer (quimioterapia, radioterapia, cirugía) y ayudan a disminuir la dosis de opioides.

- Corticoesteroides:

tienen efecto analgésico debido a su potente acción antiinflamatoria; mejoran el dolor oncológico (evidencia en su uso, eficacia baja) sólo por un periodo corto de tiempo, por lo que se recomienda ser cauto en su pauta y que su duración sea lo más corta posible.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Pérez Hernández C, Alonso Babarro A, Ramos Aguerri A, et al. Guía para el abordaje interdisciplinar del dolor oncológico. Madrid: 2017.
2. Carrión Galindo R, Oruezábal Moreno MJ. Guía OncoSur de diagnóstico y tratamiento del dolor. Madrid: Arán; 2017.
3. Rubio A, Muñoz E, Sierra R. Anular o acortar los primeros peldaños de la Escalera Analgésica de la OMS. Revista de la Sociedad Española del Dolor. 2008 Feb;15(1):13-20.
4. Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology. 2018 Oct 1;29(Supplement_4):iv166-91.
5. Portenoy RK. Treatment of cancer pain. The Lancet. 2011 Jun;377(9784):2236-47.
6. Spain W. Guía farmacológica 2019 [Internet]. Available from: <https://www.vademecum.es/productos-vademecum-guia%2Bfarmacologica%2B2019-3>
7. Ustein HB, Akil H. Opioid analgesics. En: Brunton L, Lazo JS, Parker KL, eds. Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. EUA: McGraw-Hill; 2010. p. 547.
8. Wiffen PJ, Wee B, Derry S, Bell RF, Moore RA. Opioids for cancer pain –an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev 2017; 7: CD012592.
9. Mcnicol ED, Midbari A, Eisenberg. Opioids for neuropathic pain. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013. Doi: 10.1002/14651858.cd006146.pub2
10. Chey WD, Webster L, Sostek M, Lappalainen J, Barker PN, Tack J. Naloxegol for opioid- induced constipation in patients with noncancer pain. N Engl J Med 2014; 370: 2387-2396.
11. Morlion BJ, Mueller-Lissner SA, Velluci R, Leppert W, Coffin BC, Dickerson SL, et al. Oral prolonged –release oxycodone/naloxone for managing pain and opioid- induced constipation : a review of the evidence. Pain Pract 2018.
12. Gallagher R. Opioid-induced neurotoxicity. Can Fam Phys. 2007; 53: 426-427.
13. Dale O, Moksnes K, Kaasa S. European palliative care research collaborative pain guidelines: Opioid switching to improve analgesia or reduce side effects. A systematic review. Palliat Med, 2011 Jul; 25(5): 494-503.
14. 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 Symptom Management 2014;47(4):772-785.
15. Haywood A, Good P, Khan S, et al. Corticosteroids for the management of cancer-related pain in adults. Cochrane Database of Syst Rev, 2015

DOLOR ONCOLÓGICO

Lucía Gómez González.

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Elche.

M^a Teresa Quintanar Verdúñez.

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Elche.

Javier Pérez Altozano.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Virgen de los Lirios, Alcoy.

TITULACIÓN OPIOIDEA

La **titulación** de dosis es el periodo de incremento de dosis de opiáceo hasta conseguir un balance adecuado entre la analgesia deseada y los efectos secundarios del fármaco. Consiste, por tanto, en la administración de dosis crecientes de opioide, empezando por las más bajas recomendadas.

Esta **dosis inicial** no vendrá regida por la intensidad del dolor del paciente, sino por la seguridad del fármaco que vamos a emplear y el tratamiento previo del paciente. Distinguimos dos tipos de pacientes:

- **Pacientes que nunca han recibido opioides:** en este tipo de pacientes, se recomienda iniciar con dosis mínimas, con intención de evitar los efectos secundarios. A pesar de su eficacia analgésica, se ha evidenciado un aumento de efectos adversos (fundamentalmente náuseas) en pacientes que inician tratamiento con morfina oral a dosis de 60 mg al día o fentanilo transdérmico a dosis de 25 µg/día, lo que puede condicionar una falta de adherencia al fármaco. Por tanto, se recomienda iniciar a dosis equivalente a 30 mg de morfina diaria administrada por vía oral o 12,5µg/h de fentanilo transdérmico^{1,2}.
- **Pacientes en tratamiento previo con opioides:**
 - Pacientes en tratamiento con opioides débiles (segundo escalón analgésico): la dosis inicial recomendada son 60 mg de morfina oral, 25µg/h de fentanilo transdérmico o equivalente².
 - Pacientes en tratamiento con opioides mayores que requieren ajuste de dosis: se recomienda un incremento de dosis entre el 33 al 50% cada 24 horas, hasta alcanzar la dosis óptima¹.

El objetivo final es alcanzar una **dosis de mantenimiento**, aquella que cubre los requisitos analgésicos del paciente con efectos indeseables tolerables. Es importante complementar dicho tratamiento de mantenimiento con la administración de **dosis de rescate**. Ésta es la dosis de opiáceo que todo paciente debe tener disponible para hacer frente a posibles exacerbaciones de su dolor basal. Se recomienda para ello utilizar opioides de liberación rápida, en dosis entre un 10 y un 15% del total de la dosis diaria de fármaco basal.

Con respecto al **tipo de opioide y vía de administración** que debemos emplear para la titulación de opioides, clásicamente, el fármaco utilizado para la titulación ha sido la morfina de liberación inmediata cada 4 horas, vía oral (basado en su perfil farmacocinético, con 4 horas de duración, no en ensayos clínicos aleatorizados). Sin embargo, en los últimos años tenemos disponibles opioides de liberación lenta, que pueden permitir una mayor adherencia terapéutica. En la actualidad, disponemos de evidencia que demuestra que la titulación se puede realizar también con este tipo de opioides (tanto presentaciones vía oral como transdérmicas), siempre en combinación con los opioides de liberación rápida para las dosis de rescate^{2,3,4}. En aquellos pacientes con dolor severo o en situaciones de emergencia (EVA superior a 8/10, empeoramiento y progresión del dolor a pesar de ajuste de analgesia, larga duración), se recomienda la vía intravenosa, ya que ha demostrado un control más efectivo en pocas horas^{5,6}.

ROTACIÓN DE OPIOIDES

Se define la rotación opioidea como la sustitución de un opioide por otro, o bien un cambio en la vía de administración de un mismo opioide para mejorar el resultado analgésico o evitar efectos adversos indeseados. Aproximadamente el 80% de los pacientes con cáncer va a precisar al menos un cambio de fármaco en la evolución de su enfermedad.

La evidencia científica disponible en cuanto a la rotación de opioides es escasa, y viene derivada de estudios retrospectivos y series de casos. Los beneficios de la rotación derivan de la variabilidad individual en la eficacia analgésica de los opioides (a su vez determinada por distintos factores como la edad, sexo, tipo de tumor...), las diferencias en los perfiles farmacológicos y la tolerancia cruzada^{5,6}.

Entre las **situaciones** que pueden precisar una rotación de opioides encontramos:

1. Efectos secundarios intolerables que limitan el aumento de dosis del fármaco empleado.
2. Dolor intenso que no cede con el aumento de dosis.
3. Utilidad de cambio de la vía de administración. Por ejemplo, pacientes ingresados que están en tratamiento por vía endovenosa y van a ser dados de alta a domicilio.
4. Interacciones farmacológicas con otros tratamientos del paciente.
5. Cambios en el estado clínico (intolerancia oral, disminución del nivel de conciencia...).
6. Motivos económicos (el precio de los opioides más modernos es más elevado que el de los fármacos más antiguos).
7. Disponibilidad de la droga según el medio sanitario en el que nos encontremos.

La sustitución de un opioide por otro se basa en la **potencia analgésica relativa** de cada opioide, es decir, la dosis necesaria para que dos fármacos tengan la misma eficacia analgésica⁶. Existen distintas **tablas de equianalgesia** (tabla 1), entre las que podemos encontrar variabilidad, ya que se basan en estudios antiguos y con diseños no específicos para analizar las ratios de conversión, en los que no se tienen en cuenta distintas características tanto de los pacientes como de los fármacos empleados⁵. Por ello, las tablas son orientativas y la rotación de opioides no es un mero cálculo matemático, sino que conlleva una evaluación rigurosa de la situación del paciente (tipo dolor, comorbilidades, tratamientos concomitantes, efectos secundarios...). Será importante evaluar con detenimiento el motivo por el que se va a llevar a cabo, así como las características de los diferentes fármacos que vayamos a emplear y, cómo no, la situación individual del paciente⁶.

Tabla 1. Ratios de rotación de opioides.

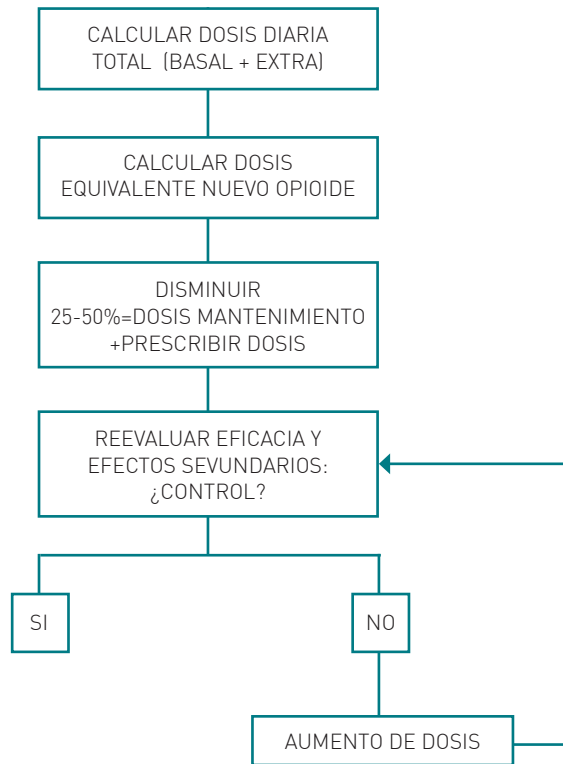
Conversión a morfina oral	Ratio
Morfina vo	x 1
Morfina sc	x 2
Morfina ev	x 3
Oxicodona vo	x 2
Hidromorfona vo	x 5
Fentanilo ev	÷10
Fentanilo transdérmico	x 24 y ÷10
Buprenorfina transdérmica	÷0.583
Tapentadol	÷2.5
Conversión de morfina oral a metadona oral	Ratio
Morfina 30-90 mg/d	÷4
Morfina 90-300 mg/d	÷8
Morfina >300 mg/d	÷12

Adaptada de J. González Barboteo et al. Med Clin (Barc). 2010;135(13):617-622⁵

Para llevar a cabo una rotación de opioides se realizan los siguientes **pasos** (figura 1):

1. Calcular la dosis **total diaria** del opioide (para ello es necesario sumar la dosis basal y las dosis de rescate).
2. Calcular la **dosis equivalente** del nuevo opioide (empleando las tablas de equianalgesia).
3. **Disminuir** la dosis un 25-30%, por el fenómeno de tolerancia cruzada incompleta. Considerar el motivo del cambio de opioide y los cambios farmacocinéticos debidos a edad, comorbilidades e interacciones medicamentosas.
 - En caso de pacientes ancianos, comorbilidades asociadas (cardiovascular, hepática o renal), o si la rotación se debe a neurotoxicidad inducida por opioides esta disminución debe ser incluso mayor (30-50%).
 - Si la causa de la rotación es dolor intenso, es aconsejable una disminución más conservadora (<20%).
4. Establecer la **dosis de mantenimiento** según la posología del nuevo fármaco.
5. Prescribir siempre dosis de **rescate** para cubrir episodios de exacerbación del dolor (entre un 10 y un 15% de la dosis basal).
6. **Reevaluar** periódicamente los efectos secundarios y la analgesia alcanzada.
 - Tras un tiempo en que podamos considerar una dosis estable (4-5 vidas medias para las formulaciones de liberación rápida o 48-72 h en formulaciones retardadas), reajustar la dosis teniendo en cuenta la intensidad del dolor, farmacología del opioide y vía de administración.
 - Resolver la toxicidad producida por un opioide lleva tiempo; su persistencia después de la rotación puede deberse a un bajo aclaramiento del primer opioide y no a toxicidad del nuevo.

Figura 1. Pasos de la rotación de opioides.



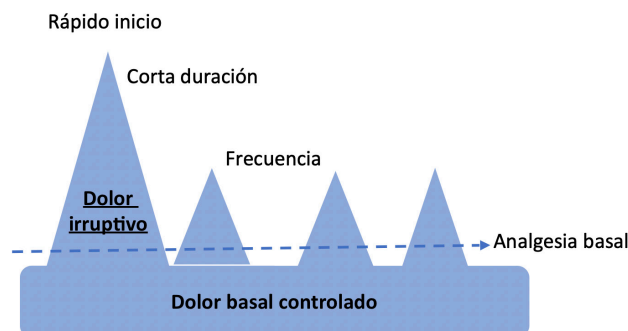
Adaptado de Jara, C et al. Clin Transl Oncol (2018) 20:97-107⁷

TRATAMIENTO DEL DOLOR IRRUPTIVO

CONCEPTO DE DOLOR IRRUPTIVO ONCOLÓGICO (DIO)

Se trata de una exacerbación transitoria del dolor que aparece sobre la base de un dolor persistente estable (EVA < 5), y que se caracteriza por su **elevada intensidad** (EVA > 7), **rapidez** de instauración (generalmente súbita) y **corta duración** (usualmente inferior a unos 20-30 minutos). Los pacientes pueden presentar **varios episodios a lo largo del día, 3 o 4** como media, cuyas características pueden modificarse (figura 2). Es un problema frecuente en los pacientes con cáncer, con una prevalencia que fluctúa en torno al 23 y 90%, siendo más frecuente en estadios más avanzados de la enfermedad. Se asocia a una morbilidad significativa, interfiere de forma importante en las actividades diarias y deteriora la calidad de vida y la capacidad funcional de los pacientes.

Figura 2. Representación del DIO.



Adaptada de Cánovas L, et al. Rev Soc Esp Dolor. 2012; 19(6): 318-24⁸.

En ocasiones, se utiliza el término de forma inadecuada al referirse a cualquier episodio de dolor que aparece en pacientes con dolor crónico, e incluso para episodios dolorosos en pacientes que no lo padecen. Situaciones clínicas que no se consideran episodios de DIO son los episodios de dolor sin dolor basal (dolor transitorio), aquellos que aparecen durante la titulación de un opiáceo y los episodios de dolor basal inadecuadamente controlado.

CLASIFICACIÓN Y ETIOLOGÍA DEL DIO

El DIO puede aparecer sin relación con un desencadenante previo (**espontáneo**, en torno al 28-45%, y cuyo manejo es más complicado puesto que no se puede predecir su aparición), o desencadenado por un factor precipitante (DIO **incidental**, 52%). Éste último puede ser **volitivo** (en relación con un acto voluntario, como puede ser un movimiento), **involuntario**, o **procedimental** (secundario a algún procedimiento sanitario).

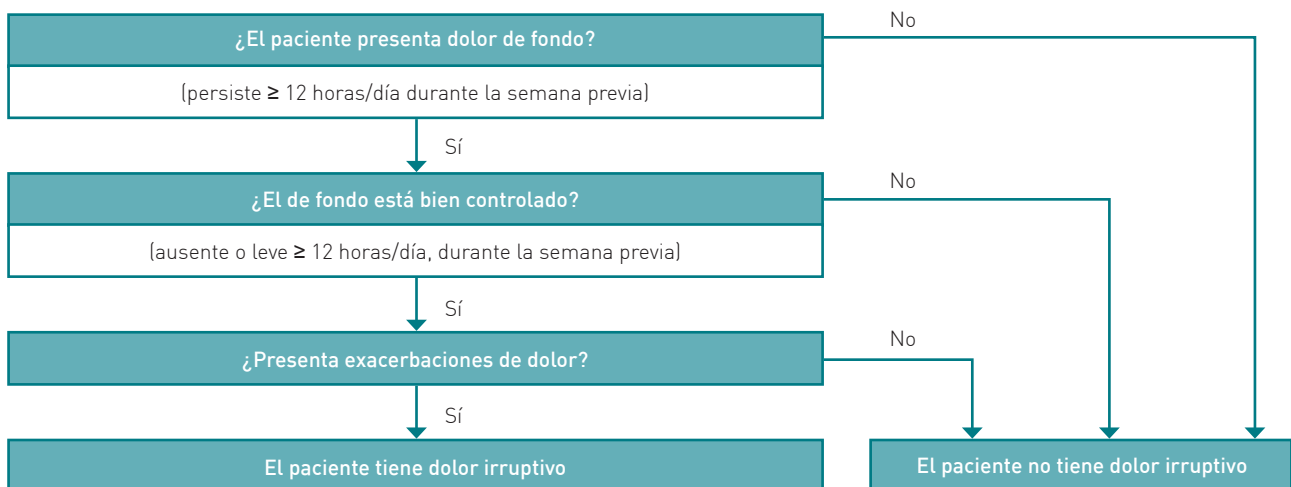
A su vez, el DIO puede ser causado por el propio tumor (70 %), por pruebas diagnósticas y/o tratamientos antineoplásicos (22 %), o por procesos simultáneos al cáncer (8 %) (herpes zóster, colecistitis aguda...).

La fisiopatología del DIO comprende etiología mixta (nociceptivo y neuropático) en el 52% de los casos; seguido de dolor nociceptivo (28%) y neuropático (10%). Normalmente el DIO va a ser del mismo tipo que el basal, pero en ocasiones puede ser diferente.

DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN DEL DIO

Para establecer un adecuado diagnóstico diferencial, contamos con un algoritmo diagnóstico (figura 3) basado en 3 sencillas preguntas acerca del dolor basal, su control y la presencia o no de exacerbaciones.

Figura 3. Algoritmo diagnóstico modificado de Davies⁹.



En la **anamnesis** del DIO, la evaluación inicial del dolor debería incluir la siguiente información:

- **Historia clínica:** conocimiento de la enfermedad de base, comorbilidades, situación funcional, expectativa de vida, etc. Es importante investigar los antecedentes de trastornos psicológicos o consumo de drogas, incluyendo el riesgo de adicción a opiáceos.
- **Exploración física** con especial atención a la evaluación neurológica.
- **Características del dolor:** localización e irradiación, intensidad (tanto basal como en las exacerbaciones), cualidad (opresivo, punzante, urente, cólico, etc), factores precipitantes o aliviadores, patrón temporal (momento de inicio del dolor, duración, número de crisis diarias, tiempo que tarda en alcanzar la máxima intensidad), signos y síntomas asociados, respuesta al tratamiento analgésico previo y al actual, impacto en el sueño, actividad cotidiana y estado de ánimo.

Existen **cuestionarios** utilizados en la práctica clínica que incluyen distintos ítems para una correcta evaluación del dolor: el cuestionario Alberta Breakthrough Pain Assessment Tool (ABPAT)^{10,11}, del que se han presentado versiones simplificadas (tabla 2) y el Breakthrough Pain Assessment Tool (BAT)¹², que asocia escalas visuales (tabla 3).

Tabla 2: Versión simplificada del ABPAT¹¹.

1. ¿Cuál ha sido la intensidad más frecuente de su dolor basal en los últimos días?
2. ¿Qué tratamientos está tomando de forma habitual para su dolor basal?
3. ¿Qué dosis toma y con cuánta frecuencia?
4. ¿Le controla este tratamiento su dolor basal la mayor parte del tiempo?
5. ¿Ha tenido episodios de incrementos repentinos de dolor en ese tiempo?
6. ¿Qué intensidad de dolor ha tenido en esos picos?
7. ¿Cuántos episodios ha tenido en ese tiempo por día y por semana?
8. ¿Cuánto tarda en tener la máxima intensidad de esos picos?
9. ¿Cuánto le dura?
10. ¿Cuál es la máxima intensidad de dolor durante esos episodios?
11. ¿Es el mismo dolor que el basal o es diferente?
12. ¿Se producen de forma espontánea o ha identificado algún desencadenante?
13. ¿Le suceden regularmente antes de tomar su medicina de dolor habitual en el horario pautado por su médico?
14. ¿Qué impacto tiene en su vida diaria?
15. ¿Evita algunas actividades por estos episodios?
16. ¿Qué disminuye el dolor en estos episodios?
17. ¿Qué tratamiento se ha prescrito para estos episodios y por cuánto tiempo?
18. ¿Qué medicinas le han prescrito y a qué dosis?
19. ¿Le son eficaces?

Adaptado: Working Group Nientemale DEI, Vellucci R, et al. *Drugs* 2016;76(3):313-30¹²

Tabla 3: Cuestionario BAT¹².

1. ¿Dónde se localiza su dolor irruptivo? Por favor, indíquelo en la imagen con una cruz (X)											
2. ¿Con qué frecuencia tiene dolor irruptivo? Por favor, marque la respuesta											
Menos de una vez al día		1-2 veces al día			3-4 veces al día			Más de 4 al día			
3. ¿Hay algo que provoca o desencadena su dolor irruptivo? Si es así, por favor anótelo debajo											
4. ¿Hay algo que alivie su dolor irruptivo? (analgésicos u otros) Si es así, por favor anótelo debajo											
5. ¿Cuál es la duración de un episodio típico de dolor irruptivo?											
< 5 min		5-10 min		10-30 min		30-60 min		>60 min			
6. ¿Cuál es la intensidad del peor episodio de su dolor irruptivo? Por favor, marque un número											
0 Nada		1	2	3	4	5	6	7	8	9 10 Mucho	
7. ¿Cuál es la intensidad de un episodio típico de dolor irruptivo? Por favor, marque un número											
0 Nada		1	2	3	4	5	6	7	8	9 10 Mucho	
8. ¿Cuánto le angustia su dolor irruptivo? Por favor, marque un número											
0 Nada		1	2	3	4	5	6	7	8	9 10 Mucho	
9. ¿Hasta qué punto le impide su dolor irruptivo llevar una vida normal? Por favor, marque un número											
0 Nada		1	2	3	4	5	6	7	8	9 10 Mucho	
10. ¿Qué analgésicos toma usted para su dolor irruptivo (si toma alguno)? Por favor, anote debajo el tipo y dosis de los analgésico											
11. ¿Cómo de efectivo es el medicamento que toma habitualmente para su dolor irruptivo? Por favor, marque un número											
0 Nada		1	2	3	4	5	6	7	8	9 10 Mucho	
12. ¿Cuánto tiempo transcurre desde que toma el analgésico hasta que éste es significativamente efectivo? Por favor, marque un número											
0 Nada		1	2	3	4	5	6	7	8	9 10 Mucho	
13. ¿El analgésico que toma para su dolor irruptivo le produce algún efecto secundario? Si es así, por favor anote debajo el tipo de efecto secundario											
14. ¿Hasta qué punto le incomodan los efectos secundarios de los analgésicos para su dolor irruptivo? Por favor, marque un número											
0 Nada		1	2	3	4	5	6	7	8	9 10 Mucho	

Modificado de: Webber, K et al. J Pain Symptom Manage 2014 Oct;48(4):619-31¹²

TRATAMIENTO DEL DIO

El tratamiento global implica el tratamiento de la condición subyacente, modificación del tratamiento de base, realización de intervenciones no farmacológicas (radioterapia, cirugía, técnicas de analgesia invasivas...) y utilización de medicación de rescate adecuada. Ésta consiste en la administración de dosis suplementarias de opioides en adición al tratamiento pautado de base, que se utiliza a demanda y de forma no protocolizada, aunque siempre con una frecuencia máxima predeterminada. Tradicionalmente, se han utilizado las formas orales de liberación inmediata de morfina y de otros opioides. Sin embargo, actualmente se recomienda el uso de **opioides de acción rápida (fentanilo transmucoso)**, pues su perfil farmacológico se adapta de más al inicio rápido y corta duración que caracterizan al dolor irruptivo^{9,11,13}.

CARACTERÍSTICA Y FARMACOCINÉTICA DEL FENTANILO

Es un agonista puro de los receptores μ de gran potencia (50-100 veces superior a la morfina). Dependiendo de la presentación, el efecto analgésico comienza en 5-15 minutos, con una T máx. a los 12-60 minutos de la toma de la unidad (tabla 4). Es más liposoluble que la morfina, ésta produce un efecto que se inicia más lentamente, pero es más duradero. Su **biodisponibilidad** (BD) oral es muy baja debido a su elevado metabolismo de primer paso, no obstante, es una molécula muy liposoluble, de gran potencia y bajo peso molecular, lo que ha hecho posible el desarrollo de nuevas vías de administración empleadas en el tratamiento del dolor crónico basal (formulación transdérmica, que permite una administración sostenida) y en el tratamiento del DIO (formulaciones transmucosas).

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y PRESENTACIONES

Vía parenteral

Se adapta a la mayoría de los episodios, pero no siempre está disponible ni es la opción más deseada, especialmente en el paciente ambulatorio o en atención domiciliaria.

Vía transmucosa

Es fácilmente accesible, más permeable que la piel, está más ricamente irrigada y permite a las sustancias lipofílicas evitar el metabolismo de primer paso hepático, permitiendo alcanzar con mayor rapidez la circulación sistémica y minimizando el riesgo de sobredosificación en el caso de que el paciente tenga disfunción hepática. En la tabla 4 se resumen las características de los distintos fentanilos disponibles.

- **Vía transmucosa oral:** la mucosa sublingual constituye el área con mayor permeabilidad, seguida de la mucosa bucal y encías. Dentro de las formas de presentación de esta vía, encontramos: aplicador bucofaríngeo para chupar, comprimidos sublinguales, tableta bucal y film liposoluble bucal.
- **Vía transmucosa intranasal:** el volumen teórico máximo recomendado es de 0,15 ml por fosa nasal, ya que volúmenes mayores facilitarían el paso del fármaco a la faringe y su absorción enteral. La vía nasal es más rápida que la bucal, pero debe ajustarse mejor la dosis. Como inconveniente, el epitelio nasal presenta enzimas proteolíticas que pueden destruir ciertos fármacos y menor temperatura que en la cavidad oral que dificulta la absorción; como ventajas, puede ser administrada tanto por los pacientes como por los cuidadores no profesionales y se evitan algunas de las dificultades de la administración oral en determinadas situaciones: náuseas, vómitos, xerostomía, mucositis... Su forma de presentación es el spray intranasal, un aerosol de partículas de fentanilo de tamaño homogéneo en solución acuosa de pectina y con baja viscosidad. Al entrar en contacto con la mucosa nasal, la formulación se gelifica y regula la absorción del fármaco, limitando al mismo tiempo el goteo nasal y la deglución.

Tabla 4. Características de los distintos fentanilos transmucosos para tratar el DIO.

	ACTIQ®	EFFENTORA®	ABSTRAL®	AVARIC®	PECFENT®	INSTANYL®	BREAKYL®
Aplicación	Aplicador transmucoso oral	Comprimido yugal/ sublingual	Tableta sublingual	Comprimido sublingual	Espray intranasal pectina	Espray intranasal acuoso	Película bucal
Tiempo de aplicación (min)	15	15-25	Disolución rápida	Disolución rápida	Inmediato	Inmediato	15-30
Inicio de analgesia (min)	15	15	10-15	6	5-10	5-10	15
Biodispo-nibilidad	50 %	65 %	70 %	70 %	70-90 %	70-90 %	71 %
Tiempo máximo (min)	20-40	48	22,5-240	60	20	12-15	60
Necesidad de saliva	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí
Autorregulable	Sí	No	No	No	No	No	No

Adaptada de Ballester Navarro I, et al. Med Paliat 2015;22(supl. 1):15-9. ¹⁴

No existe evidencia sobre cuál de ellos es más eficaz puesto que no disponemos de comparaciones head to head, la elección dependerá de otra serie de factores que resultarán de la valoración multidimensional de cada paciente: sus características, así como la facilidad y capacidad de aplicación del fármaco.

- Pacientes con hábito adictivo: no se recomienda su empleo por el riesgo incrementado de abuso para los opioides de acción tan rápida. En el caso de emplearlos, hacerlo siempre asegurando la presencia de un cuidador responsable que supervise su necesidad.
- La existencia de náuseas, vómitos o mucositis oral severa desaconsejaría el uso de los orales.
- La existencia de sonda nasogástrica dificultaría la titulación con los nasales.
- Se debe tener en cuenta la situación cognitiva y la existencia de un cuidador principal que asegure la comprensión en la titulación y manejo posterior del fármaco (apertura, conservación, preparación, administración).

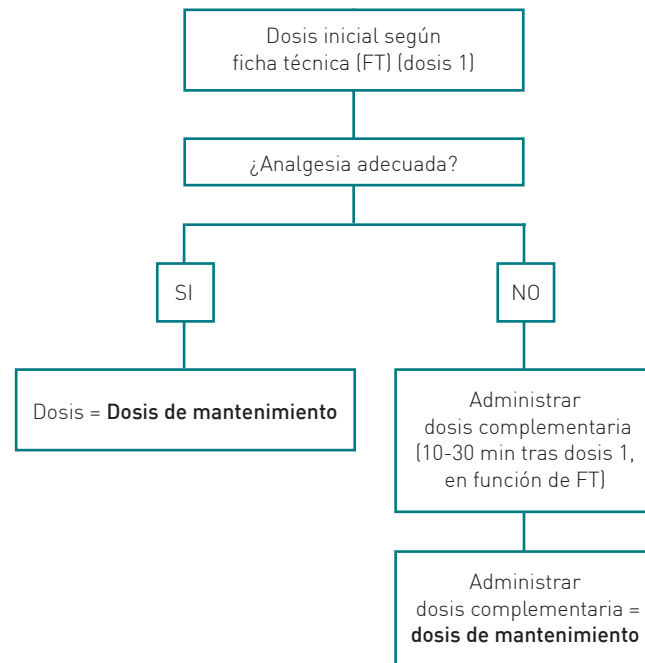
PROCESO DE TITULACIÓN

No hay consenso en el criterio de **dosis eficaz** porque los distintos estudios no son uniformes en cuanto a la definición empleada; siendo prácticos, podría considerarse eficaz aquella que controla adecuadamente 2-3 episodios consecutivos de DIO.

No existe una clara relación entre la dosis eficaz del fentanilo transmucoso y la dosis del opioide basal, por lo que debemos iniciar el proceso por la dosis más baja e ir titulando. En la tabla 4 se han presentado las diversas formas farmacéuticas de fentanilo disponibles en nuestro país, éstos presentan diferencias farmacocinéticas que conllevan distintas biodisponibilidades por lo que no son intercambiables, de manera que si queremos cambiar de producto debemos "retitular" empezando por la dosis más baja del nuevo producto.

Durante la titulación recurrimos al uso de dosis complementarias de **redosificación**. Es decir, si es necesario, administramos una segunda dosis del producto con un intervalo que varía entre unos y otros entre 10 y 30 minutos. Gracias a ello, la suma de la dosis inicial más la complementaria establece la nueva dosis de inicio para el siguiente episodio de DIO (figura 4).

Figura 4. Proceso de titulación de un fármaco para el DIO.



Adaptado de Jara C, et al. Clin Transl Oncol [2018] 20:97–1077.

* La dosis de mantenimiento queda establecida como dosis de inicio para el paciente para tratar los siguientes episodios.

RESUMEN

La **titulación de opioides** es el periodo de incremento de dosis de opiáceo hasta conseguir un balance adecuado entre la analgesia deseada y los efectos secundarios.

- La dosis de inicio es de 30 mg de morfina oral o equivalente en pacientes que no hayan recibido opioides, 60 mg en aquellos que recibieran opioides débiles. En pacientes que recibían opioides mayores, se recomienda un aumento entre el 33 y 50% de la dosis previa cada 24 horas
- Se pueden utilizar tanto opioides de liberación prolongada como opioides de duración intermedia, asociando siempre una dosis de rescate entre el 10 y 15% de la dosis de mantenimiento.
- Importante reevaluar el control analgésico y la aparición de toxicidad.

La **rotación de opioides** es la sustitución de un opioide por otro, o un cambio en la vía de administración de un mismo opioide para mejorar el resultado analgésico o evitar efectos adversos indeseados.

- Para establecer la dosis de mantenimiento se deben emplear tablas de equianalgesia y disminuir un 25-30%. Esta reducción será menor en pacientes con dolor intenso. Se debe prescribir siempre una dosis de rescate (entre un 10 y un 15% de la dosis basal).

El **dolor irruptivo** oncológico (DIO) es una exacerbación transitoria del dolor que aparece sobre la base de un dolor persistente estable, que se caracteriza por su elevada intensidad, rapidez de instauración y corta.

- Para un correcto diagnóstico del DIO se puede utilizar el algoritmo de Davies.
- Los opioides más adecuados para el tratamiento del DIO son los opioides de liberación inmediata: el fentanilo transmucoso. Existen distintas presentaciones, tanto orales como intranasales, que seleccionaremos en función de las características del paciente y cuyas dosis iniciales se establecen

BIBLIOGRAFÍA

1. Mercadante, S. Opioid titration in cancer pain: A critical review. *European Journal of Pain* 11 (2007) 823–30.
2. Klepstad P, Kaasa S, Borchgrevink PC. Starting step III opioids for moderate to severe pain in cancer patients: dose titration: a systematic review. *Palliat Med* 2011; 25: 424–30.
3. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennet M, Brunelli C, Cherny N et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012; 13: e58–e68.
4. Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 29 (Supplement 4): iv166–iv191, 2018.
5. González-Barboteo J, Trelis-Navarro J, Tuca-Rodríguez A, Gómez-Batiste X. Rotación de opioides: una alternativa en el tratamiento del dolor refractario en pacientes con cáncer. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(13):617–22
6. Mercadante S, Bruera E. Opioid switching in cancer pain: from the beginning to nowadays. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 99: 241–48.
7. Jara C, Del Barco S, Gravalos C, Hoyos S, Hernandez B, Muñoz M et al. SEOM clinical guideline for treatment of cancer pain (2017). *Clin Transl Oncol* (2018) 20:97–107.
8. Cánovas-Martínez L, Rodríguez-Rodríguez A, Castro-Bande M, Pérez-Arviza L, López-Soto C, Román-Núñez R. Tratamiento del dolor irruptivo. *Rev Soc Esp Dolor*. 2012; 19(6): 318–24.
9. Davies AN, Elsner F, Filbet MJ, Porta-Sales J, Ripamonti C, Santini D et al. Breakthrough cancer pain (BTcP) management: a review of international and national guidelines. *BMJ Support Palliat Care*. 2018 Sep;8(3):241–49.
10. Sperlinga R, Campagna S, Berruti A, Laciura P, Ginosa I, Paoletti S et al. Alberta Breakthrough Pain Assessment Tool: A validation multicentre study in cancer patients with breakthrough pain. *Eur J Pain*. 2015 Aug;19(7):881–8.
11. Working Group Nientemale DEI, Vellucci R, Fanelli G, Pannuti R, Peruselli C, Adamo S et al. What to Do, and What Not to Do, When Diagnosing and Treating Breakthrough Cancer Pain (BTcP): Expert Opinion. *Drugs*. 2016; 76: 315–30.
12. Webber K, Davies AN, Zeppetella G, Cowie MR. Development and validation of the breakthrough pain assessment tool (BAT) in cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. 2014 Oct;48(4):619–31.
13. Mercadante S, Marchetti P, Cuomo A, Mammucari M, Caraceni A. Breakthrough pain and its treatment: critical review and recommendations of IOPS (Italian Oncologic Pain Survey) expert group. *Support Care Cancer* 2016;24:961–8.
14. Ballester-Navarro I, García-Adrián S. Tratamiento del dolor irruptivo. *Med Paliat* 2015;22(supl. 1):15–9.

TECNICAS INVASIVAS Y NEUROMODULADORAS EN EL CONTROL DEL DOLOR

César Margarit Ferri.

Unidad del Dolor. Hospital General de Alicante.

Concepción Pérez Hernández.

Unidad del Dolor. Hospital La Princesa de Madrid.

Noelia Sánchez Martínez.

Unidad del Dolor. Hospital La Princesa de Madrid.

¿Qué son las técnicas intervencionistas en dolor oncológico?

Son técnicas invasivas que engloban bloqueos nerviosos, procedimientos neuromoduladores, técnicas de infusión espinal de fármacos o técnicas de cementación ósea utilizadas en los pacientes con dolor producido por un proceso oncológico en cualquiera de sus estadios, independiente de si el dolor es primario por el tumor o secundario. Estas técnicas deben de ser consideradas no como un intervencionismo aislado sino como una estrategia terapéutica conjunta multidisciplinar y multimodal. Las técnicas deben plantearse de un modo realista, considerando beneficios y riesgos, maximizando la seguridad del paciente y como objetivo mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Beneficios de las técnicas intervencionistas.

Las técnicas intervencionistas o cuarto escalón de la escalera terapéutica de la OMS tienen su indicación no sólo en los pacientes paliativos en la fase final de la vida sino también en aquellos con dolor progresivo y con pronóstico de supervivencia mayor en los que el dolor no responda al tratamiento pautado o existan efectos secundarios importantes. Se debería considerar su uso no como último recurso sino en cualquier de los escalones analgésicos previos y en estadios precoces (a valorar incluso antes de opioides).^{II} Con las técnicas intervencionistas se espera un mejor control analgésico ^{III} o una mejor calidad analgésica, con disminución de la dosis de opioides u otros analgésicos adyuvantes y posiblemente disminución de efectos secundarios. Pueden disminuir costes y hospitalizaciones. Algunas técnicas como el bloqueo plexo celíaco y la infusión espinal tienen un grado de evidencia elevada (II B).^{IV}

Indicaciones y contraindicaciones de la técnicas intervencionistas.

Cómo cualquier procedimiento médico implica valorar indicaciones, contraindicaciones médicas(sépticas o coagulopatias) o del estado general del paciente (imposibilidad de adoptar posiciones ej. Decúbito prono) que impidan el procedimiento. Algunas técnicas pueden precisar de test previos para evaluar la indicación o no de la técnica (infusión espinal). No se debe comprometer la situación clínica del paciente y se deben seguir los protocolos de: a) información al paciente, b) historia clínica, c) obtención del consentimiento informado, d) preparación del paciente (valoración de posible discontinuidad o aplazamiento de tratamiento quimioterápico, profilaxis antibiótica, previsión de hospitalización, ajuste de medicación previa a los bloqueos) y e) seguimiento post-bloqueo de los pacientes (reducción de dosis de opioides y coadyuvantes, manejo de complicaciones, valoración de reiniciar terapia anti-tumoral, profilaxis de efectos adversos).

INDICACIONES
DOLOR NO CONTROLADO NI CONTROLABLE
DOLOR ONCOLÓGICO DIFÍCIL
EFFECTOS ADVERSOS SEVEROS POR FÁRMACOS ANALGÉSICOS
FALLO DE TRATAMIENTOS CONSERVADORES
IMPOSIBILIDAD DE LA VIA ORAL

CONTRAINDICACIONES v
ESTADO FÍSICO QUE PERMITA LA REALIZACIÓN DE LA TÉCNICA
AUSENCIA DE COAGULOPATIA O ESTADO SÉPTICO SEVERO
EN ALGUNAS TÉCNICAS, NO INFILTRACIÓN TUMORAL DEL SACO TECAL

<p>NOTA PARA RECORDAR Pensar en intervencionismo si: DOLOR NEUROPATICO METÁSTASIS ÓSEAS TUMORES ABDOMINALES</p>

Tipos de técnicas invasivas y neuromoduladoras en dolor oncológico.

1. Los **bloqueos neurolíticos** consisten en la destrucción permanente de determinadas estructuras nerviosas (generalmente del sistema nervioso simpático o parasimpático). Se utilizan dos tipos de sustancias: alcohol étílico o fenol a distintas concentraciones. Cuando se elige realizar un procedimiento neurolítico es importante el poder valorar radiológicamente que la estructura nerviosa es accesible, que se puede identificar con pruebas de imagen (ecografía, tac o radioscopia). También se precisa de una valoración de los posibles efectos colaterales de la neurolisis que puedan presentar a posteriori. Suelen ser procedimientos únicos, y hay publicaciones que abogan por la precocidad de la realización (mejores ECOG) para obtener mejores resultados. Se han descrito en la neurolisis del plexo celíaco repetición de procedimientos neurolíticos. Previa a la neurolisis se administra una dosis de anestésico local en la zona para evitar el dolor por los esclerosantes.

- a.- **Neurolisis ganglio estrellado:** el ganglio estrellado es el más caudal de los tres ganglios del sistema simpático cervical, localizado en la cara anterolateral de C7. En él confluye la información simpática de cara, cuello, parte superior del torax y extremidad superior homolateral. Su bloqueo anestésico puede ser terapéutico o considerarse test para una posterior lesión por radiofrecuencia o neurolisis. Se realiza en decúbito supino con abordaje a nivel de C6 y C7 por vía anterior, teniendo como diana las apofisis transversas . Útil cuando existe un componente vegetativo acompañando al dolor. Como efecto secundario puede producir un síndrome de Horner y precisa de ser conocido por el paciente.
- b.- **Neurolisis del plexo celíaco:** se puede realizar tanto en decúbito supino como prono; con radioscopia o TAC o guiado por ecografía. También en algunos pacientes se realiza por ecoendoscopia. Técnicamente consiste en esclerosar el ganglio celiaco que recibe las aferencias de los nervios espláncnicos mayor, menor y mínimo. Es un procedimiento que puede producir como efecto secundario diarrea por predominio parasimpático, hipotensión ortostática, derrame pleural químico izquierdo y a veces dolor abdominal transitorio. Se han descrito múltiples vías de acceso: retrocrurales, paravertebral, anteriores, etc, cada una se adapta mejor a un tipo de paciente. Durante la realización de estos procedimientos en algunos abordajes es necesario atravesar el lóbulo izquierdo hepático o el estómago, por lo que los pacientes deben tener una normocoagulación. Las complicaciones más infrecuentes son: aortitis, isquemia medular por migración de la sustancia esclerosante y shock cardiovascular. Tras el procedimiento el paciente queda ingresado en el hospital durante las primeras veinticuatro horas y posteriormente son dados de alta.
- c.- **Neurolisis del plexo hipogástrico:** consiste en dejar la solución esclerosante en el plexo hipogástrico superior que se encuentra en el promontorio por delante de los cuerpos vertebrales L5 y S1. Se puede acceder por vía anterior transperitoneal o por vía posterior a través del disco intervertebral L5-S1. Una de sus indicaciones son los tumores ginecológicos, debemos asegurarnos de que no existe contraindicación infecciosa para su realización (fístulas entero-vaginales, entero-vesicales con extensión cutánea).
- d.- **Neurolisis del ganglio impar o de Walter:** se puede realizar en decúbito lateral o supino. Se introduce una aguja a nivel del pliegue interglúteo pasando a través del disco intervertebral sacrococcígeo y mediante contraste se localiza el espacio retrorectal o presacro. Es importante que los pacientes tengan una preparación con enema previo. Una vez visualizado se administra el anestésico local y el fenol/ alcohol. Tiene una tasa baja de complicaciones.
- e.- **Bloqueos neurolíticos intercostales:** mediante técnica combinada de ecografía y radioscopia en decúbito prono se localiza el espacio intercostal (vena, arteria y nervio) y se administra la solución esclerosante por cada nivel doloroso en la porción media posterior de la costilla. Los riesgos habituales son neumotórax e irritación nerviosa transitoria y los más raros la difusión a espacio epidural.

- f.- Bloqueo neurolítico subaracnoideo:** se realiza mediante una punción lumbar baja con el paciente en sedestación. Se administra una solución esclerosante de fenol glicerado hiperbaro que produce una destrucción nerviosa de las fibras del cono medular. Puede producir paraplejia y alteración esfinteriana. Se reserva para aquellos casos de dolor severo incoercible por invasión del plexo lumbo-sacro que tengan ya alteraciones esfinterianas y que acepten la posible paresia de miembros inferiores.
- g.- Simpatectomía química torácica:** la cadena simpática torácica se sitúa a ambos lados de la columna vertebral en las inmediaciones del extremo lateral de la cabeza costal, inmediatamente posterior a la pleura parietal. Se realiza a nivel de T2-3. Su complicación más frecuente es el neumotórax con una incidencia estimada menor del 3 %.
- h.- Simpatectomía química lumbar:** a nivel lumbar la cadena simpática discurre en la parte anteroexterna de L1 a L5 por delante de la vaina del psoas. Es una cadena amplia y se procederá a lesionar según la distribución de dolor que presente: L2 si es lumbar, L3 si es lumbar y parte proximal de miembros inferiores, y L4 si la sintomatología se presenta en la parte distal de miembros inferiores y pies. Una de las complicaciones que puede aparecer es la neuritis del nervio genitofemoral y el dolor lumbar transitorio por irritación del agente neurolítico.

2. Los **bloqueos de plexos/nervios realizados con anestésicos locales** producen una interrupción temporal de la transmisión nerviosa en los territorios que inervan. Pueden servir tanto como tratamiento de determinados dolores neuropáticos (post-toracotomía, post-mastectomía, etc) como tener un valor pronóstico de eficacia ante un bloqueo neurolítico definitivo. Se usan anestésicos locales de distintas duraciones y en algunos casos se añaden corticoides (depot o de acción inmediata). Pueden tener una eficacia temporal o por ende resolver el problema de dolor neuropático. Pueden ser bloqueos únicos o en cambio mediante catéter mantener una perfusión continua de anestésicos locales. También aunque no son propiamente bloqueos de plexos, se pueden realizar bloqueos como el PEC que consiste en la instilación de anestésico local entre las fascias musculares de los músculos pectorales en los síndromes de dolor post-mastectomía.

3. La **radiofrecuencia nerviosa** consiste en hacer pasar una corriente electromagnética mediante un generador alrededor de la parte activa de una aguja que se posiciona al lado de la estructura que se pretende tratar. Existen dos formas de radiofrecuencia: convencional a 80 grados (que produce lesión reversible de los nervios) y pulsada a 42º que actúa como neuromoduladora de la transmisión. En la práctica clínica del dolor oncológico se utiliza fundamentalmente en dos indicaciones: radiofrecuencia de los nervios espláncnicos previo a su unión al plexo celíaco (tumores de tercio superior de abdomen, donde el bloqueo neurolítico de plexo celíaco no se puede realizar o no ha funcionado) y en los nervios intercostales en patología dolorosa de la pared torácica.

- a.- Radiofrecuencia de los nervios espláncnicos:** se abordan los nervios espláncnicos en la porción lateral de los cuerpos vertebrales de T11 y T12 por vía posterior a nivel retrocrustral mediante radioscopia o TAC. El paciente permanece en decúbito prono. Los riesgos de la técnica son fundamentalmente la posibilidad de neumotórax.

4. La analgesia intraaxial puede ser administrada mediante sistemas externos o implantables. Se utilizan dos vías de administración: epidural (cuando la supervivencia estimada es muy corta) o intratecal. A nivel intratecal se pueden implantar bombas intratecales programables a nivel subcutáneo abdominal conectadas con un catéter intratecal lumbar con tunelización subcutánea. Si el paciente tiene un pronóstico de vida < 3 meses se puede utilizar un Port-a-cath subcutáneo conectado a un catéter intratecal. Estos sistemas permiten la utilización de infusión continua de medicación: morfina, ziconotide, anestésicos locales, clonidina, fentanilo y otros, solos o en combinación según los protocolos de consenso. Pueden mejorar la calidad analgésica tanto en eficacia como en tolerabilidad y se recomienda la valoración precoz de los pacientes potencialmente candidatos. Las recargas se realizan con la punción del reservorio. Para su implante precisa de condiciones sépticas y de coagulación adecuadas. Es importante la comunicación con los oncólogos para establecer el momento óptimo del implante y si procede o no la suspensión o aplazamiento del tratamiento antineoplásico. Puede precisar sedación o anestesia general y es necesario hospitalización corta. Existen dos tipos de bombas implantables:

- A.- Bombas de gas:** actúan aplicando una presión continua a un depósito de fármaco contenido en un sistema de fuelles, que ofrece un flujo continuo sin la opción de bolos. Si un paciente necesitase un bolo estos dispositivos tienen un portal que permite pinchándose aplicar un bolo directo al paciente pero no se usan habitualmente (además es doloroso y aumenta el riesgo de punción fuera de sitio, etc. y no puede ser aplicado por el paciente). Estas bombas tienen depósitos que varían en el tamaño desde 15 a 60 ml según el flujo que liberen (que varían desde aproximadamente 0,2 a 2 ml/día deberán de ser rellenadas siempre en un tiempo determinado. Lo que nosotros variamos si necesitamos más dosis de fármaco es la concentración no el flujo (que es fijo). Ejemplo si la bomba es de 20 ml y libera a un flujo de 0,5 ml/día deberá ser rellenada en 40 días. Siempre deben rellenarse unos días antes para evitar variaciones de flujo que pueden ocurrir al final del vaciado. Se rellena de forma ambulatoria.

B.- Las **bombas electrónicas** utilizan (la mayoría) tecnología de marcapasos para generar la posibilidad de programaciones (horas y flujos, bolos, etc.). Ofrecen tanto una programación continua o simple como una compleja. Esto permite ajustarse como un guante a las necesidades del paciente y si por ejemplo, un paciente necesita más dosis por el día hasta las 22h y luego con el reposo sus requerimientos analgésicos bajan se puede adaptar las dosis, permite dar bolos o programarlos para dolor irruptivo La programación de la bomba es modificable sin tener que cambiar el depósito (menos riesgo de contaminación) y su relleno es variable dependiendo del flujo que nosotros programemos (podemos aumentar y disminuir flujos y concentraciones). Existen diferentes tamaños de depósito pero la más habitual es la de 18 ml, en estas el tiempo de recarga variará en función de la velocidad de infusión (por ejemplo, con un flujo de 0,25 ml por día, la bomba tendría que ser rellenado cada 2 meses.

Aunque no hay reglas para dictar el momento de elegir la epidural frente a la vía intratecal o viceversa, es importante ser conscientes de las ventajas y desventajas de cada uno de estos tipos de infusión antes de tomar una decisión. Existen factores críticos como son la esperanza de vida y la necesidad de apoyo médico para el mantenimiento. También es vital educar a los miembros de la familia que participan en el cuidado de los pacientes que reciben fármacos en infusión neuroaxial. Las contraindicaciones para realizar una analgesia intra-axial son las mismas que para una analgesia regional. Se requiere siempre una cuidadosa valoración de los riesgos/beneficios y tener un plan de manejo de estos pacientes. El riesgo de compresión de la médula espinal es mayor en presencia de metástasis espinales, ya sea debido a una lesión en el tejido friable metastásico o a la formación de un hematoma espinal durante la inserción de un catéter. Por otra parte, las metástasis vertebrales pueden causar obstrucción del flujo del LCR, y por lo tanto, se recomienda que los catéteres neuroaxiales se coloquen cranealmente a la metástasis conocida o sospechada epidural o espinal

Tabla: Algoritmo de fármacos uso intratecal Consenso Polianalgnesia Intratecal (algunos fármacos no están comercializados en España)

PRIMERA LINEA	MORFINA	HIDROMORFONA	ZICONOTIDE
SEGUNDA LINEA	FENTANILO	MORFINA O HIDROMORFONA + ZICONOTIDE	MORFINA O HIDROMORFONA + BUPIVACAINA /CLONIDINA
TERCERA LINEA	CLONIDINA	MOR/HIDROMOR/FENTANILO + BUPIVACAINA Y/O CLONIDINA + ZICONOTIDE	SUFENTANILO SUFENTANILO + BUPI Y/O CLONIDINA + ZICONOTIDE
CUARTA LINEA	ROPIVACAINA	BUPRENORFINA	MIDAZOLAM/ MEPERIDINA/ KETOROLACO
QUINTA LINEA	EXPERIMENTALES		

5. Técnicas de cementación vertebral: ante metástasis óseas vertebrales que sean dolorosas está indicado la valoración de poder estabilizar la fractura con material de cementación a través de técnicas de punción percutánea. Se realiza en decúbito prono y bajo sedoanalgesia. Para indicar la técnica se precisa que el muro posterior esté íntegro, y que exista edema en las técnicas de imagen de resonancia magnética nuclear.

Existen distintas modalidades:

a.- Vertebroplastia:

La vertebroplastia percutánea (VP) es una técnica poco invasiva que se emplea para reforzar los cuerpos vertebrales patológicos. Está indicada en los hemangiomas sintomáticos, fracturas vertebrales por osteoporosis y afectación vertebral por metástasis o mieloma múltiple con destrucción ósea y riesgo de compromiso medular y/o radicular. La eficacia de la VP se basa en su efecto antiálgico además de prevenir fracturas vertebrales y, en caso de que ya existiera una fractura vertebral, la VP evita su progresión.

La técnica consiste en la inyección del cemento metil-metacrilato (M-M) dentro de la vértebra patológica, en estado semilíquido o pastoso para que en un tiempo muy corto se polimerice a un estado sólido, dando un buen soporte al cuerpo vertebral. Al endurecerse dentro del hueso esponjoso de la vértebra patológica, el cemento M-M aumenta la resistencia del cuerpo vertebral, lo que previene la progresión de la fractura del mismo y produce un efecto analgésico. Además del efecto mecánico que produce el cemento, también realiza otras dos acciones: la primera es el efecto térmico, debido al proceso de polimerización que libera gran cantidad de calor, destruyendo las células tumorales en caso de infiltración neoplásica. La segunda acción es el efecto citotóxico del M-M sobre las células en contacto directo con el cemento, descrito en investigaciones precedentes. Pueden producirse complicaciones derivadas de la punción: hemorragia, lesión medular,

neumotórax, etc. Las hemorragia es una complicación poco frecuente si no está asociada a trastornos de la coagulación. Las lesiones por la técnica de abordaje también son muy raras. Otra complicación descrita es la fractura costal por la colocación en decúbito prono durante el procedimiento. La complicaciones por la fuga de cemento pueden ser: compresión radicular, compresión medular, fuga a partes blandas y embolismo pulmonar.

b.- Cifoplastia: consiste en intentar recuperar la alturar la altura de la vértebra. Se realiza técnicamente similar a la vertebroplastia pero se introduce un balón de Fogarty que permite al hincharlo dentro del cuerpo vertebral recuperar parcialment la altura perdida para su posterior cementación.

6. Otras técnicas:

a.-.Cordotomía.

La cordotomía (corte del tracto espinotalámico a través de una laminectomía o percutánea) se había utilizado para el tratamiento del dolor en pacientes con neoplasia terminal. Los beneficios son inmediatos y se extienden a ambos componentes dolor nociceptivo y neuropático, pero los efectos no suelen durar más de 2 años. Es preciso realizar una cordotomía bilateral para el dolor de las extremidades dolor abdominal, pélvico o bilateral, y si se hace por encima de la vértebra C5, conlleva un riesgo de depresión respiratoria . Otras complicaciones son la retención urinaria, hemiparesia y la producción de dolor contralateral. Son técnicas neuroquirúrgicas que se deben indicar en casos refractarios y realizar por equipos neuroquirúrgicos con experiencia.

b.- Estimulación medular:

Consiste en la colocación de electrodos de estimulación en el espacio epidural posterior bien sea de forma percutánea con entrada a nivel lumbar o dorsal; o mediante técnica neuroquirúrgica. Las indicaciones son en aquellos pacientes que presentan dolor preferentemente neuropático (post-toracotomía, post-mastectomía, neuropatía tóxica por quimioterapia, etc) en pacientes supervivientes. Estos electrodos se conectan subcutáneamente a un generador (tipo marcapasos) implantado también subcutáneo que genera unos estímulos nerviosos generalmente en la estimulación tónica produce parestesias agradables en la zona dolorosa inhibiendo la sensación álgica. No indicado en pacientes en fase activa de tratamiento oncológico o en fase paliativa, si en supervivientes con dolores crónicos.

Tabla 3 Técnicas intervencionistas (Adaptado de Guía GADO)

TECNICAS INTERVENCIONISTAS v	
BLOQUEOS NEUROLITICOS	GANGLIO ESTRELLADO SIMPATICO TORÁCIDO NERVIOS ESPLÁCNICOS/ PLEXO CELÍACO PLEXO HIPOGÁSTRICO GANGLIO IMPAR NERVIOS INTERCOSTALES NEUROLISIS SUBARACNOIDEA
ANALGESIA INTRAAXIAL	EPIDURAL INTRATECAL
BLOQUEOS PLEXOS/NERVIOS	PLEXO BRAQUIAL PLEXO LUMBAR
OTRAS TÉCNICAS	BLOQUEO PLANO TRANSVERSO DEL ABDOMEN (TAP) ESTIMULACION CORDONES POSTERIORES TECNICAS DE CEMENTACIÓN RADIOFRECUENCIA

Los bloqueos neurolíticos varían según la localización del tumor o de la estructura que produzca dolor. En la siguiente tabla se pueden valorar las distintas técnicas con sus indicaciones principales.

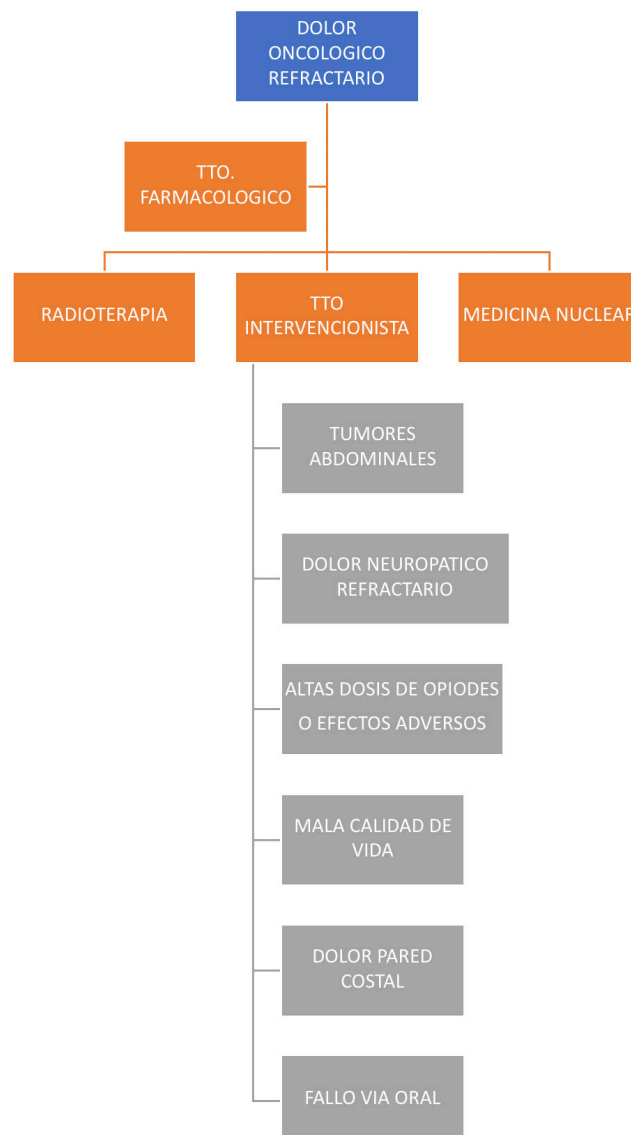
TECNICA	INDICACION
BLOQUEO/ RADIOFRECUENCIA GANGLIO GASSER O RAMAS TRIGEMINALES (no neurolítico)	Carcinomas maxilofaciales: puede ser complejo por alteración anatómica
BLOQUEO/ RADIOFRECUENCIA GANGLIO ESFENOPALATINO	Carcinoma maxilofacial
BLOQUEO GANGLIO ESTRELLADO	Invasión del plexo braquial Tumor de Pancoast Neuritis postirradiación Neuritis post-quimioterapia de miembro superior Isquemia miembro superior.
BLOQUEO PEC 1-2 (Bloqueo músculos pectorales)	Dolor post-mastectomía
BLOQUEO TRANSFORAMINAL (no neurolítico) ó RF ganglio raíz dorsal TORÁCICO	Neuritis post-radioterapia Neuralgia postherpética torácica. Infiltración pared costal
BLOQUEO NEUROLÍTICO / RADIOFRECUENCIA NERVIOS COSTALES	Neuritis post-radioterapia Neuralgia postherpética torácica. Infiltración pared costal
NEUROLISIS PLEXO CELIACO	Tumoración abdominal hemiabdomen superior (páncreas, estómago, esófago distal, colon transversal). Evidencia: 2 A+ Otras indicaciones: bloqueo no neurolítico de plexo celiaco tras embolización arteria hepática. Metanálisis de 24 estudios del Bloqueo neurolítico: No sustituye al tratamiento con opioides, alivio en el 90% ^{IX} , completo en 56 % a los tres meses. Se puede repetir. ECOG I y bajas dosis de opioides factores predictores de buena respuesta a bloqueo neurolítico. Mejoría de la calidad de vida y posiblemente de la supervivencia ^X
BLOQUEO/ RADIOFRECUENCIA NERVIOS ESPLÁCNICOS	Ha valorar cuando técnicamente no se pueda realizar bloqueo plexo celiaco. Evidencia 2 B+ ^{XI} Puede repetirse
BLOQUEO/RADIOFRECUENCIA CADENA SIMPÁTICA LUMBAR	Dolor pélvico oncológico Espasmos vesicales Neuritis postrálica Linfedema neoplasias ginecológicas ^{XII}
BLOQUEO PLEXO HIPOGÁSTRICO	Dolor pélvico oncológico (próstata, recto, cérvix) ^{XIII} Evidencia 2 C
BLOQUEO/RADIOFRECUENCIA DEL GANGLIO IMPAR	Dolor pélvico mantenido por el simpático: vulva, genitales, periné. ^{XIV} Tenesmo post radioterapia Enteritis recto o colon sigmoide Herpes zóster agudo o neuralgia postherpética con afección dermatomas sacros. Vulvodinia
BLOQUEO CAUDAL	Dolor en región lumbar o en miembros inferiores. Temporal efectividad. No neurolítico
BLOQUEO NEUROLITICO SUBARACNOIDEO	Sólo en estadios terminales ^{XV} Dolor en miembro inferiores Dolor en periné Produce disfunción esfinteriana y/o alteración motora
INFUSION INTRATECAL DE FÁRMACOS	Dolor intenso que no mejora con opioides intravenosos/transdérmicos u orales Efectos adversos graves con tratamientos farmacológicos convencionale. Dolor no candidato a técnicas neurolíticas. Dolor politópico Precisa de expectativa de vida superior a 3 meses para implante de bomba intratecal, si es inferior colocar Port-a- cath. EPIDURAL: nivel de evidencia 2 C INTRATECAL: nivel de evidencia 2 B Permite combinación de fármacos y de baricidades. ^{XVI}
VERTEBROPLASTIA/CIFOPLASTIA	Metástasis óseas Muro posterior íntegro y no invasión de canal
ESTIMULACION MEDULAR	No evidencia en pacientes con dolor secundario a cáncer en fase de tratamiento. Si en síndromes de pacientes supervivientes (síndrome post-toracotomía, post-mastectomía, etc)

Se recomienda evaluar adecuadamente para técnicas intervencionistas a los pacientes que presente dolor en múltiples localizaciones, de múltiples fisiopatologías, que sean dolores dinámicos y que tengan un ECOG malo. Estos pacientes pueden que no se beneficien de un tratamiento intervencionista. Por esto sería aconsejable una derivación a las unidades de tratamiento intervencionista del dolor de forma precoz para poder evaluar a los pacientes y realizar terapias dirigidas que mejoren su dolor y su calidad de vida.

Protocolo de derivación para intervencionismo en dolor oncológico

Para facilitar la evaluación de los pacientes se recomienda la existencia de Comites Hospitalarios de Dolor, en caso de no existir, el modelo de interconsulta (interdisciplinar) es válido. Recomendamos la inclusión de un conjunto de datos básicos para establecer una atención eficiente:

- Diagnóstico y estadio.
- ECOG
- Expectativa vital (superior a 3m /6 m?)
- Tratamientos quimioterapicos/inmunoterapia activos
 - Tiempo de suspensión si precisa
 - Próximas aplicaciones



BIBLIOTECA

1. J Scott-Warren, Arun bhaskar, Cancer pain management: part II: interventional techniques, Contin Educ Anaesth Crit Care Pain 2014; 10: 1-5 doi:10.1093/bjaceaccp/mku012
2. Kris C. P Vissers et al, Pain in patients with cancer, Pain Practice Vol 11, Issue 5, 2011, 453-475
3. Chambers WA. Nerve blocks in palliative care. Br J Anaesth 2008; 101: 95–100.
4. M. Fallon¹, R. Giusti², F. Aielli³, P. Hoskin⁴, R. Rolke⁵, M. Sharma⁶ & C. I. Ripamonti⁷, Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines, Annals of Oncology 29 (Supplement 4): iv166–iv191, 2018

RADIOTERAPIA ANTIALGICA

Araceli Moreno Yubero.

Servicio de Oncología Radioterápica. Fundación Instituto Valenciano de Oncología. Unidad de Alcoy.

José Clemente Quiles.

Servicio de Oncología Radioterápica. Fundación Instituto Valenciano de Oncología. Unidad de Alcoy.

El dolor es uno de los síntomas más comunes asociados al cáncer, estimándose que más de un 90% de los pacientes experimentarían alguna forma de dolor durante el curso de su enfermedad. Su control requiere en la mayoría de las ocasiones un abordaje multidisciplinar, en el que la radioterapia (RT) es un tratamiento eficaz y juega un papel fundamental en la paliación de este síntoma.

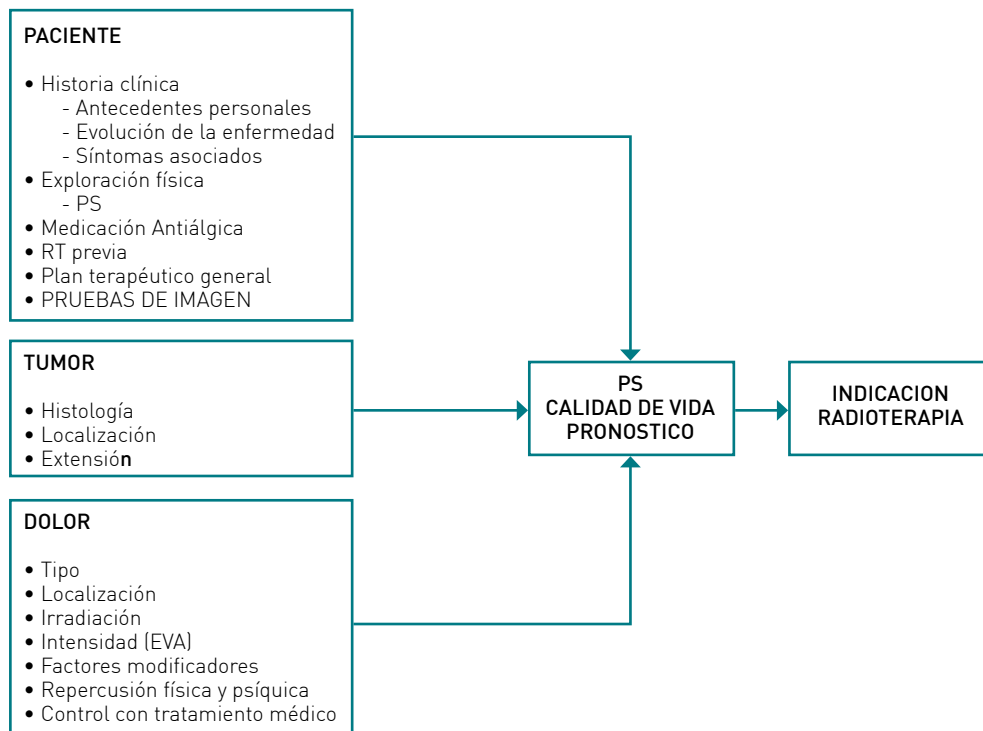
Dentro de la RT paliativa, la intención antiálgica es una de las indicaciones más frecuente en la enfermedad metastásica. Su objetivo es obtener el máximo control del dolor con la mínima morbilidad y la menor alteración en el bienestar del paciente, lo que debe traducirse en una mejoría de su calidad de vida. Por eso debe ser un tratamiento corto, debe valorarse su conveniencia y su coste y deben minimizarse los efectos secundarios. Se estima que la tasa de control del dolor de tumores dolorosos después de RT oscila entre 47-80%¹.

El dolor oncológico se produce por el crecimiento del tumor primario o por metástasis óseas o viscerales. Esto provoca una compresión o infiltración de estructuras nerviosas y/o de mesotelios (pleura, peritoneo, periostio) que se asocian a un componente inflamatorio relacionado con la señal dolorosa. Los factores implicados en la mejoría del dolor que induce la irradiación son varios. Por un lado, está el efecto antiinflamatorio rápido que tienen las radiaciones ionizantes y que los linfocitos constituyen una subpoblación celular muy sensible a la radiación. Esto explicaría la mejoría rápida del dolor que experimentan algunos pacientes. Por otro lado, aunque de manera más lenta, el dolor disminuye cuando se consigue inducir una regresión tumoral que alivia la compresión e infiltración de estructuras nerviosas. Es cierto que en ciertas circunstancias la radioterapia no tendrá beneficio terapéutico, como ocurre cuando hay asociados factores de tipo mecánico que producen una alteración importante de la anatomía como en el caso de las fracturas óseas patológicas².

Establecer la indicación de RT antiálgica es un proceso complejo que requiere hacer una valoración clínica individualizada del paciente, del tumor y de las características del dolor (Figura 1). A pesar del carácter de urgencia que suele tener este tipo de consulta, debe realizarse una anamnesis detallada que incluya tantos los antecedentes personales previos como la evolución de la enfermedad oncológica, una exploración física y una valoración de las técnicas de imagen. Es fundamental conocer el estado general, los síntomas asociados, la repercusión debida tanto al proceso como a los tratamientos recibidos, la medicación analgésica administrada hasta el momento y el plan previsto de tratamiento oncológico durante y después de la radioterapia antiálgica. Desde el punto de vista del tumor, hay que conocer su histología, ya que va a condicionar tanto la historia natural, la estrategia oncológica de conjunto y la respuesta a la radioterapia. La localización tumoral nos habla de las condiciones locales que inducen dolor, del grado de extensión y si el origen es único o múltiple. El dolor debe valorarse de la forma más precisa posible. Es necesario conocer el tipo, la localización, la irradiación, los factores que la modifican, el grado de incapacidad física y psíquica que produce y la dosis y control con el tratamiento médico. Muy importante saber si ha habido radioterapia previa en esa zona o en otra y la respuesta a la misma. Idealmente, debe realizarse una valoración objetiva del dolor mediante la escala de valoración analógica EVA. En líneas generales, debe tenerse en cuenta siempre el performance status (PS) y la calidad de vida del paciente, así como el pronóstico de la enfermedad y si la expectativa de mejora con la radioterapia es igual o superior que la de otras medidas paliativas, sin causar estrés al enfermo.

A partir de los datos obtenidos de la anamnesis, exploración e imágenes, se decide el área a irradiar, determinada por las estructuras anatómicas afectadas por el tumor y causantes de la sintomatología dolorosa. Este volumen blanco debe incluir además un margen de seguridad para englobar la posible enfermedad microscópica adyacente y evitar los errores por la variabilidad del posicionamiento diario del paciente. Un aspecto importante de la preparación del tratamiento radioterápico será encontrar la posición óptima del enfermo que permita el acceso fácil al área a irradiar y a la vez sea confortable. Para la delimitación del volumen blanco se realiza un TC que permite realizar una planificación 3D. En líneas generales, la planificación dosimétrica para realizar una radioterapia antiálgica suele evitar complejidades innecesarias para intentar que se administre de la forma más rápida y cómoda para el paciente, pero aplicando los criterios de calidad de la radioterapia radical en lo que se refiere a homogenización de dosis, energía del haz y valoración de órganos críticos.

Figura 1. Valoración Clínica



Las pautas de irradiación que se consideran equivalentes se recogen en la tabla 1. Las más utilizadas son 5 x 400 cGy y 10 x 300 cGy, ya que pueden aplicarse sin toxicidad aguda importante en cualquier región anatómica dependiendo del volumen de tratamiento y de las características de los tejidos normales incluidos. En volúmenes extensos localizados en pelvis o en abdomen superior se prefieren fraccionamientos prolongados. En pacientes con mínima autonomía personal, compromiso del estado general y en zonas anatómicas pequeñas y con poco riesgo de toxicidad aguda, se prefieren fraccionamientos rápidos.

Tabla 1. Fraccionamientos frecuentes en radioterapia antiálgica

DOSIS/FRACCION (CGY)	Nº DE FRACCIONES
1000	1
800	1-2
650	2
400	5
300	10
200	25

Predecir la respuesta a la RT paliativa antiálgica es difícil. En un reciente estudio observacional prospectivo se analizaron 302 pacientes, 87% con tumores sólidos y 13% hematológicos, que recibieron RT antiálgica tanto con intención paliativa como curativa. La tasa de respuesta al dolor fue del 57% a los tres meses, identificando en el análisis multivariable 3 predictores independientes de la paliación del dolor con RT: los tumores hematológicos, la existencia de componente neuropático y el no tratamiento con opioides previo a la RT³. Comparado con los tumores sólidos, los tumores hematológicos (linfoma y mieloma) son más radiosensibles y responden mejor a la irradiación. En el caso del dolor neuropático, la RT actúa al producir una reducción del tumor con el consiguiente alivio de la presión sobre el nervio. Por último, el no empleo de opioides podría estar relacionado con el tratamiento precoz con RT de los tumores dolorosos.

La mayoría de los estudios sobre la RT antiálgica se han realizado sobre las metástasis óseas por ser el dolor oncológico más frecuente, existiendo datos más limitados sobre su empleo en otras situaciones.

METASTASIS OSEAS

Después del pulmón y el hígado, el hueso es la localización más común en la enfermedad diseminada, siendo más prevalente en cáncer de mama (70-80%), próstata (70-80%) y pulmón (10-50%). Las localizaciones más frecuentes son el fémur proximal, pelvis, vertebras, y el cráneo, siendo más rara la afectación de los huesos distales⁴. El dolor es uno de los síntomas principales asociados a las metástasis óseas, junto con la compresión medular o de las raíces nerviosas, la hipocalcemia o el riesgo de fractura patológica. Los objetivos del tratamiento antiálgico de las metástasis óseas son el alivio del dolor, la preservación de la función y el mantenimiento de la integridad del esqueleto⁵.

Cuando las metástasis son limitadas, la radioterapia externa es de elección ya que produce alivio del dolor en un 60-85% de los pacientes tratados, con desaparición del mismo en 25-54% de los casos^{6,7}. Cuando la afectación es múltiple, la irradiación hemitorporal o el empleo de radiofármacos son una alternativa. En ocasiones (30-40%) puede producir el "efecto flare", un efecto transitorio que consiste en el incremento del dolor durante los primeros de la irradiación para luego disminuir paulatinamente⁸. El tratamiento con Dexametasona puede disminuir la frecuencia de este evento. Por ello se recomienda no abandonar la analgesia o los corticoides durante la RT.

Existe una gran variabilidad en la dosis y fraccionamiento utilizados para la paliación del dolor en las metástasis óseas. Los fraccionamientos más comunes son; 1 x 8 Gy, 5 x 4 Gy (20 Gy) o 10 x 3 Gy (30 Gy). Estos diferentes esquemas de fraccionamiento son isoefectivos, es decir, tiene la misma eficacia sobre el síntoma a tratar con un perfil de toxicidad muy similar. Múltiples estudios randomizados han comparado el empleo de una fracción única frente a múltiples fracciones, demostrando la equivalencia de ambas estrategias en la respuesta al dolor, los efectos agudos y la toxicidad tardía^{9,10}. Estos datos han sido corroborados en un reciente metaanálisis¹¹ encontrando tasas de respuesta global del 61% para la fracción única y del 62% para múltiples, con similares tasas de respuesta completa (23 vs 24% respectivamente). La principal diferencia entre las dos estrategias es la tasa de retratamiento, la cual es mayor cuando se aplica una sola fracción (8% vs 20%, $p < 0.01$). Tampoco se demuestra diferencias significativas en el riesgo de fractura patológica en el sitio del tratamiento o de compresión medular. Las guías de la SEOM y de la ASTRO concluyen que los regímenes de 30 Gy en 10 fracciones (fr), 24 Gy en 6 fr, 20 Gy en 5 fr y 8 Gy en 1 fr son equivalentes en el alivio del dolor de metástasis óseas no complicadas, no debiendo utilizarse regímenes más largos^{6,12}. En líneas generales, se recomiendan fraccionamientos largos para pacientes con una esperanza de vida igual o mayor a 6 meses ya que de esa manera evitamos el retratamiento. La fracción única sería la indicada en pacientes con peor pronóstico, por su comodidad para el paciente y el menor coste-efectividad.

Un aspecto importante a tener en cuenta es que en huesos largos o de carga con riesgo de fractura o ya diagnosticada y en vértebras que condicionan una columna vertebral inestable, debe indicarse la fijación quirúrgica previamente a la radioterapia externa con el fin de disminuir el dolor y facilitar la rehabilitación.

Una situación muy común en las metástasis vertebrales muy dolorosas es la compresión medular. Es una complicación neurológica grave derivada de la compresión por el tumor o sus metástasis de la médula espinal o de sus raíces nerviosas produciendo no solo un intenso dolor, sino déficits neurológicos como las parálisis de extremidades y/o alteraciones de la sensibilidad. Representa una **urgencia oncológica** que deber ser rápidamente diagnosticada y tratada ya que puede tener un impacto muy relevante en la autonomía y calidad de vida del paciente con daños irreversibles. Salvo en casos de inestabilidad de la columna que tiene indicación quirúrgica, la RTE es el tratamiento de elección con control del dolor en 75% de los casos

Varios trabajos han explorado la elección del tratamiento desde el punto de vista de las preferencias del paciente con resultados dispares. Cuando a la hora de tomar la decisión de tratamiento se plantea al paciente número de visitas, coste estimado, probabilidad de repetir el tratamiento y riesgo de fracturas, un 85% optaron por multifraccionamiento, siendo el riesgo de retratamiento el factor que condicionó más la decisión. El 15% que eligió una única fracción lo hizo por su conveniencia en un 84% de los casos y solo un 11% por el coste¹³. Sin embargo, en el estudio canadiense, un 76% eligen una fracción única, alegando como motivo su propia conveniencia¹⁴.

En aquellos pacientes con dolor persistente o recurrente tras RTE puede plantearse la reirradiación. En un metaanálisis de 7 estudios que incluyen 2694 pacientes inicialmente tratados con RTE por metástasis óseas dolorosas, la reirradiación se utilizó en un 20% de los casos, con beneficio en términos de alivio del dolor del 58%¹⁵. Hay pocos datos acerca de la dosis y el fraccionamiento indicados en caso de reirradiación. Chow et al¹⁶ encuentran que una sola fracción (FU) no es inferior a multifracción (FM). Randomizan 850 pacientes con metástasis ósea dolorosa que previamente habían recibido RT a recibir una (8 Gy x 1) o múltiples fracciones (20 Gy en 5 u 8 fracciones dependiendo de la localización y la dosis previa). No encuentran diferencias en tasa de respuesta (28% FU vs 32% FM) pero hay más toxicidad aguda en el grupo de multifracción. No se observan diferencias en fracturas patológicas (5% FU vs 7% FM) o compresión medular espinal (2% FU vs 1% FM) y no hay mielitis. Por tanto, dependiendo del estado funcional del paciente, el tumor y la supervivencia esperada, la reirradiación puede hacerse con una o múltiples fracciones.

La radioterapia esterotáctica corporal o SBRT (Stereotactic body radiotherapy) puede jugar un papel en pacientes seleccionados con metástasis óseas dolorosas. La SBRT es una técnica especial que permite administrar de forma muy precisa dosis altas de radiación al volumen blanco y minimizando la dosis en el tejido circundante. Se ha utilizado principalmente para el tratamiento de metástasis vertebrales, aunque no existen estudios publicados que comparen esta técnica con el tratamiento estándar de RTE. Podría valorarse su indicación en pacientes con muy buen estado general, con tres o menos vértebras afectas, pero no más de dos consecutivas y con enfermedad oligometastásica (menos de 5 metástasis potencialmente tratables). De especial interés sería su utilización en tumores relativamente radiorresistentes, como el cáncer renal, melanoma o sarcomas. En líneas generales, se consigue un control local del 87%¹⁷. Sin embargo, la utilización de SBRT en metástasis vertebrales se ha asociado a un incremento en el riesgo de compresión medular secundario a fractura.

En los casos de metástasis óseas múltiples muy dolorosas existe la posibilidad de administración de irradiación hemicorporal o de Radioterapia metabólica. La irradiación hemicorporal históricamente utilizaba una fracción de 6 Gy para tratamientos de torso y 8 Gy para la mitad inferior del cuerpo. Actualmente ha sido reemplazada por la terapia metabólica. Esta consiste en la administración de un radiofármaco de forma sistémica y este se fija específicamente al hueso. Ejemplos de radiofármacos comúnmente empleados son el estroncio 89, el samario 152 o el radio 223. Suelen emplearse en metástasis predominantemente blásticas, siendo las de origen prostático las más estudiadas. Normalmente estos tratamientos se administran en Medicina Nuclear.

TUMORES LOCALMENTE AVANZADOS

La eficacia de la RT en el control del dolor causado por los tumores localmente avanzados está menos documentado, en gran parte porque presentan otros síntomas asociados que producen malestar en el paciente, lo que hace difícil no solo sentar la indicación de RT antiálgica exclusiva sino también valorar su influencia en la mejoría del síntoma².

Tumores de cabeza y cuello

Los tumores de cabeza y cuello suelen presentar dolor, disfagia u odinofagia, compromiso de la vía aérea, sangrado y masas cervicales cosméticamente molestas. La RT paliativa mejora el dolor en un 50% según estudios prospectivos y la disfagia en un tercio de los pacientes¹⁹.

Tumores torácicos

En los tumores torácicos el síntoma principal es la disnea, pero pueden presentar también tos, dolor torácico, hemoptisis y disfagia. El dolor torácico solo lo presentan el 30% de los pacientes y no suele ser el único síntoma. No se han encontrado diferencias entre los diferentes fraccionamientos, aunque los mejores resultados se han encontrado con dosis moderadas de radiación (10 x 3 Gy, 13 x 3 Gy o 18 x 2,5 Gy) en pacientes con buen PS y con mínima o sin enfermedad a distancia. La neumonitis postRT aparece en <5% por lo que no es un factor limitante al uso de la RT paliativa.

Tumores abdominales

El cáncer gástrico y el de páncreas son los que con más frecuencia causan dolor, asociado en muchas ocasiones a sangrado y obstrucción del tubo digestivo.

En el caso del cáncer de páncreas el dolor está presente en la mayoría de los pacientes. Se debe tanto a la infiltración del plexo solar como a las zonas de pancreatitis presentes en este tipo de tumor. Se ha utilizado tanto RTE como Radioterapia intraoperatoria para el control del dolor. Con esta última técnica se describen tasas de control del 80-90%. Aunque no existen estudio randomizados que aclaren cual es el fraccionamiento ideal, en casos no metastásicos suelen emplearse 50,4Gy en 28 fracciones asociados a QT. Si la enfermedad está más avanzada, se prefiere utilizar 30 Gy en 10 fracciones.

La SBRT es una técnica emergente en el cáncer de páncreas, capaz de conseguir una alta tasa de control local con una toxicidad aceptable, pero su papel en la paliación del dolor no está claro. En los estudios publicados existe una gran heterogeneidad en la dosis (de 16,5 a 45 G) y en el número de fracciones (de 1 a 6), consiguiéndose una tasa de respuesta, parcial o completa, de hasta el 85%,²⁰.

Tumores pélvicos

Los tumores pélvicos (recto, ginecológico, vejiga, próstata) pueden presentar sangrado, emisión de secreciones, obstrucción intestinal o urinaria y dolor pélvico. La RT puede controlar el dolor pélvico hasta en dos tercios de los pacientes.

Tumores cutáneos.

Otros tumores que pueden presentar dolor son los tumores cutáneos que asocian sangrado y mal olor. El 60% de los pacientes responden a la RT paliativa. La afectación cutánea de tumores primarios fuera de la piel, más frecuentemente de mama o pulmón, también pueden ser tratados de forma similar, aunque la evidencia es todavía más limitada.

RESUMEN

- La RT es un excelente tratamiento a tener en cuenta en el dolor oncológico ya que facilita la paliación del dolor con la consiguiente reducción o incluso suspensión del tratamiento farmacológico, manteniendo la funcionalidad, mejorando la sensación de bienestar y la calidad de vida de estos pacientes.
- En relación con las metástasis óseas:
 - o Pacientes con un número limitado de localizaciones dolorosas se recomienda el tratamiento con RTE (Recomendación grado 1A)
 - o Si la esperanza de vida es de 6 meses o superior, se recomiendan fraccionamientos largos (10 x 3 Gy o 5 x 4 Gy). En pacientes mal pronóstico, es razonable emplear una sola fracción de 8 Gy.
 - o Valorar la fijación quirúrgica previa a la RTE en caso de fractura o riesgo de que se produzca.
 - o La reirradiación puede indicarse en pacientes con respuesta incompleta al tratamiento inicial o cuando existe una recurrencia severa del dolor, siempre que las condiciones del paciente lo permitan. Puede emplearse una fracción de 8 Gy o un fraccionamiento corto de 20 Gy. En pacientes seleccionados con buen estado general y metástasis vertebrales podría plantearse SBRT.
 - o La SBRT debe valorarse como tratamiento radical en pacientes oligometastásicos o en tumores más resistentes a la radiación.
 - o En caso de metástasis óseas múltiples dolorosas y de predominio blástico, los radiofármacos son de elección.
- En tumores localmente avanzados dolorosos la RT mejora no solo el dolor sino también los otros síntomas asociados.

BIBLIOGRAFIA

1. Sharma, S., Herten L., Jones J. Palliative Radiotherapy: Current Status and Future Directions. *Semin Oncol* vol 41, nº 6 : 751-763. 2014.
2. Calvo Manuel F, Alvarez Gonzalez A, Diaz Gonzalez JA. Dolor (VI): Radioterapia antiálgica. En: M. Gonzalez Baron, A. Ordoñez, J.Feliu, P. Zamora, E. Espinosa Tratado de Medicina y tratamiento de soporte en paciente con cáncer Ed. Médica Panamericana 2007.375-383.
3. Tetsuo Saito, Ryo Toya, Etsushi Tomitaka, Tomohiko Matsuyama, Satoshi Ninomura, Natsuo Oya. Predictors of pain palliation after radiation therapy for painful tumors: a prospective observational study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 101 (5): 1061-68.
4. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev.* 2001; 27:165-76.
5. Domine M, Díaz Fernández N, Sánchez C, de Ibarguen B, Zugazabeitia Olabarria L, Martínez Lozano J, Poza de Celis R, et al. Association of performance status and pain in metastatic bone pain management in the Spanish clinical setting. *Adv Ther.* 2017;34(1):136-47
6. Lutz S, Balboni T, Jones J, Lo S, Petit J, Rich SE, et al. Palliative radiation therapy for bone metastases: update of an ASTRO evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2017;7(1):4.
7. McDonald R, Ding K, Brundage M, Meyer RM, Nabid A, Chabot P,etal. Effect of radiotherapy on painful bone metastases: a secondary análisis of the NCIC clinical trials group symptom control trial SC. 23. *JAMA Oncol.* 2017;3(7):953-9.
8. Hird A, Chow E, Zhang L, Wong R, Wu J, Sinclair E, et al. Determining the incidence of pain flare following palliative radiotherapy for symptomatic bone metastases: results from three Canadian cancer centers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75(1):193-7.
9. Chow E, Zeng I, Salvo N Dennis K, Tsao M, Lutz S. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radio)* 2012; 24 (2): 112-24.
10. Howell DD, James JL, Hartsell WF Suntharalingam M, Machtay M, Suh JHet al. Single fraction radiotherapy versus multifraction radiotherapy for palliation of painful vertebral bone metastases equivalent efficacy, less toxicity, more convenient: a subset análisis of Radiation Therapy Oncology Group trial 97-14. *Cancer* 2013; 119(4): 888-96.
11. Rich SE, Chow R, Raman S Liang Zeng K, Lutz S, Lam H et al. Update of the systematic review of palliative radiation therapy fractionation for bone metastases. *Radiother Oncol* 126 (2018): 547-557.
12. C. Grávalos, C. Rodríguez, A. Sabino Seguí MÁ, Virizueta JA, Carmona A et al. SEOM clinical guideline for bone metastases from solid tumours (2016) . *Clin Transl Oncol* (2016) 18:1243-1253
13. Shakespeare TP, Lu JJ, Back MF Liang S, Mukherjee RK, Wynne CJ.. Patient preference for radiotherapy fractionation Schedule in the palliation of painful bone metastases. *J Clin Oncol* 2003; 21 (11): 2156-62.
14. Szumacher E, Llewellyn-Thomas H, Franssen, E Chow E, DeBoer G et al. Treatment of bone metastases with palliative radiotherapy: patients treatment preferences. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61 (5): 1473-81.
15. Huisman M, vandenBosch MA, Wijlemans JW, vanVulpen M, vanderLinden YM, Verkooijen HM. Effectiveness of reirradiation for painful bone metastases: a systematic review and meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(1):8-14.
16. Chow E. van der Linden YM, Roos D, Hartsell WF, Hoskin P, Wu JS et al. Single versus multiple fractions of repeat radiation for painful bone metastases; a randomised controlled non inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014; 15 (2): 164-71.
17. Sahgal A, Larson DA, Chang EI. Stereotactic body Radiosurgery for spinal metastases: a critical review *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71 (3): 652-65
18. Porceddu SV, Rosser B, Burmeister BH et al. Hypofractionated radiotherapy for the palliation of advanced head and neck cancer in patients unsuitable for curative treatment - "Hypo Trial". *Radiother Oncol* 2007;85:456-62.
19. Buwenge M, Macchia G, Arcelli A et al. Stereotactic radiotherapy of pancreatic cancer: a systematic review on pain relief. *J Pain Res.* 2018 Oct 4; 11:2169-2178.

EPIDEMIOLOGÍA, ETIOPATOGENIA, DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA

Dr. Jesús González Olmedo.

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid.

Dra. Carmen Díaz Pedroche.

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid.

Dra. Carme Font Puig.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínic de Barcelona.

EPIDEMIOLOGÍA.

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es la tercera causa de muerte cardiovascular en el mundo tras la enfermedad arterial coronaria y la enfermedad cerebrovascular. El cáncer aumenta el riesgo de ETV de 4-7 veces respecto a la población sin enfermedad neoplásica y se estima que entre el 20-30 % de todos los primeros eventos trombóticos se asocian al cáncer (1). En las últimas décadas se observa un aumento progresivo de la incidencia de ETV en el paciente oncológico mientras que la incidencia se mantiene estable en la población general (Figura 1). En estudios recientes, el diagnóstico de ETV es más frecuente en el paciente oncológico ambulatorio (79% de los casos) en el contexto de generalización del uso de trombotoprofilaxis en el paciente hospitalizado por causa médica o quirúrgica (2). Además de frecuente, la ETV es una complicación potencialmente grave que conlleva riesgo vital, se considera la segunda causa de muerte (junto a las infecciones) después del propio cáncer (3). En estudios poblacionales de pacientes con cáncer, el desarrollo de ETV se asocia a mayor mortalidad (Figura 2), aunque no está bien demostrado si este peor pronóstico se debe al evento trombótico en sí o más probablemente a que los tumores con mayor agresividad biológica se asocian a mayor hipercoagulabilidad (4).

El estado de hipercoagulabilidad asociado al cáncer se conoce como síndrome de Trousseau. Su forma de presentación clínica más frecuente es la ETV que incluye la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP) aunque actualmente se incluyen dentro de este síndrome otras formas de presentación clínica de dentro de la coagulopatía asociada al cáncer que incluyen: trombosis arterial, coagulación intravascular diseminada, microangiopatía trombótica y endocarditis marántica (5). Recientemente se han publicado varios estudios epidemiológicos que relacionan el desarrollo de eventos trombóticos arteriales como manifestación paraneoplásica que precede al diagnóstico de cáncer (6).

ETIOPATOGENIA

El sistema hemostático se encuentra habitualmente en estado quiescente y se activa ante un daño vascular como mecanismo de defensa. En los pacientes con cáncer este equilibrio se puede alterar por múltiples mecanismos tanto mecánicos (crecimiento tumoral, compresión o infiltración vascular, cirugía y/o presencia de catéteres) como biológicos complejos que interrelacionan de forma bidireccional el cáncer, la respuesta inflamatoria y el sistema hemostático. La célula tumoral puede interferir en prácticamente todos los pasos del proceso hemostático, siendo el balance final más frecuentemente hacia un estado procoagulante (Figura 3) aunque en ocasiones la coagulopatía asociada al cáncer puede tener una expresión hemorrágica (7).

Por un lado, la célula tumoral produce moléculas con actividad procoagulante directa, entre las que destaca el factor tisular (FT). La expresión de FT en células tumorales depende de factores extrínsecos como la hipoxia y de cambios intrínsecos como la activación de vías de proliferación, pérdida de genes supresores y activación del programa de transición epitelio-mesénquima propios del cáncer. Algunas de las alteraciones genéticas que determinan un fenotipo celular maligno, implican también un fenotipo procoagulante. Otras moléculas de origen tumoral con función procoagulante incluyen glicoproteínas mucinosas, el receptor del factor V, factor con actividad XIII-like y casi todas las proteínas que regulan el proceso de fibrinólisis: activador del plasminógeno tipo uroquinasa (u-PA), activador tisular del plasminógeno (t-PA), inhibidores de los activadores del plasminógeno 1 y 2 (PAI-1 y PAI-2 y receptor del activador del plasminógeno (u-PAR). Por otro lado, la célula tumoral induce la activación de células del huésped implicadas en el proceso hemostático (endotelio, plaquetas, leucocitos y fibroblastos) mediante interacción directa célula-célula y/o mediante la liberación de mediadores solubles como el ADP, trombina, citoquinas proinflamatorias y otras proteasas. Este magma o red de moléculas y células proinflamatorias y procoagulantes como respuesta al cáncer o a otros procesos patológicos de los tejidos se conoce como trampas extracelulares de neutrófilos (NETs en sus siglas en inglés) (8). En estas NETs existe sobreexpresión de FT por diferentes vías, reclutamiento y la activación de leucocitos, activación y agregación plaquetaria, producción de micropartículas circulantes (MP) a partir de las propias células tumorales y de leucocitos y células endoteliales del huésped ricas en P-selectina y FT.

El conjunto de los procesos biológicos que relacionan al cáncer con la inflamación y el sistema hemostático no solo aumentan el riesgo de trombosis sino que, de forma bidireccional, contribuyen a la progresión y diseminación del cáncer mediante procesos de: neoangiogénesis, remodelación tisular y formación de estroma tumoral a partir de los depósitos de fibrina. Asimismo, se facilita la intravasación de células tumorales, su transporte a través del torrente sanguíneo (en forma de microtrombos tumorales con plaquetas que permiten fenómenos de evasión inmune) y posterior extravasación de las células malignas para su anidación a otros tejidos (7,9). En la actualidad existe una intensa investigación básica para profundizar en el conocimiento de los mecanismos biológicos íntimos que participan de todos estos procesos con el fin de identificar posibles biomarcadores de riesgo de trombosis e incluso posibles dianas terapéuticas con una doble función potencial antitumoral y antitrombótica.

DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA EN EL PACIENTE CON CÁNCER

El espectro clínico de la ETV que incluye la embolia pulmonar (EP) y la trombosis venosa profunda (TVP) es amplio y poco específico lo que supone un reto diagnóstico. Se han desarrollado escalas de predicción clínica (escalas de Wells y de Ginebra) que pretenden y optimizar el número de exploraciones complementarias para excluir el diagnóstico de ETV en combinación con la determinación negativa de dímero D. En el paciente con cáncer la aplicación de estas escalas pre-test tiene múltiples limitaciones. Por un lado, la interpretación clínica de los síntomas es particularmente compleja en el paciente oncológico en el que frecuentemente puede existir solapamiento de síntomas derivados del cáncer y de otras complicaciones (infecciosas, inflamatorias) y/o atribuibles a ETV (particularmente en el caso de la EP). Por otro lado, el valor predictivo negativo de la determinación de dímeros D es menos útil en los pacientes con cáncer cuyos niveles pueden encontrarse elevados con frecuencia en esta población debido al estado de hipercoagulabilidad subyacente. Además, entre un 8-20% de pacientes con ETV asociado al cáncer pueden presentar niveles de D-dímero normal (10). Por tanto, en el contexto de los pacientes con cáncer en la mayoría de veces no se puede prescindir de la realización de pruebas de imagen para excluir ETV.

La prueba de elección para el **diagnóstico de TVP** en extremidades es mediante ecografía con Doppler venoso que nos permitirá realizar el diagnóstico diferencial con otras entidades clínicas, en particular el linfedema secundario a linfadenectomía quirúrgica o por infiltración ganglionar tumoral. En los pacientes con cáncer el diagnóstico de ETV de extremidad superior (asociado o no a catéter) es más frecuente que en la población general y su confirmación diagnóstica puede ser más difícil sobretodo para visualizar correctamente venas proximales (tronco braquiocéfálico, vena cava superior) con difícil acceso mediante ECOdoppler por interposición de estructuras óseas de la pared torácica. En estos casos se requieren técnicas diagnósticas de imagen adicionales como son la tomografía axial computerizada (TAC), la resonancia magnética nuclear (RMN) y en muy raras ocasiones mediante flebografía con contraste.

Para el **diagnóstico de EP**, la prueba de elección es la angiografía pulmonar por TAC con multidetector (angio-TAC) la cual presenta una elevada sensibilidad (96-100%), especificidad (97-99%) y valor predictivo negativo (98.8%). El uso de angioTAC nos permite además, realizar el diagnóstico diferencial con otras patologías concomitantes frecuentes (progresión tumoral, toxicidad pulmonar y/o infección). En pacientes con insuficiencia renal severa y/o con hipersensibilidad al contraste yodado, la gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión es la prueba diagnóstica de elección. Por último, en los algoritmos de manejo de pacientes con sospecha de EP de alto riesgo e inestabilidad hemodinámica que no permite el traslado del paciente a servicios de radiología, se recomienda el uso de ecocardiografía a pie de cama que nos permite objetivar signos de hipertensión pulmonar y tomar decisiones terapéuticas inmediatas en situación de amenaza vital para el paciente (11).

En los últimos años, el uso extendido de equipos de TC multidetector para la evaluación del cáncer ha incrementado la detección de **ETV incidental**, sobretodo EP incidentales que representan hasta la mitad de EP en algunas series contemporáneas de pacientes con cáncer. En caso de EP incidental subsegmentaria aislada, se recomienda completar el estudio mediante ECOdoppler venoso de extremidades inferiores (12). En los pacientes con cáncer es frecuente el diagnóstico de otras **formas atípicas de trombosis venosa** como viscerales (portal, mesentérica, esplénica, renal, ovárica, etc), de senos venosos cerebrales o de venas cava tanto de diagnóstico incidental como sintomáticas.

EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA

En el paciente con cáncer son múltiples los factores que pueden influir en la tríada de Virchow (lesión endotelial, hipercoagulabilidad sanguínea y estasis venosa) y por tanto favorecer el riesgo de ETV. Los principales factores de riesgo se enumeran en la Tabla 1 y se clasifican en tres grandes grupos según las características del paciente, de la neoplasia y del tratamiento oncológico. Entre los factores de riesgo trombótico dependientes del tipo de tumor, se ha empezado a estudiar la asociación de determinados perfiles moleculares con el riesgo trombótico. En cuanto al riesgo derivado de los tratamientos oncológicos destacamos la cirugía oncológica que determina un riesgo elevado hasta 7 semanas después y la quimioterapia que aumenta el riesgo de ETV en hasta 6-7 veces, siendo los tratamientos con combinaciones que incluyen platinos los más trombogénicos (13,14).

Los diferentes factores de riesgo trombótico pueden coexistir, ocurrir de forma sucesiva y variar en un mismo paciente y se debe reevaluar de forma periódica con el fin de optimizar la tromboprofilaxis en tres escenarios principales:

- (a) **Ingreso hospitalario por patología médica:** existen varias escalas predictivas de riesgo trombótico en este contexto (IMPROVE, Ginebra, Kucher, Padua), ninguna de las cuales es específica para pacientes con cáncer. Una de las más utilizadas es la escala de Padua (Tabla 2) en la cual el cáncer otorga una puntuación de 3 puntos por lo que la mayoría de pacientes oncológicos se clasifican como de alto riesgo trombótico.
- (b) **Profilaxis quirúrgica:** de forma similar al punto anterior, no existen escalas predictivas específicas para pacientes con cáncer. Se recomienda utilizar alguna de las escalas de riesgo generales como la escala clínica de Caprini (Tabla 3). Los factores de riesgo que tienen un mayor impacto en el riesgo de ETV son: enfermedad residual tras la intervención, estadios avanzados, duración prolongada de la anestesia, inmovilidad posquirúrgica → 3 días, obesidad, edad avanzada y antecedentes de ETV.
- (c) **Paciente oncológico ambulatorio,** particularmente el que recibe tratamiento con quimioterapia. En la actualidad es una de las áreas más relevantes de investigación clínica con el fin de poder identificar a los subgrupos de mayor riesgo trombótico y ajustar la indicación de tromboprofilaxis primaria. La primera escala desarrollada y validada con este fin para tumores sólidos es la escala de Khorana que clasifica a los pacientes en tres categorías de riesgo según 3 variables: localización tumoral, índice de masa corporal y datos del hemograma (leucocitosis, trombocitosis y anemia o uso de eritropoyetina). La escala de Khorana se ha validado en varias cohortes externas, tiene la ventaja de utilizar variables fácilmente disponibles en la práctica clínica y tener un alto valor predictivo negativo. Presenta sin embargo, varias desventajas entre las que destacamos su bajo valor predictivo positivo, el bajo rendimiento para poblaciones con tumores específicos como el cáncer de pulmón, la clasificación como riesgo 'intermedio' para la mayoría de pacientes y el punto de corte del índice de masa corporal para población norteamericana (14-15). El conjunto de estas limitaciones ha llevado al desarrollo de otras escalas generales (Viena-CATS, nuevo VIENA score con nomograma y niveles de D-dímero, PROTECHT, CONKO, ONKOTEV, COMPASS y TiC ONCO) cuyas características principales se resumen en la Tabla 4. Existen otras escalas específicas para algunos tumores como ginecológicos, germinal de testículo y linfoma (Throly score) entre otros.

Figura 1. Incidencia creciente de ETV asociada al cáncer (línea ascendente superior) comparado con incidencia estable en población general (línea discontinua inferior). Tomado de Timp J (1).

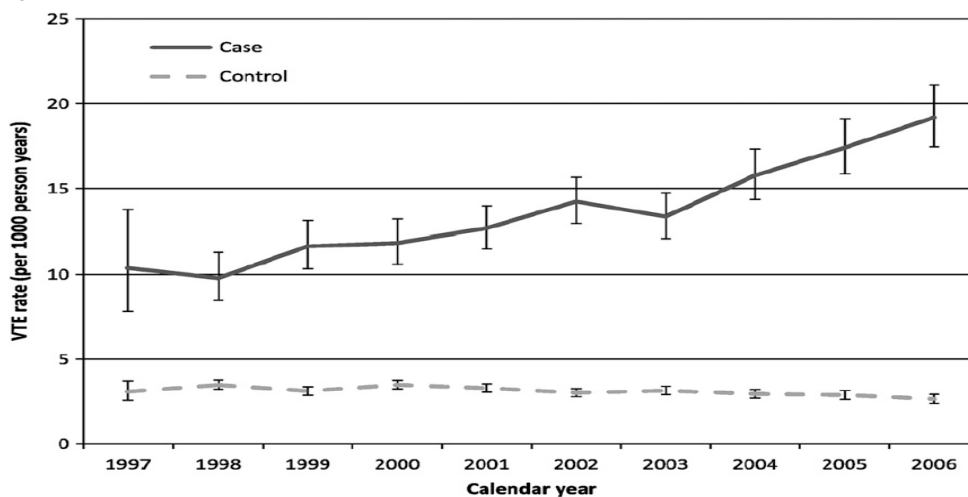


Figura 2. Curvas de supervivencia de pacientes con cáncer en las que se observa mayor mortalidad en los pacientes que desarrollan ETV comparado con los que no la desarrollan. Tomado de Sorensen et al Sorensen (4)

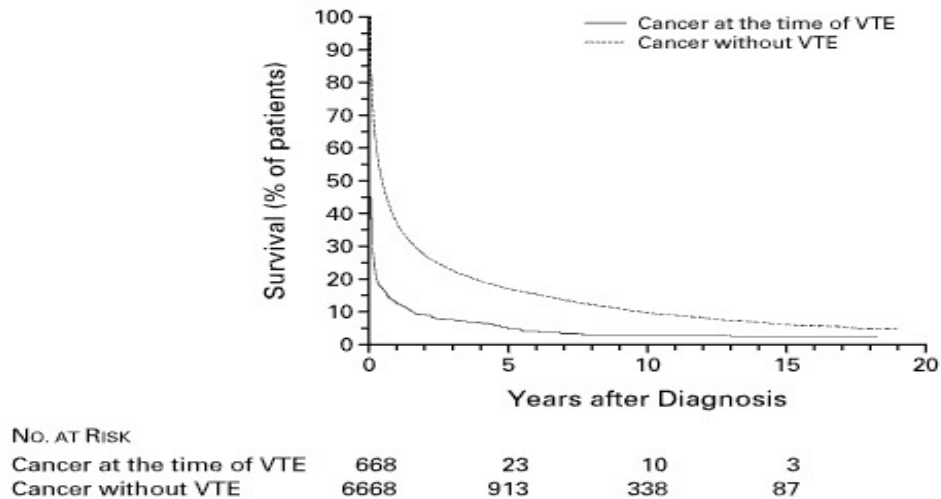
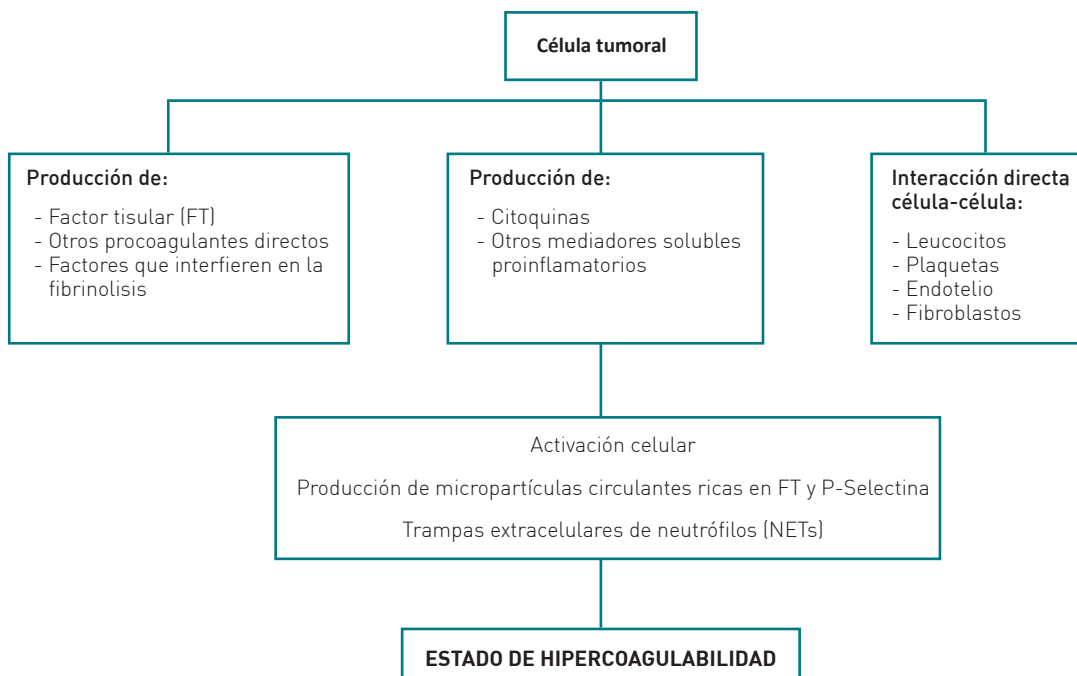


Figura 3. Mecanismos patogénicos que relacionan el cáncer con el desarrollo de un estado de hipercoagulabilidad.



Paciente	Cáncer	Tratamiento
Edad avanzada	Riesgo según tumor primario: - Muy alto: páncreas, gástrico - Alto: pulmón, ginecológico, germinal, urotelial. - Intermedio: Colon. - Bajo: próstata y mama.	Cirugía Catéter venoso central
Obesidad Estilo de vida sedentario Patología venosa: - Varices, varicectomía previa - Agenesia de vena cava	Cáncer activo Presencia de metástasis Progresión tumoral Compresión vascular	Quimioterapia: - Platinos - Antraciclina - Gemcitabina - Taxanos - Fluorpirimidinas)
Género femenino Embarazo	Primeros 3 meses tras el diagnóstico	Hormonoterapia - Tamoxifeno - Análogos gonadotropinas: Leuprolide, Grouselina - Antiandrógenos: Bicalutamida
Historia personal y/o familiar de ETV previa	Características histológicas: - Adenocarcinoma - Producción de mucina - Mayor grado histológico	Riesgo ETV: - Inmunomoduladores: Lenalidomida, Talidomida - Anti-EFGR (riesgo de ETV): Cetuximab, Panitumumab Riesgo trombosis arterial: - AntiVEGF: Bevacizumab, Aflibercept, Ramucirumab - AntiTKI: Sunitinib, Axatinib, Regorafenib.
Comorbilidad médica	Perfil molecular: - Adenocarcinoma pulmonar con translocación ALK	Terapias de soporte: - Corticoides a dosis altas - Acetato de megestrol - Eritropoyetina - Transfusión de hemoderivados
Raza: - Mayor riesgo en afroamericanos	Alteraciones del hemograma: - Leucocitosis - Trombocitosis - Anemia	Ingresos hospitalarios Encamamiento
Trombofilia congénita: - Déficit proteínas C o S, antitrombina III - Factor V Leiden		
Tabaquismo		

Tabla 1. Factores de riesgo de trombosis en el paciente con cáncer.

ALK: anaplastic lymphoma kinase; EGFR: endotelial growth factor; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; VEGF: vascular endotelial growth factor.

Tabla 2. Escala de Padua.

Item	Puntuación
Cáncer (metastásico y/o quimioterapia o radioterapia en los 6 meses previos)	3
ETV previa (excepto trombosis venosa superficial)	3
Trombofilia	3
Encamamiento ≥ 3 días (excepto deambulaci3n al ba1o)	3
Traumatismo o cirug3a reciente (≤ 1 mes)	2
Edad ≥ 70 a1os	1
Insuficiencia respiratoria o card3aca	1
Infarto agudo de miocardio o accidente vascular cerebral	1
Infecci3n aguda y/o enfermedad reumatol3gica	1
IMC ≥ 30 Kg/m ²	1
Tratamiento hormonal activo	1
	≥ 4 puntos indica alto riesgo de trombosis

ETV: enfermedad tromboemb3lica venosa; IMC: 3ndice de masa corporal

Tabla 3. Escala de Caprini.

1 punto	2 puntos	3 puntos	5 puntos
Edad 41-60 años	Edad 61-74 años	Edad > 75 años	Ictus último mes
Cirugía menor	Cirugía Artroscópica	Antecedente TEV	Artroplastia electiva
IMC > 25 kg/m ²	Cirugía abierta >45 minutos	Antecedentes familiares TEV	Fractura de cadera, pelvis o pierna
Edema miembros	Cirugía laparoscópica > 45 minutos	Factor V de Leiden	Lesión espinal aguda en último mes
Venas Varicosas	Cáncer	Protrombina 20210 ^a	
Embarazo/puerperio	Encamado > 72h	Anticoagulante lupico	
Abortos espontáneos	Inmovilizado	Anticardiolipina	
Anticonceptivos	Catéter venoso central	Homocisteína elevada	
Sepsis último mes		Trombopenia inducida por heparina	
Neumonía		Trombofilia congénita y adquirida	
Infarto miocardio			
Enfermedad inflamatoria intestinal			
Enfermedad Pulmonar			
CLASIFICACIÓN Y RECOMENDACIONES			
0 Puntos: Muy bajo riesgo → Deambulación precoz			
1-2 Puntos: Bajo riesgo → Compresión neumática intermitente			
3-4 Puntos: Moderado riesgo → Heparina de bajo peso molecular			
≥5 Puntos: Alto riesgo → Heparina de bajo peso molecular y compresión neumática intermitente			

ETV: enfermedad tromboembólica venosa; IMC: índice de masa corporal

Tabla 4. Escalas de riesgo de TEV para pacientes oncológicos ambulatorios que inician tratamiento con quimioterapia.

ESCALA	PARÁMETROS	Tipo ETV	c-Estadístico
Khorana score (KS) Bajo riesgo: 0 puntos Riesgo intermedio: 1-2 Alto riesgo:>3 puntos	Localización tumor: Muy alto riesgo (+2 puntos): gástrico, páncreas Alto riesgo (+1): pulmón, ginecológico linfoma, vejiga, testicular Hemograma previo a QT: Hb <10 gr/dl o uso de eritropoyetina (+ 1) Trombocitosis >350000/mm ³ (+1) Leucocitosis >11000/mm ³ (+1) IMC>35 Kg/m ² (+1)	Sintomático	0,7
VIENA-CATS score	KS D-dímero >1.44 µg/L (+1) P-selectina soluble >53.1 ng/L (+1)	Sintomático	ND
NOMOGRAMA VIENA	Tipo de tumor D-dímero como variable continua	Sintomáticos e incidentales	0.66 (cohorte CATS) 0.68 (cohorte MICA)
PROTECHT score	KS Gemcitabina (+1) Platino (+1)	No reflejado	ND
ONCOTEV score	KS>2 Historia personal de ETV Metástasis Compresión vascular y/o linfática	Sintomáticos e incidentales	0,719 (tres meses) 0,754 (seis meses)
COMPASS-CAT score	Antraciclina o tratamiento hormonal; Fecha desde diagnóstico del cáncer; Catéter venoso central; Localización del cáncer Factores de riesgo cardiovascular; Hospitalización reciente por patología médica; ETV previa; Cifra de plaquetas	Sintomáticos	0.85
Tic-ONCO score	KS Riesgo genético	Sintomático	0,73
CONKO	KS excepto IMC Performance status >2 (+1)	Sintomático	ND

ETV: Enfermedad tromboembólica venosa; IMC: índice de masa corporal Kg/m²; KS: Khorana score; ND: no disponible; QT: quimioterapia

BIBLIOGRAFÍA

1. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 2013;122(10):1712-23.
2. Khorana AA, Dalal M, Lin J, Connolly GC. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer*. 2013; 119(3): 648-55.
3. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2007;5(3):632-4.
4. Sorensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *The New England journal of medicine*. 2000;343(25):1846-50.
5. Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood*. 2007;110(6):1723-9.
6. Khorana AA. If Trousseau had a stroke. *Blood*. 2019;133(8):769-70.
7. Falanga A, Russo L, Milesi V, Vignoli A. Mechanisms and risk factors of thrombosis in cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017; 118: 79-83.
8. Cedervall J, Hamidi A, Olsson AK. Platelets, NETs and cancer. *Thromb Res*. 2018; 164: S148-52.
9. Gay LJ, Felding-Habermann B. Contribution of platelets to tumour metastasis. *Nat Rev Cancer*. 2011; 11: 123-34.
10. Carrier M, Lee AY, Bates SM, Anderson DR, Wells PS. Accuracy and usefulness of a clinical prediction rule and D-dimer testing in excluding deep vein thrombosis in cancer patients. *Thrombosis research*. 2008;123(1):177-83.
11. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014; 35(43): 3033-80.
12. Di Nisio M, Lee AYY, Carrier M, Liebman HA, Khorana AA. Diagnosis and treatment of the incidental venous thrombosis in cancer patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 880-83.
13. Moore RA, Adel N, Riedel E, Bhutani M, Feldman DR, Tabbara NE, et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. *J Clin Oncol*. 2011; 29(25): 3466-73.
14. Riondino S, Ferroni P, Zanzotto FM, Roselli M, Guadagni F. Predicting VTE in Cancer Patients: Candidate Biomarkers and Risk Assessment Models. *Cancers*. 2019;11(1): pii: E95. doi: 10.3390/cancers11010095.
15. Mulder FI, Candeloro M, Kamphuisen PW, Di Nisio M, Bossuyt PM, Guman N, et al. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica*. 2019; 104(6): 1277-1287.

PROFILAXIS PRIMARIA DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA

Elena María Brozos Vázquez.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

Javier Álvarez Fernández.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

Martín Pérez Martelo.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

La enfermedad tromboembólica venosa (EDEV) es una de las complicaciones más frecuentes e importantes en los pacientes oncológicos, llegando a ser la segunda causa de muerte en estos. Presentar un cáncer es el primer factor de riesgo para sufrir un evento de este tipo, pues el 10-20% de los casos se producen en pacientes con neoplasias¹. El mayor riesgo se produce en los tres primeros meses tras el diagnóstico del proceso oncológico. Así, se estima que hasta un 8% de los pacientes con cáncer desarrollaron un episodio tromboembólico dentro del primer año tras el diagnóstico de su enfermedad o en la progresión de esta². Además, estos datos se incrementan en aquellos pacientes con factores de riesgo, es decir, el riesgo de desarrollar un evento tromboembólico en los pacientes oncológicos varía de un individuo a otro y a lo largo del proceso oncológico en un mismo paciente. Estos van a depender de las características del paciente, del tumor y de su tratamiento (tabla 1)¹.

Por lo tanto, vemos que la EDEV supone una importante causa de morbimortalidad en los pacientes oncológicos. Además, su tratamiento, prolongado en el tiempo, no está exento de complicaciones importantes como puede ser el sangrado. Es por ello que la profilaxis juega un papel importante en los pacientes con cáncer para evitar el desarrollo de eventos tromboembólicos.

A continuación se revisan las indicaciones de profilaxis de EDEV en pacientes oncológicos.

Tabla 1. Factores de riesgo para EDEV en paciente con cáncer.

<p>Factores dependientes del paciente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad avanzada • Performance status ≥ 3 • Obesidad • Inmovilización • Comorbilidades (enfermedades infecciosas, pulmonares, renales) • Antecedente de EDEV • Tabaquismo • Sexo femenino • Mutaciones protrombóticas • Raza (mayor en afroamericanos) • Trombocitosis, leucocitosis y anemia (Hb < 10 g/dL)
<p>Factores relacionados con el tumor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Localización del primario (páncreas, estómago, cerebro, riñón, pulmón, ovario) • Estadios avanzados • Enfermedad activa • Tiempo desde el diagnóstico • Compresión vascular • Histología (adenocarcinoma)
<p>Factores relacionados con el tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cirugía • Quimioterapia y/o hormonoterapia • Antiangiogénicos • Talidomina y lenalidomida • Agentes estimulantes de la eritropoyesis • Transfusiones sanguíneas • Hospitalización • Radioterapia • Catéteres venosos centrales

PROFILAXIS DEL PACIENTE ONCOLÓGICO MÉDICO INGRESADO

Los pacientes oncológicos hospitalizados por un proceso médico presentan un elevado riesgo de desarrollar un evento tromboembólico venoso. En este contexto, a los factores de riesgo para el desarrollo de ETEV mencionados con anterioridad hay que añadir el riesgo que supone la propia hospitalización: por una parte, el proceso médico por el que los pacientes ingresan, y por otra, la inmovilización que conlleva.

Existen 3 estudios (tabla 2) que demuestran que la profilaxis de la ETEV disminuye la incidencia de eventos tromboembólicos venosos en el paciente médico hospitalizado. No obstante, en dichos estudios los pacientes oncológicos representan entre un 5,1 y un 15,4% del total de pacientes, por lo que los resultados no deben ser extrapolados a los pacientes con cáncer. De hecho, un metaanálisis mostró que los pacientes oncológicos hospitalizados en los que se empleó profilaxis farmacológica no obtuvieron una reducción significativa en la incidencia de ETEV, sin embargo, se han propuesto diferentes explicaciones como la falta de poder estadístico o el escaso número de pacientes incluidos, entre otros, que justificarían estos datos. A pesar de ello, debemos de tener en cuenta que el cáncer y su tratamiento, constituyen factores de riesgo adicionales de elevada relevancia con respecto a la población no oncológica hospitalizada que incrementan el riesgo de desarrollar un evento tromboembólico, por lo que las principales guías de práctica clínica en Oncología recomiendan, salvo contraindicación, el uso de fármacos para la profilaxis de eventos tromboembólicos durante el periodo de hospitalización^{1,3-5}.

Tabla 2. Principales estudios sobre profilaxis de ETEV en el paciente ingresado médico.

Estudio	Nº de pacientes	Pacientes con cáncer	Intervención	ETEV (eventos)	RR	NNT	Sangrados mayores
ARTEMIS [BMJ 06]	849	15,4%	Fondaparinux sc (2,5mg/24h) vs placebo	5,6% vs 10,5% p=0,029	0,47	20	0,2% vs 0,2%, p=NS
MEDENOX [Blood Coagul Fibr 03]	1102	12,4%	Enoxaparina sc (40mg/24h) vs placebo	5,5% vs 14,9% p<0,001	0,37	11	1,7% vs 1,1%, p = NS
PREVENT [Circulation 04]	3706	5,1%	Dalteparina sc (5.000 UI/24h) vs placebo	2,8% vs 5,0% p=0,0015	0,55	45	0,5% vs 0,2%, p = NS

ETEV: enfermedad tromboembólica venosa. RR: riesgo relativo. NNT: número necesario a tratar. NS: no significativo.

En cuanto a los fármacos recomendados están las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), fondaparinux o heparina no fraccionada (HNF), siendo las HBPM las más empleadas por su manejo más sencillo.

PROFILAXIS DEL PACIENTE ONCOLÓGICO QUIRÚRGICO

La ETV representa una grave complicación en los pacientes oncológicos sometidos a cirugía. Estos pacientes presentan hasta el doble de incidencia de ETV que los intervenidos por causas benignas. Este riesgo no aparece sólo durante el periodo de ingreso, sino que se extiende durante varias semanas tras la intervención quirúrgica^{6,7}. Existen escalas como la de Caprini que nos permiten clasificar a los pacientes quirúrgicos en función de su riesgo de sufrir ETV⁷. No obstante, todos los pacientes sometidos a una cirugía mayor oncológica son considerados de alto riesgo. Además de esta asociación con el cáncer, un gran grupo de pacientes pueden presentar factores de riesgo adicionales para la trombosis, como la edad avanzada, la inmovilidad prolongada, la obesidad o los catéteres venosos centrales entre otros^{6,7}.

En ausencia de contraindicación, todos los pacientes sometidos a una cirugía mayor oncológica deberían ser considerados para tromboprofilaxis farmacológica. Los fármacos más utilizados para la profilaxis de ETV quirúrgica en pacientes con cáncer son la HBPM, HNF y el fondaparinux^{1,3-5}.

Dadas las características de los pacientes quirúrgicos oncológicos mencionadas, suelen usarse dosis de alto riesgo.

Tabla 3. Dosis de la profilaxis farmacológica de ETV en pacientes quirúrgicos oncológicos (Modificada de las guías de la AEC)

Fármaco	Dosis
HNF	5000UI/8h
Enoxaparina	4.000 UI/24h
Dalteparina	5.000UI/24h
Nadroparina	2.850UI-3800UI/24h
Tinzaparina	4.500UI/24h
Bemiparina	3500UI/24h
Fondaparinux	2.5mg/24h

La tromboprofilaxis se debe iniciar preoperatoriamente o tan pronto como sea posible tras la cirugía. En cuanto a la duración, se debería mantener al menos 7-10 días en todos los pacientes prolongando hasta 4 semanas en aquellos con cirugía oncológica mayor abdomino-pélvica y/o factores de riesgo importantes asociados^{1,3-5}.

Por otro lado, se dispone de mecanismos de tromboprofilaxis mecánica entre los que se incluyen las medias de compresión graduada y los dispositivos de compresión neumática intermitente. Actualmente las principales guías de práctica clínica no recomiendan su uso en monoterapia, aunque sí recogen su combinación con profilaxis farmacológica o ante contraindicaciones para esta^{1,3-5}.

PROFILAXIS DEL PACIENTE ONCOLÓGICO PORTADOR DE CATÉTER VENOSO CENTRAL

Los catéteres venosos centrales (CVC) son ampliamente utilizados en pacientes oncológicos para la administración de la quimioterapia intravenosa. Su implementación está asociada a un aumento del riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) en miembros superiores y embolia de pulmón. La incidencia de ETEV sintomática es del 4% y de ETEV asintomática a del 30%⁸

Se ha analizado el empleo de tromboprofilaxis farmacológica sin encontrar una ventaja significativa para reducir la tasa de eventos de ETV en su utilización. Por este motivo, el empleo rutinario de anticoagulantes no se recomienda en las guías de práctica clínica. Sin embargo, varias técnicas de colocación sí repercuten en una disminución del riesgo de trombosis, a saber: inserción de CVC en lado derecho, en la vena yugular y la localización de la punta del catéter en la unión de la vena cava superior y la aurícula derecha⁹.

PROFILAXIS DEL PACIENTE ONCOLÓGICO A TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA EN MEDIO AMBULATORIO

La mayoría de los eventos tromboembólicos en pacientes oncológicos se producen en aquellos que reciben tratamiento antineoplásico en régimen ambulatorio. La quimioterapia aumenta hasta 6,5 veces el riesgo del desarrollo de trombosis en pacientes que la reciben. La dificultad reside en seleccionar a los pacientes con un alto riesgo de presentar un evento tromboembólico y una disminución de la toxicidad por anticoagulante, siendo el sangrado el evento adverso más preocupante.

Khorana et al.¹⁰ ha desarrollado un modelo de predicción de riesgo de ETV en este contexto de pacientes (ver tabla 4). Se clasifican los pacientes de riesgo alto si la puntuación es ≥ 3 variables. Sin embargo, este modelo cuenta con las siguientes limitaciones: está realizado con bajo seguimiento (2,5 meses), ha sido desarrollado previamente a la terapia antiangiogénica que hoy en día se utiliza en varios tipos tumorales, así como abarca una población heterogénea en tipo tumoral (35% eran tumores de mama de bajo riesgo estando menos representados los de alto riesgo, como gliomas, páncreas o estómago) y en estadio tumoral (61% estadios I-III frente a 37% estadios IV). Basado en este score, se ha incorporado la variable quimioterapia, teniendo en cuenta la asociación de Gemcitabina y Cisplatino a los demás factores de riesgo; denominado modelo Prothect. No obstante, este modelo se basa en un análisis retrospectivo y requiere validación externa.

Tabla 4: Modelo de Khorana: Predicción de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con cáncer no hospitalizados

Características clínicas	Puntuación
Tumor primario	
- Riesgo muy alto: estómago, páncreas	2
- Riesgo alto: pulmón, linfoma, ginecológico, genitourinario	1
Recuento de plaquetas prequimioterapia $\geq 350000/\text{mm}^3$	1
Nivel de hemoglobina $< 10 \text{ g/dL}$ o uso de eritropoyetina	1
Cifra de leucocitos $> 11000/\text{mm}^3$	1
Índice de masa corporal $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1
Puntuación total y categoría de riesgo:	Riesgo de ETEV sintomática
- Score 0: riesgo bajo	0.3-0.8%
- Score 1-2: riesgo intermedio	1.8-2.0%
- Score ≥ 3 : riesgo alto	6.7-7.1%

En los últimos 10 años cinco ensayos clínicos randomizados y dos metaanálisis¹¹⁻¹² han aportado resultados para modificar la indicación de profilaxis en el contexto ambulatorio. Se demuestra en sus resultados una reducción significativa del riesgo de ETEV con tromboprofilaxis farmacológica sin un aumento de hemorragias (tabla 5). Sin embargo, no se halla un incremento de la supervivencia global al disminuir los eventos trombóticos. Este inconveniente, junto a el elevado número de pacientes a tratar (NNT) para evitar ETEV, la ausencia de biomarcadores y un modelo de riesgo de uso poco generalizado en la práctica clínica han puesto escollos en el uso universal de esta medida preventiva.

Los pacientes con mieloma múltiple a tratamiento con talidomida o lenalidomida combinado con quimioterapia o dexametasona presentan un elevado riesgo de presentar ETEV (12-28%) sin profilaxis. Se recomienda en este subgrupo la tromboprofilaxis rutinaria con HBPM⁴.

Estudio (Referencia)	Nº pacientes	Tipo de tumor	HBPM Dosis (duración)	ETEV (%) QT+HBPM vs QT
PROTECT (Lancet Oncol 09)	1150	Multitumor	Nadroparina 3800 UI/24h (4meses)	2.0% vs 3.9% p= 0.02
FRAGEM UK (EJC 11)	123	Páncreas	Dalteparina 200 UI/kg/24h 4 sem > 150 UI/kg/24h (12 semanas)	23% vs 3.4% p= 0.002
CONKO 004 (ASCO 10)	312	Páncreas	Enoxaparina 1 mg/kg/24h 3m > 40 mg/24h (indefinida)	5.0% vs 14.5% p< 0.05
SAVE ONCO (NEJM 12)	3212	Multitumor	Semuloparina 20 mg/24h (hasta PD)	1.2% vs 3.4% p< 0.001
PHACS (Thr Research 17)	98	Estadio IV Khorana ≥3	Dalteparina 5000 UI sc (12 semanas)	12% vs 21% ns
Metaanálisis (Cochrane 12)	3538	Multitumor	HBPM vs no profilaxis	HR= 0.53 (0.38-0.88)
Análisis conjunto (Akl NEJM 12)	→6000	Multitumor	Heparina vs no profilaxis	HR= 0.57 (0.40-0.81)

En 2019 se han publicado dos estudios con anticoagulantes de acción directa (estudio AVERT¹³ y estudio CASSINI¹⁴), fases 3 randomizados de profilaxis con estos fármacos frente a placebo en pacientes oncológicos con tratamiento antineoplásico en régimen ambulatorio. En el primero de ellos¹³ se aleatorizan a recibir apixaban 2.5 mg cada 12 horas vs placebo durante 6 meses, demostrando de forma significativa que la tasa de ETEV se reduce, a expensas, no obstante, de un incremento de sangrado mayor. En el segundo¹⁴, se los pacientes de similares características reciben rivaroxaban 10 mg diario vs placebo durante 6 meses. Los resultados refuerzan el papel profiláctico de estos fármacos, demostrando una reducción en ETEV y muerte por esta causa, sin aparente aumento de hemorragias.

Las guías actuales, NCCN, ASCO, ESMO, SEACV-SEOM¹⁻³⁻⁵ no recomiendan tromboprofilaxis de rutina, excepto en una indicación concreta: pacientes con mieloma múltiple tratados con inmunomoduladores (talidomida o lenalidomida) asociada a quimioterapia y/o dexametasona. Para pacientes con score de Khorana ≥3 (subgrupo de alto riesgo), las guías ASCO y NCCN recomiendan la valoración de esta medida con HBPM, siempre y cuando esta anticoagulación no esté contraindicada y el riesgo de hemorragia sea bajo.

TABLA-RESUMEN DEL CAPÍTULO

1. Cáncer y enfermedad tromboembólica están íntimamente relacionados y concurren en un 10-20% de los pacientes.
2. En pacientes oncológicos ingresados por causa médica es recomendable administrar profilaxis para eventos tromboembólicos.
3. Todos los pacientes sometidos a una cirugía mayor oncológica deberían ser considerados para tromboprofilaxis farmacológica.
4. No se recomienda de forma rutinaria el uso de tromboprofilaxis para evitar la trombosis asociada a catéter venoso central.
5. Se debe evaluar el riesgo embólico de los pacientes del ámbito ambulatorio al inicio del tratamiento quimioterápico mediante el modelo de Khorana.
6. El fármaco de elección para las indicaciones de profilaxis es la heparina de bajo peso molecular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Muñoz AJ, Font C, Navarro LM, Borrega P, and Martín M. Clinical guide SEOM on venous thromboembolism in cancer patients. *Clin Transl Oncol*. 2014; 16(12): 1079–1090.
2. Anjlee Mahajan, Ann Brunson, Richard White, Ted Wun. The Epidemiology of Cancer-Associated Venous Thromboembolism: An Update. *Semin Thromb Hemost*. 2019 Apr 30.
3. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf [28 de febrero de 2019]
4. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol* 2015;33(6):654-6.
5. Mandalà M, Falanga A, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol*. 2011;22(Suppl 6):vi85- 92.
6. Arcelus JI, Monreal M, Caprini JA, Guisado JG, Soto MJ, Núñez MJ et al. Clinical presentation and time-course of post-operative venous thromboembolism. Results from the RIETE registry. *Thromb Haemost*. 2008;99:546-51.
7. Caprini JA, Arcelus JI, Hasty JH, Tamhane AC, Fabrega F. Clinical assessment of venous thromboembolic risk in surgical patients. *Semin Thromb Hemost*. 1991;17(Suppl 3): 304.
8. Shivakumar SP, Anderson DR, Couban S. Catheter-associated thrombosis in patients with malignancy. *J Clin Oncol*. 2009; 27:4858-64.
9. Saber W, Moua T, Williams E, et al: Independent risk factors of catheter-related thrombosis (CRT) in adult cancer patients: An individual patient- level data (IPD) meta-analysis of randomized clinical trials and prospective cohort studies. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 112, 2008 (abstr 3814)
10. Khorana 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)
11. Di Nisio M, Porreca E, Candeloro M, De Tursi M, Russi I, Rutjes AW. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;12:CD008500.
12. Akl EA and Schünemann HJ. Routine Heparin for Patients with Cancer? One answer, more questions. *N Engl J Med* 2012; 366:661-662
13. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, Tagalakis V, Shivakumar S, Schattner A, et al. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380:711-719
14. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Rajet S, Riess H, Wun T, et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *N Engl J Med* 2019;380:720-8.

TRATAMIENTO INICIAL Y A LARGO PLAZO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA. NUEVOS FÁRMACOS

Irene Torres Ramón.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

Elisa Quílez Bielsa.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

Belén López Roldán.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

Las guías clínicas internacionales recomiendan el uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM) para el tratamiento inicial y a largo plazo de la enfermedad tromboembólica venosa (ETE) en pacientes con cáncer. Sin embargo, existen varios inconvenientes para su uso prolongado que influyen en la calidad de vida de estos pacientes.

Los nuevos anticoagulantes orales directos tienen características favorables, que los hacen atractivos, como una forma de administración más cómoda (oral, dosis fijas), vida media similar a las heparinas, efecto anticoagulante predecible y pocas interacciones medicamentosas.

En los últimos años se han desarrollado varios anticoagulantes orales directos (ACODs) como alternativa a las HBPM y antagonistas de la vitamina K (AVK) para el tratamiento de la ETE, pero con datos insuficientes acerca de la eficacia y seguridad en pacientes con cáncer. Recientemente se han presentado los resultados de dos estudios que evalúan el beneficio de los ACODs en el tratamiento de la trombosis asociada a cáncer, y en la actualidad hay varios ensayos clínicos en marcha con el mismo objetivo.

TRATAMIENTO INICIAL Y A LARGO PLAZO.

Las guías clínicas acerca de ETE y cáncer más recientes de la American Society of Clinical Oncology (ASCO)¹, American College of Chest Physicians (ACCP)² y European Society of Medical Oncology (ESMO)³, todas ellas anteriores al año 2018, recomiendan las HBPM como primera opción terapéutica inicial y a largo plazo para la enfermedad tromboembólica en pacientes con cáncer, en base a cinco ensayos clínicos.

En el estudio CLOT⁴ se aleatorizaron a 672 pacientes con ETE agudo y cáncer activo a recibir dalteparina, a dosis de 200 UI/kg al día el primer mes, con posterior reducción a 150 UI/kg al día hasta 6 meses, o warfarina a dosis ajustada por INR. El tratamiento durante seis meses con dalteparina resultó en una reducción estadísticamente significativa de cerca de un 50% en el riesgo de recurrencia en el grupo de dalteparina frente a warfarina (tasa de ETE recurrente de 17% con warfarina frente a 9% con dalteparina). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de sangrado mayor (dalteparina 6%, warfarina 4%) o mortalidad global (39% frente a 41%).

En el ensayo clínico CANTHANOX⁵ se incluyeron a 146 pacientes con ETE aguda y cáncer y se aleatorizaron a recibir enoxaparina a dosis de 1,5 mg/kg peso/ día o warfarina durante tres meses. Aunque tras el periodo de tres meses de tratamiento los pacientes en tratamiento con warfarina experimentaron una tasa de sangrado mayor y de recurrencia numéricamente mayor que el grupo de enoxaparina (21,1% frente a 10,5%), estas diferencias no alcanzaron la significación estadística (p=0,09). Usando un análisis de tiempo hasta evento mayor (sangrado mayor o recurrencia), la enoxaparina fue más efectiva que la warfarina (p=0,04).

El ensayo clínico ONCENOX⁶ comparaba el tratamiento con enoxaparina a dos dosis (1 mg/kg/ 12 horas durante 5 días, seguido de 1 mg/kg/ día o 1,5 mg/kg/ día durante 175 días) con warfarina en 122 pacientes con cáncer activo. Durante los 180 días de periodo de tratamiento no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los objetivos de recurrencia, sangrado mayor ni menor.

En el ensayo clínico LITE⁷, los investigadores compararon la administración subcutánea única de tinzaparina, a dosis de 175 UI/kg/ día, frente a warfarina durante tres meses en 200 pacientes con cáncer activo y ETE. Al finalizar los tres meses de tratamiento, las tasas de recurrencia y de sangrado eran similares en ambos grupos de tratamiento; sin embargo, a los 12 meses, los pacientes que habían sido tratados con tinzaparina tenían menor tasa de ETE recurrente (7%) que los tratados con warfarina (16%), diferencia estadísticamente significativa. Las tasas de sangrado mayor no diferían entre ambos grupos.

El ensayo clínico CATCH⁸, publicado más recientemente, incluyó 900 pacientes con ETEV y cáncer, aleatorizados a recibir tinzaparina o warfarina. El objetivo primario fue la ETEV recurrente, incluyendo trombosis venosa profunda sintomática y embolia pulmonar sintomática o incidental. Tras seis meses de tratamiento, aunque la ETEV recurrente fue menor en el grupo de tinzaparina, no se alcanzó la significación estadística (6,9% frente a 10,5%, hazard ratio 0,65, p=0,07). El riesgo de sangrado mayor fue similar en ambos grupos de tratamiento (tinzaparina 2,7%, warfarina 2,4%), mientras que los episodios de sangrado no mayor fueron significativamente menores con tinzaparina (10,9% frente a 15,3%, p=0,004). En comparación con el ensayo clínico CLOT, en CATCH no se realizó una reducción de dosis tras el primer mes de tratamiento. La diferencia entre ambos estudios se podría explicar por las bajas tasas de recurrencia observadas en CATCH respecto a CLOT. En el estudio CATCH se incluyeron menos pacientes con enfermedad metastásica (55% vs 67%), ECOG 2 (23% vs 36%), con historia previa de trombosis (6% vs 11%) o en tratamiento con quimioterapia (53% vs 78%) en comparación con el estudio CLOT.

La dosis óptima de HBPM para el tratamiento a largo plazo en los pacientes con cáncer no está claramente definida. Se recomienda la dalteparina a dosis plenas al menos durante el primer mes y después reducir la dosis un 75% para el resto del periodo de tratamiento, en base al esquema utilizado en el ensayo CLOT. Para el resto de HBPM, no se ha definido una reducción de dosis transcurrido el primer mes.

La duración óptima del tratamiento no ha sido investigada. Las guías clínicas actuales recomiendan que la administración del tratamiento antitrombótico debería prolongarse al menos hasta 3-6 meses. La prolongación del tratamiento más allá de 6 meses debe ser considerada en aquellos pacientes con evidencia clínica de enfermedad activa y/o en aquellos que reciben tratamiento activo frente al cáncer, aunque el beneficio de esta estrategia no está claro y debería evaluarse el riesgo de sangrado en cada caso. En el estudio observacional prospectivo DALTECAN⁹ se evaluó la eficacia y seguridad de dalteparina a largo plazo (hasta 12 meses después de la ETEV). Se incluyeron 109 pacientes. La tasa de ETEV recurrente en el periodo de 7 a 12 meses fue baja (4,1%), la mitad que la observada en los primeros seis meses (8,7%). Las tasas de sangrado mayor fueron menos frecuentes a partir del sexto mes. Más recientemente, Jara-Palomares et al publicaron los resultados del ensayo TiCAT¹⁰, un estudio prospectivo, multicéntrico, abierto y de un solo brazo, que evaluaba el uso más allá de seis meses de tinzaparina en pacientes con ETEV y cáncer. Se evidenció una tendencia a menor tasa de recurrencias en los meses 7 a 12 (1,1%) frente a la encontrada en los 6 primeros meses (4,5%), sin diferencias estadísticamente significativas en las tasas de sangrado no mayor clínicamente relevante (meses 1 a 6: 5,4% vs meses 7 a 12: 3,7%). Ambos trabajos (DALTECAN y TiCAT), si bien aportan información clínicamente relevante acerca de la seguridad y eficacia de las HBPM en el tratamiento extendido de la ETEV asociada a cáncer, tienen la limitación de que no son ensayos clínicos aleatorizados.

El tratamiento crónico con HBPM tiene varias desventajas, como su modo de administración subcutánea diaria, sus costes y la posibilidad de desarrollo de trombopenia inducida. Todo ello facilita la discontinuidad de dicho tratamiento, a pesar de su indicación en determinados casos de mayor riesgo de recurrencia.

NUEVOS FÁRMACOS.

En los últimos años han aparecido nuevos ACODs, con un número creciente de indicaciones terapéuticas. Estos fármacos presentan ventajas frente a los AVK y las HBPM como son un inicio de acción más rápido, vida media relativamente corta, no requieren monitorización y un menor número de interacciones que los AVK.

Los ACODs han demostrado su utilidad en la ETEV en 6 ensayos clínicos fase III¹¹ que evaluaban su papel en el tratamiento a largo plazo de la ETEV. En estos ensayos, solo un 5% de la población estudiada tenía historia de cáncer o cáncer activo. Los análisis y meta-análisis de este subgrupo de pacientes sugerían que los ACODs tenían un perfil de eficacia y seguridad similar a la de aquellos pacientes sin cáncer. Sin embargo, los pacientes con cáncer incluidos en estos ensayos tenían tasas aún menores de enfermedad metastásica y menor mortalidad que en los ensayos CATCH y CLOT, lo cual implicaba menor disponibilidad de datos acerca de la eficacia y seguridad de estos fármacos en pacientes con tratamiento activo para el cáncer.

Recientemente se han presentado los resultados de dos ensayos clínicos que evalúan el beneficio de los ACODs en el tratamiento de la trombosis asociada al cáncer.

El primero de ellos es el HOKUSAI-VTE CANCER¹², un ensayo multicéntrico, prospectivo, aleatorizado y abierto de no-inferioridad, que compara la eficacia y seguridad de edoxabán con dalteparina como monoterapia en el tratamiento de la ETEV sintomática o incidental en pacientes con historia de cáncer o cáncer activo. En este ensayo, los pacientes con cáncer fueron aleatorizados a recibir HBPM durante 5 días, seguido de edoxabán a dosis de 60 mg una vez al día (grupo de edoxabán) o dalteparina subcutánea diaria a dosis de 200 UI/ kg diario durante el primer mes, seguido de dalteparina a dosis de 150 UI/ kg diario (grupo de dalteparina). El edoxabán se administraba a dosis de 30 mg/ día en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 a 50 ml/min o en pacientes con peso de 60 kg o menos o en caso de administración conjunta de inhibidores potentes de la glicoproteína P. El tratamiento se administró

durante al menos 6 meses, pudiendo prolongarse hasta 12 meses. El objetivo primario era la combinación de ETEV recurrente y sangrado mayor en 12 meses. Este ensayo, que incluyó a 1050 pacientes con ETEV y cáncer, mostró una incidencia de la combinación de recurrencia y sangrado mayor de 12,8% en el grupo de edoxabán y del 13,5% en el grupo de dalteparina (hazard ratio 0,97; IC 95% 0,70-1,36; p=0,006 para no inferioridad). Se observaron tasas de recurrencia de 7,9% para edoxabán y de 11,3% en el grupo de dalteparina. La tasa de recurrencia a 6 meses de 8,8% en el grupo de dalteparina es similar a las demostradas en los ensayos CLOT y CATCH. Las tasas de sangrado mayor fueron de 6,9% en la rama de edoxabán frente a 4,0% en el grupo de dalteparina (hazard ratio 1,77, IC 95% 1,03-3,04; p=0,004). La diferencia en las tasas de sangrado mayor fue a expensas de sangrado gastrointestinal en el grupo de edoxabán, principalmente en pacientes con cáncer gastrointestinal. La duración media del tratamiento asignado fue mayor en el grupo de edoxabán (211 días) que en el grupo de dalteparina (184 días). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en términos de mortalidad a 12 meses en ambos grupos (36,6% frente a 39,5% con edoxabán y dalteparina, respectivamente).

El ensayo SELECT-D¹³ es un estudio piloto, aleatorizado y abierto realizado en Reino Unido, que compara rivaroxabán a dosis de 15 mg cada 12 horas durante 21 días, seguido de 20 mg al día, con dalteparina, 200 UI/ kg durante el primer mes, seguido de 150 UI/kg en el tratamiento de la ETEV. Se incluyeron 406 pacientes con cáncer activo y ETEV: trombosis venosa profunda (TVP) aguda sintomática y/o embolia pulmonar (EP) sintomática o incidental. Cerca del 50% de los pacientes evaluados tenían una EP incidental. Después de 6 meses de tratamiento, los pacientes con trombosis residual eran aleatorizados a recibir placebo, o continuar con rivaroxabán por un periodo extendido de 6 meses adicionales. El objetivo primario de este estudio piloto era evaluar la tasa de recurrencia de ETV en los primeros 6 meses. Como objetivo secundario se evaluaba la seguridad mediante la tasa de hemorragia mayor y hemorragia no mayor pero clínicamente relevante, así como evaluar la extensión del tratamiento anticoagulante más allá de 6 meses en pacientes seleccionados. Los resultados mostraron unas tasas de recurrencia del 11% en el grupo de dalteparina frente a 4% en el grupo de rivaroxabán (hazard ratio 0,43; IC 95%, 0,19-0,99). Las tasas de sangrado mayor y de sangrado no-mayor pero clínicamente relevante fueron del 17% y 6% en el grupo de rivaroxabán y dalteparina respectivamente. Las localizaciones de sangrado más frecuentes fueron a nivel gastrointestinal y genitourinario. Finalmente, las diferencias observadas en mortalidad global a 6 meses no fueron estadísticamente significativas (70% y 75% con dalteparina y rivaroxabán respectivamente).

Los resultados de ambos estudios (HOKUSAI-VTE CANCER y SELECT-D) han demostrado que edoxabán y rivaroxabán son igual de efectivos que HBPM en la prevención secundaria de la ETEV, a expensas de un mayor riesgo de sangrado mayor en comparación con dalteparina en pacientes con cáncer, especialmente en aquellos con cáncer gastrointestinal.

Las actualizaciones de 2018 de la guía clínica de la *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH)¹⁴ y de 2019 de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)¹⁵ han incluido ACODs en el manejo de ETEV en pacientes con cáncer, sugiriendo el uso de edoxabán o rivaroxabán en pacientes con ETEV aguda, bajo riesgo de sangrado y sin interacciones importantes con el tratamiento sistémico del paciente.

Sin embargo, actualmente aún existen varias dudas con respecto al uso generalizado de estos nuevos fármacos en pacientes con cáncer.

En primer lugar, el incremento en el riesgo de sangrado observado en ambos estudios podría hacer que las HBPM sean una opción más segura en aquellos pacientes con factores de riesgo hemorrágico: cáncer gastrointestinal o genitourinario, trombopenia, insuficiencia renal con aclaramiento renal entre 30-50 ml/min, uso concomitante de antiagregantes, sangrados graves recientes o presencia de lesiones intracraneales.

Por otro lado, todos los ACODs son metabolizados por la glicoproteína P (gp-P), y apixabán y rivaroxabán, además, también por la vía del citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Existen muchos fármacos que pueden inhibir estas proteínas, de forma que pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de los ACODs (por ejemplo, tamoxifeno, lapatinib, nilotinib, sunitinib). Igualmente, existen otros fármacos que son inductores de la gp-P y del CYP3A4, y que disminuyen los niveles plasmáticos de ACODs (por ejemplo, dexametasona, doxorubicina, vinblastina). Recientemente, la *European Heart Rhythm Association* (EHRA) ha publicado una guía práctica referente a las interacciones conocidas entre los ACODs y diferentes tratamientos contra el cáncer. Sin embargo, aunque esta guía está basada en algunos datos clínicos y farmacológicos, varias de las recomendaciones son únicamente opiniones de expertos. Por lo tanto, son necesarios más estudios para evaluar adecuadamente el efecto de estos fármacos sobre los niveles plasmáticos de los ACODs.

En la actualidad hay varios ensayos en marcha con el objetivo de aportar mayor evidencia en cuanto a la eficacia y seguridad de los diferentes ACODs en el tratamiento de la ETEV en pacientes con cáncer.

El ensayo CARAVAGGIO (NCT03045406) es un ensayo multinacional, prospectivo, aleatorizado, abierto y con objetivo ciego de no inferioridad. Este estudio se está llevando a cabo en 140 centros de 10 países europeos y Estados Unidos. El objetivo del CARAVAGGIO es demostrar que apixabán oral no es inferior a la dalteparina subcutánea en el tratamiento de la trombosis venosa profunda proximal y/o embolismo pulmonar en pacientes con cáncer (activo o historia de cáncer).

El ensayo CANVAS es un estudio de 940 pacientes con el objetivo primario de evaluar si los ACODs son tan efectivos como cualquiera de las heparinas aprobadas por la FDA (dalteparina, enoxaparina o fondaparinux), dadas solas o en transición a dicumarínicos. Cualquiera de los ACODs aprobados para el tratamiento de la enfermedad tromboembólica (apixabán, dabigatrán, edoxabán o rivaroxabán) puede ser usado en la rama experimental. (NCT02744092).

El ensayo CASTA-DIVA aleatoriza 200 pacientes con cáncer y ETEV a recibir rivaroxabán o dalteparina para evaluar la tasa de recurrencia y de sangrado mayor a tres meses. (NCT02746185).

El ensayo clínico fase IV ADAM-VTE pretende explorar la hipótesis de que apixabán se asocia con una menor tasa de sangrados mayores comparado con tratamiento con dalteparina durante 6 meses en cerca de 300 pacientes con ETEV aguda y cáncer, incluyendo trombosis venosa profunda de extremidades superiores, trombosis esplácnica y trombosis de venas cerebrales. (NCT02585713).

Por último, el ensayo CONKO-11 es un ensayo aleatorizado y abierto diseñado para evaluar la satisfacción con el tratamiento en 450 pacientes con ETEV y cáncer tratados con rivaroxabán o dalteparina.

CONCLUSIONES.

En la actualidad, las HBPM aún continúan siendo el tratamiento recomendado por las guías clínicas.

La publicación reciente de dos ensayos clínicos que evalúan la eficacia y la seguridad de los nuevos ACODs en el manejo de la trombosis asociada a cáncer ha mostrado que estos fármacos, más manejables y menos incómodos que las HBPM, pueden ser una alternativa razonable, sobre todo en pacientes con bajo riesgo de sangrado o con poca probabilidad de interacciones farmacológicas.

Son necesarios más estudios que faciliten la selección apropiada de los pacientes para un uso adecuado de estos fármacos en el tratamiento de la trombosis asociada a cáncer.

Tabla resumen de los principales ensayos clínicos aleatorizados que evalúan el tratamiento de la trombosis asociada a cáncer, publicados y en marcha.

Ensayo	Fármaco	Dosis	N	Duración (meses)	ETEV recurrente	Reducción de riesgo	HR	Hemorragia mayor
Ensayos clínicos con heparina de bajo peso molecular frente a dicumarínicos					HBPM vs AVK			HBPM vs AVK
CANTHANOX 2002 ⁽⁴⁾	Enoxaparina	1,5 mg/kg/día	146	3	3,5% vs 5,1%	30%	0,70 (0,12-4,08) P=0,09	16% vs 7% P=0,09
CLOT 2003 ⁽⁵⁾	Dalteparina	200UI/día, 4 semanas, seguido de 150 UI/día	676	6	9% vs 17%	52%	0,48 (0,30-0,77) P=0,002	6% vs 4% P=NS
ONCENOX 2006 ⁽⁶⁾	Enoxaparina	1 mg/kg/día (DB) 1,5 mg/kg/día (DA)	102	3	6,9% (DB) vs 6,3% (DA) vs 10%	31%	0,69 P=NS	6,5% (DB) vs 11% (DA) vs 2,9% P=NS
LITE 2006 ⁽⁷⁾	Tinzaparina	175 UI/kg/día	200	6	7% vs 16%	56%	0,44 (0,17-0,99) P=0,044	7% vs 7% P=NS
CATCH 2015 ⁽⁸⁾	Tinzaparina	175 UI/kg/día	900	6	7,2% vs 10,5%	35%	0,65 (0,41-1,03) P=0,07	2,7% vs 2,4% P=NS
Ensayos clínicos con anticoagulantes orales directos frente a dalteparina					ACOD vs HBPM			ACOD vs HBPM
HOKUSAI-VTE CANCER ⁽¹²⁾	Edoxabán	60 mg al día	1050	12	7,9% vs 11,3%	29%	0,71 (0,48-1,06) P=0,09	6,9% vs 4% P=0,04
SELECT-D ⁽¹³⁾	Rivaroxabán	15 mg cada 12h, 21 días, seguido de 20 mg al día	406	12	4% vs 11%	57%	0,43 (0,19-0,99)	6% vs 4%
Ensayos clínicos en marcha	Fármaco	Tipo de ensayo	N	Duración (meses)	Objetivo primario			
CARAVAGGIO (INCT03045406)	Apixabán	Fase III	1168	6	ETEVI recurrente			
CANVAS (INCT02744092)	Cualquier ACOD	No aplicable	940	6	ETEVI recurrente			
CASTA-DIVA (INCT02746185)	Rivaroxabán	Fase III	159	3	ETEVI recurrente			
ADAM-VTE (INCT02585713)	Apixabán	Fase III	315	6	Sangrado mayor, incluyendo sangrado mortal			
CONKO_11 (INCT02583191)	Rivaroxabán	Fase III	450	3	Satisfacción documentada por el paciente del tratamiento con rivaroxabán comparada con HBPM			

Principales ensayos clínicos aleatorizados que evalúan el tratamiento de la trombosis asociada a cáncer, publicados y en marcha.

ETEVI: Enfermedad tromboembólica venosa. **HR:** Hazard ratio. **AVK:** Antagonistas de la vitamina K. **HBPM:** Heparina de bajo peso molecular. **ACOD:** Anticoagulantes orales directos. **NS:** No significativo. **DB:** Dosis baja. **DA:** Dosis alta.

BIBLIOGRAFIA

1. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M, et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Oncol Pract*. 2007 Nov; 3(6):326-329.
2. Kearon C, Akl EA, Omelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016; 149 (2): 315-352.
3. Mandala M, Falanga A, Roila F. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011; 6: vi85-92.
4. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent thromboembolism in patients with cancer. *N Eng J Med* 2003; 349: 146-153.
5. 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: 1729-1735.
6. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J. 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 Thromb Hemost* 2006; 12: 389-396.
7. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R, et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006; 119: 1062-1072.
8. Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, et al. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314: 677-686.
9. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, Kovacs MJ, Monreal M, Huisman MV, et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months. The DALTECAN study. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 1028-1035.
10. Jara-Palomares L, Solier-Lopez A, Elias-Hernandez T, Asensio-Cruz M, Blasco-Esquivas I, Marin-Barrera L, et al. Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6 months: TiCAT study. *Thromb Res* 2017; 157: 90-96.
11. Verso M, Franco L, Giustozzi M, Becattini C, Agnelli G. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: What news from clinical trials?. *Thromb Res* 2018;164: S168-171
12. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Eng J Med* 2018; 378: 615-624.
13. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018; 36: 2017-2023.
14. Khorana AA, Noble S, Lee AYY, et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated thromboembolism: guidance from the SCC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018; 16: 1891-1894.
15. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease. Version 1.2019-February 28, 2019

SITUACIONES ESPECIALES DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA: RECURRENCIA, ETV INCIDENTAL, QUIMIOTERAPIA Y TRATAMIENTOS DE SOPORTE. RIESGOS Y COMPLICACIONES DE LA ANTICOAGULACIÓN

Jacobo Rogado.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario Infanta Leonor. Madrid.

Alicia Lorenzo.

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Complejo Asistencial de Segovia. Segovia.

Berta Obispo.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario Infanta Leonor. Madrid.

A menudo, en nuestra práctica clínica rutinaria en los pacientes con enfermedad tromboembólica y cáncer, nos encontramos con más frecuencia de la deseada, situaciones complicadas y especiales, en las que debido a su particularidad no existe una amplia evidencia científica.

Estos supuestos, son aquellos pacientes con enfermedad recurrente, aquellos pacientes que presentan una enfermedad tromboembólica venosa incidental, así como aquellos pacientes que se encuentran en tratamiento con quimioterapia o tratamientos con distintos anticuerpos monoclonales. Todo ello, lo revisaremos en extenso en las siguientes líneas, intentando dar claridad a unos temas controvertidos.

Asimismo, revisaremos también cuales son los posibles riesgos y las complicaciones de la anticoagulación en nuestros pacientes con cáncer.

ETV RECURRENTE

En diversos estudios se ha demostrado ampliamente que el paciente con cáncer activo presenta un mayor riesgo de desarrollo de trombosis. A su vez, el paciente con cáncer que desarrolla enfermedad tromboembólica venosa (ETV), presenta un mayor riesgo de desarrollo de complicaciones, a pesar de un correcto manejo y una correcta anticoagulación.

Una de esas posibles complicaciones que con más frecuencia se desarrollan es la recurrencia de la ETV. El primer gran trabajo que sentó las bases para su estudio en pacientes con cáncer fue desarrollado en el año 2002. En él se objetivó claramente en una cohorte compuesta por 842 pacientes, de los cuales 181 presentaban cáncer, que los pacientes oncológicos presentaban un riesgo 3 veces mayor de presentar enfermedad recurrente durante 12 meses de seguimiento, presentando una incidencia acumulada del 20.7% frente al 6.8% en población normal (HR 3.2, IC 1.0-5.4). (REF 1).

Tras este estudio, comenzaron a desarrollarse varios ensayos clínicos aleatorizados en los que se buscaba disminuir la tasa de recurrencia en nuestros pacientes, incluyendo siempre dos brazos en cada ensayo y enfrentando a pacientes en tratamiento con fármacos anti-vitamina K (AVK) y heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en una pauta de 3 a 6 meses. En todos ellos, se objetivó un menor riesgo de recurrencia en pacientes tratados con HBPM, sin evidenciarse mayor riesgo de sangrado.

Entre ellos, el estudio CLOT fue uno de los que presentó una población más amplia y el más relevante de todos. Se incluyeron 672 pacientes, aleatorizándose a recibir tratamiento durante 6 meses con AVK o dalteparina como HBPM a dosis plenas (200 UI/kg cada 24 horas) durante cuatro semanas con posterior reducción de dosis (150 UI/kg cada 24 horas). Se demostró que los pacientes en tratamiento con dalteparina presentaban un menor riesgo de recurrencia (17% vs 9%, $p=0.02$), sin un aumento del riesgo de sangrado mayor significativo (REF 2).

En otro estudio en el que se randomizó a los pacientes a recibir AVK frente a enoxaparina a dosis plenas en dosis única o dos veces al día, se observó aunque sin significación estadística, que los pacientes que recibían HBPM en cualquiera de las dos formas, tenían menor riesgo de recurrencia (7% y 6.3% vs 10% en AVK) (REF 3). Y por último, a este respecto, también cabe destacar el estudio CATCH, el más recientemente publicado, en el que se aleatorizó a recibir AVK o tinzaparina a 900 pacientes. En este estudio, también se objetivó una tendencia a mayor riesgo de recurrencia en los pacientes tratados con AVK (10% vs 7%, $p=0.07$), con mismo riesgo de sangrado mayor (REF 4, 5).

En la actualidad, con la llegada de los nuevos anticoagulantes de acción directa (ACODs), uno de los nuevos objetivos principales en la población oncológica es comprobar su seguridad en esta población. Hoy en día existen al menos 5 ensayos clínicos aleatorizados que comparan estos fármacos con HBPM, con el objetivo de observar si estos tratamientos pudieran disminuir el riesgo de recurrencia sin aumentar el riesgo de sangrado (REF 6). En esta línea, recientemente acaban de ser publicados los datos de un estudio en el que se enfrentaba un brazo de pacientes aleatorizados a recibir edoxaban frente a dalteparina a dosis plenas por cuatro semanas (200 UI/kg al día) seguido de descenso de dosis (150 UI/kg al día), continuando el tratamiento durante 6 meses y hasta un máximo de 12. En este sentido, demostraron que los pacientes que recibían edoxaban presentaban menos riesgo de recurrencia (7.9% vs 11.3%) sin un gran aumento en el riesgo de sangrado mayor (6.9% vs 4.0%) (REF 7).

Gracias a estos estudios y ensayos clínicos, junto a otros que se han ido desarrollando posteriormente, nos han permitido ir identificando distintos datos que nos pueden ayudar a predecir el riesgo de trombosis. En las conclusiones que se derivan de estos trabajos observamos que la enfermedad metastásica, la carga tumoral, el tipo de tumor primario e incluso la enfermedad tumoral en progresión, se encuentran asociados a un mayor riesgo de recurrencia de ETV (REF 1, 2). Recientemente, gracias a este tipo de estudios, se ha desarrollado una escala que se encarga de valorar el riesgo de recurrencia de ETV en los pacientes con cáncer (REF 8). El score de Ottawa valoraba 5 variables en una cohorte retrospectiva: cáncer de pulmón, sexo femenino e historia previa de ETV (sumarían 1 punto cada una de ellas); y cáncer de mama y estadio I de clasificación TNM (sumarían -1 y -2 puntos respectivamente). De este modo, se clasificarían a los pacientes en bajo riesgo (≤ 0 , riesgo de recurrencia del 4.5%) y alto riesgo (≥ 1 , riesgo de recurrencia del 19%). Posteriormente el score fue validado de forma independiente en dos cohortes prospectivas. Sin embargo, en una tercera cohorte extra con población asiática, no fue posible demostrar los datos, con lo que las conclusiones que se puedan extraer de estos trabajos, han de tomarse con precaución y nuevos estudios futuros deben desarrollarse de cara a definir qué pacientes son los que presentan un mayor riesgo de recurrencia (REF 8).

Recomendaciones de manejo

A pesar de estos datos, el manejo clínico de la recurrencia es controvertido, no existiendo una gran evidencia científica. Únicamente existen algunos estudios retrospectivos publicados, de donde no se pueden extraer grandes conclusiones. Las únicas recomendaciones las podremos extraer del consenso de expertos reunidos para el desarrollo de las grandes guías de tratamiento de las distintas sociedades implicadas en el manejo de la trombosis asociada al cáncer, las cuales realizan las siguientes recomendaciones:

- Descartar progresión tumoral (Guías ESMO, NCCN, SEOM).
- Comprobar correcto cumplimiento de la pauta anticoagulante (Guías SEOM).
- Pacientes en tratamiento con AVK:
 - Si INR por debajo de 2: adicionar HBPM hasta obtener niveles de INR entre 2-3 (Guías ESMO).
 - Si INR en rango: valorar cambio a HBPM a dosis plenas por peso (Guías ESMO, Guías SEOM, Guías ISTH)
- Pacientes en tratamiento con HBPM:
 - Comprobar correcta dosis según peso del paciente (Guías SEOM).
 - Descartar Trombocitopenia Inducida por Heparina (Guías SEOM, Guías NCCN).
 - Incrementar dosis de HBPM un 25% y reevaluar clínicamente a la semana al paciente: si mejoría, mantener; si no mejoría, escalada de dosis y medición de actividad anti-Xa (Guías SEOM, Guías ESMO).
 - Considerar dividir dosis a cada 12 horas, si recibiendo una dosis única diaria (Guías SEOM).
 - Medición directa de niveles de actividad de anti-Xa. En dosis única, mantener niveles de anti-Xa entre 1,6-2 UI/mL y en aquellos que lo reciben cada 12 horas, mantener niveles entre 0,8-1 UI/mL (Guías ISTH).
 - Rotar de tipo de heparina (Guías ASCO, Guías SEOM).
 - En pacientes con ETV recurrente asintomática, se recomienda medición de niveles de anti-Xa y ajuste de dosis según estos (Guías ISTH).
 - Considerar canalización de filtro de vena cava en situaciones especiales que contraindiquen la anticoagulación (Guías ASCO) o en enfermedad recurrente en última instancia aunque no exista situación especial (Guías SEOM, Guías ISTH).

ETV INCIDENTAL

En los últimos años, hemos observado un aumento de incidencia de casos de ETV incidental, probablemente gracias al desarrollo constante en las distintas pruebas de imagen que precisan los pacientes oncológicos durante su evolución. Hoy en día, este tipo de eventos supone la mitad de la incidencia de ETV asociada al cáncer, con una prevalencia que oscila entre 1-5%, según sean las características clínico-demográficas de los pacientes (REF 9).

La ETV incidental, por tanto, se ha definido como el diagnóstico casual de ETV en pruebas de imagen solicitadas por cualquier indicación distinta a la del diagnóstico de la trombosis. Sin embargo, a pesar de ser diagnósticos casuales, no tienen por qué tratarse de eventos asintomáticos, dado que en gran parte de los casos, esta sintomatología ha podido pasar desapercibida teniendo en cuenta que la mayor parte de los pacientes con cáncer ya tienen algunos signos o síntomas de base, que pueden ser similares a la clínica producida por estos eventos (REF 10).

En este sentido, las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) con respecto al diagnóstico de esta entidad son claras (REF 11). En pacientes con TEP, sea cual sea el territorio afectado, recomiendan no realizar ningún tipo de prueba confirmatoria, indicando que en aquellos con TEPs subsegmentarios, se realice una ecografía doppler de MMII para descartar una TVP sincrónica no detectada y una revisión exhaustiva de las imágenes para confirmar que exista esa embolia distal pulmonar. Por el contrario, en pacientes con TVP iliofemoral, recomiendan de entrada realización de prueba confirmatoria a través de ecografía doppler pélvica y de compresión de miembros inferiores. (REF 11).

Existen algunos estudios (REF 12-16) que han identificado distintos factores de riesgo para el desarrollo de ETV incidentales, como puede ser la histología de adenocarcinoma, la presencia de enfermedad metastásica y la carga tumoral, la edad avanzada, estado funcional pobre, los periodos de inmovilización incluyendo la hospitalización o las cirugías recientes sean de bajo o alto riesgo, la administración de tratamientos quimioterápicos y diana como veremos en uno de los siguientes apartados, así como la presencia de catéteres venosos centrales y antecedentes de ETV. Es decir, realmente son factores de riesgo similares a los pacientes que desarrollan ETV detectada clínicamente (REF 15).

Con respecto al pronóstico de los pacientes, la evidencia actual recogida en distintos artículos nos indica que no existen diferencias en cuanto a supervivencia / mortalidad en pacientes que desarrollan ETV incidental frente a aquellos con diagnóstico clínico. Asimismo, solo en un estudio prospectivo llevado a cabo en 2011 (REF 17), se han objetivado diferencias estadísticamente significativas con respecto a la tasa de recurrencia, siendo esta ligeramente más baja en pacientes con ETV incidental, no existiendo diferencias en ninguno de ellos con respecto a la tasa de sangrado mayor.

Recomendaciones de manejo

Al igual que en la ETV recurrente, la gran mayoría de estudios realizados en estos pacientes son retrospectivos, por lo que las recomendaciones las continuaremos obteniendo de las diferentes guías de tratamiento de las distintas sociedades.

Las guías nacionales e internacionales nos sugieren las siguientes recomendaciones en los distintos supuestos:

- Anticoagulación estándar con HBPM, siendo la pauta más segura las dosis que sean fraccionadas dos veces al día (Guías ISTH, CHEST, SEOM, ESMO).
- Anticoagulación durante al menos 6 meses a excepción de en TEP subsegmentarios incidentales aislados, donde se debe individualizar el caso dependiendo de las características del paciente y el riesgo de recurrencia o sangrado y si se decide no anticoagular, se deberá hacer una monitorización estrecha del paciente (Guías ISTH, Guías ACCP, REF 18, 19).
- En trombosis visceral o esplácnica incidental, se recomienda tratamiento anticoagulante cuando se detecta de forma aguda, o bien en los que presente signos de extensión de la trombosis en los estudios seriados de imagen (Guías ISTH, REF 20). Sin embargo, en otros estudios prospectivos, la recomendación es la de iniciar el tratamiento anticoagulante sea cual sea el momento en el que se detecte, aunque individualizándose en datos de cronicidad y en caso de trombosis aislada de rama segmentaria intrahepática (REF 18, 21, 22). A tener en cuenta la aparición de datos de hipertensión portal con la posibilidad de desarrollo de varices esofágicas que aumenten el riesgo de sangrado.
- Contraindicaciones para anticoagulación: sangrado activo, hemorragia cerebral activa, lesiones intracraneales o medulares con alto riesgo de sangrado, pericarditis, úlcera péptica activa, hipertensión severa mal controlada, trombocitopenia $<50000/\text{ml}$ y cirugía mayor reciente (Guías ISTH, ESMO).

QUIMIOTERAPIA Y TRATAMIENTOS DE SOPORTE

El tratamiento antitrombótico con HBPM ha demostrado ser una terapia segura y eficaz para la prevención de eventos tromboembólicos en el paciente oncológico considerado de "alto riesgo". Las guías de las principales sociedades oncológicas y no oncológicas reconocen como pacientes de alto riesgo:

- Paciente diagnosticado de mieloma múltiple en tratamiento ambulatorio con lenalidomida o talidomida asociada a corticoides o tratamiento de quimioterapia ambulatorio.
- Paciente que va a ser sometido a cirugía oncológica.
- Paciente hospitalizado por una complicación médica.

La mayoría de los eventos trombóticos ocurren en el medio extrahospitalario (hasta en un 80% de los casos), siendo los pacientes que reciben tratamiento con quimioterapia sistémica el grupo de mayor riesgo para sufrir esta complicación.

En los últimos 25 años se han realizado diversos estudios para intentar demostrar el beneficio de la tromboprolifaxis en los pacientes oncológicos con tumores sólidos que reciben tratamiento de quimioterapia en el medio ambulatorio obteniendo datos conflictivos y no concluyentes por la heterogeneidad de los pacientes incluidos en cada uno de los estudios y los diferentes tratamientos anticoagulantes empleados (REF 23).

Sin embargo, en los últimos 6 años se han publicado cuatro estudios aleatorizados con mayor número de pacientes, que demuestran el beneficio del tratamiento con HBPM en pacientes de alto riesgo sin incremento de riesgo de sangrado mayor ni menor (Tabla 1).

Tabla 1. Ensayos de tromboprofilaxis en el medio ambulatorio en pacientes con quimioterapia

Estudio Año	Nº Pacientes	Tipo de tumor	HBPM	Dosis	ETV (%) QT + HBPM vs. QT
PROTECH (REF 24) 2009	1150	Pulmón, páncreas, estómago, colon y recto, mama, ovario, cabeza y cuello	Nadroparina	3.800 UI/24 h	2,0% vs. 3,9% (ETV + ETAR) p = 0,02
FRAGEM-UK (REF 25) 2011	123	Páncreas	Dalteparina	200 UI/kg/24 h, 4 semanas, seguido de 150 UI/kg/24 h, 8 semanas	3,4% vs. 23% RR: 0,145 p = 0,002
SAVE ONCO (REF 26) 2012	3212	Pulmón, páncreas, estómago, colon y recto, ovario y riñón	Semuloparina	20 mg/24 h	1,2% vs. 3,4% HR: 0,36 p < 0,001
CONKO-004 (REF 27) 2015	312	Páncreas	Enoxaparina	1 mg/kg/24 h, 3 meses, seguido de 40 mg/24 h, 3 meses	6,4 vs. 15,1% HR: 0,40 p = 0,01

Posteriormente se publicaron tres metaanálisis, el último de ellos en 2014 (REF 28) donde se analizó el papel de la tromboprofilaxis ambulatoria objetivando reducción en el riesgo de trombosis sin incremento en el riesgo de sangrados mayores.

Una de las limitaciones de todos los estudios, es la ausencia de beneficio en supervivencia global como cabría esperar al obtener beneficio en la reducción de eventos tromboticos, lo cual ha llevado a su limitación en la aplicación de forma generalizada.

Las principales guías clínicas (ESMO, ACCP, NCCN, ISTH, ASCO y SEOM), recomiendan considerar la tromboprofilaxis con HBPM en pacientes con factores de alto riesgo de trombosis y con bajo riesgo de sangrado, pero no de forma rutinaria en todos los pacientes. Sin embargo, hay disparidad de criterios en cuanto a la consideración de lo que son factores de alto riesgo entre todas las guías, utilizando algunas de ellas factores clínicos y otras el modelo predictivo de riesgo de Khorana.

Los pacientes con mieloma múltiple tratados con talidomida o lenalidomida asociado a quimioterapia o dexametasona presentan alto riesgo de desarrollar un evento tromboembólico venoso con una incidencia de riesgo de ETV de hasta el 28% por lo que 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 en pacientes sin factores de riesgo adicionales.

Tratamiento con anti-VEGF

La inhibición farmacológica de las funciones fisiológicas del eje del factor de crecimiento del endotelio vascular receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF-VEGFR), como son el mantenimiento y protección del endotelio normal, podría contribuir a una mayor predisposición en la aparición de complicaciones tromboembólicas arteriales y venosas.

La evidencia científica publicada a día de hoy, no ha demostrado un incremento de trombosis venosas con el tratamiento con anticuerpos monoclonales antiangiogénicos cuando se ajustan al tiempo de administración del fármaco ni con inhibidores de tirosina quinasa de acción antiangiogénica, sin embargo si que está demostrado el incremento de riesgo de eventos arteriales. En personas de edad avanzada además presentan una mayor incidencia de eventos cerebrovasculares.

No hay suficiente evidencia para recomendar o contraindicar el uso de anticoagulantes de forma rutinaria para prevenir ETV en pacientes con cáncer que vayan a recibir terapia antiangiogénica. Sin embargo en todos aquellos pacientes con historia previa de trombosis arterial o de alto riesgo, se debería plantear profilaxis con aspirina a dosis bajas.

Antes de inicio de cualquier terapia antiangiogénica se deben evaluar correctamente los factores de riesgo cardiovascular del paciente para un correcto manejo y control de los mismos.

Durante el tratamiento de quimioterapia, si aparece un evento tromboembólico venoso grado 4 o bien una trombosis arterial, se debe suspender el tratamiento antiangiogénico de forma permanente. Si nos encontramos ante una ETV grado 3 lo recomendable sería suspender el tratamiento antiangiogénico e iniciar tratamiento anticoagulante y antiagregante. Una vez que haya recibido este tratamiento durante más de dos semanas sin complicaciones hemorrágicas, y en ausencia de tumor con infiltración de vasos sanguíneos, se podría plantear reintroducir el antiangiogénico.

En caso de que desee reiniciarse el fármaco antiangiogénico tras una trombosis arterial, se debe realizar en casos seleccionados en los que la probabilidad de complicaciones hemorrágicas sea baja y realmente se están beneficiando de recibir tratamiento con dicho fármaco.

En ausencia de sangrado activo, se recomienda la anticoagulación en caso de evento trombótico a dosis plenas sin precisar de reducción de dosis. Es preciso tener especial precaución al iniciar tratamiento anticoagulante en aquellos pacientes con infiltración del sistema nervioso central.

La recurrencia de la trombosis, la progresión o la aparición de un nuevo evento trombótico son causas que indican la suspensión del fármaco de forma definitiva (REF 27).

La historia previa de ETV en los 6-12 meses anteriores al inicio de la terapia antiangiogénica, no contraindica de forma absoluta este tratamiento. Sin embargo la asociación de la terapia anticoagulante con la terapia antiangiogénica incrementa el riesgo de sangrado por lo que es preciso un control estricto de estos pacientes. Con el objetivo de evaluar la seguridad de la combinación se diseñaron los estudios BEAT (REF 28) y BRITE (REF 29) donde se comparó la incidencia de sangrado severo en pacientes anticoagulados y no anticoagulados en tratamiento con bevacizumab observando tasas de sangrado superiores en aquellos pacientes anticoagulados (entre el 4-6%).

En el año 2011 se publicó un metaanálisis (REF 30) que incluía 10 estudios con 6055 pacientes tratados con bevacizumab en el que se objetivó que hasta un 10,5% de los pacientes que sufrieron un evento trombótico, habían mantenido el tratamiento con bevacizumab.

RIESGOS Y COMPLICACIONES DE LA ANTICOAGULACION

Son múltiples las complicaciones asociadas a los distintos fármacos anticoagulantes de los que disponemos en la actualidad (HBPM, AVKs, ACODs...), pero cabe destacar que los principales efectos adversos del empleo de estas terapias en los pacientes con cáncer son las hemorrágicas y la recurrencia de enfermedad tromboembólica en el seno de tratamiento anticoagulante (ver apartado ETV recurrente). Menos frecuente pero potencialmente peligrosa es la trombocitopenia inducida por heparina. Otras de las complicaciones del tratamiento anticoagulante son las reacciones alérgicas, necrosis cutánea inducida por AVK, las lesiones cutáneas no necróticas, la osteoporosis o el síndrome del dedo azul (REF 10).

Complicaciones hemorrágicas

Aunque el cáncer activo se considera un estado de hipercoagulabilidad, los pacientes con cáncer tienen mayor riesgo de sangrado que el resto de pacientes. Existen factores específicos del cáncer (tipo de tumor, localización, enfermedad metastásica), del tratamiento (trombocitopenia inducida por quimioterapia) o del paciente (fragilidad, desnutrición, disfunción hepática o renal), así como la necesidad habitual de procedimientos invasivos que contribuyen a aumentar el riesgo de sangrado en estos pacientes. Al igual que los pacientes sin cáncer los lugares más frecuentes de hemorragia son el tracto gastrointestinal y las vías urinarias. Los antecedentes de hemorragia reciente, la insuficiencia renal grave, la inmovilización, la enfermedad metastásica y el peso corporal bajo (<60 Kg) se han identificado como factores predictivos de complicaciones hemorrágicas mayores (REF 31). Las HBPM continúan siendo la primera línea de tratamiento en el paciente con trombosis asociada a cáncer. Las HBPM no requieren control de forma rutinaria, excepto en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min) (REF 32), obesidad extrema o embarazo, donde sí se recomienda su monitorización con niveles de actividad anti-Xa, extraídos en la práctica habitual a las 4 horas de la administración de la heparina (REF 33).

Generalmente la anticoagulación es efectiva y bien tolerada en pacientes con gliomas o metástasis cerebrales, por lo que en caso de no existir contraindicaciones se recomienda terapia anticoagulante a dosis plenas. Se establecen como excepciones los pacientes con afectación secundaria metastásica a nivel de sistema nervioso central de tumor renal o melanoma en los que se recomienda reducir la dosis un 25-50% (si ETV sin criterios de gravedad) y aquellos con afectación del tronco del encéfalo por glioblastoma de alto grado, dado el riesgo hemorrágico asociado, en los que nuevamente se recomienda reducir la dosis en un 25-50% (REF 31).

Las HBPM han demostrado estar asociadas con un bajo riesgo de recurrencia de ETV sin un incremento del riesgo de hemorragia comparado con los AVKs (REF 19). Las interacciones medicamentosas, los vómitos, la disfunción hepática, complicaciones infecciosas o la malnutrición, pueden ocasionar variaciones frecuentes y significativas en el INR.

En cuanto a los ACODs, algunos estudios han demostrado que pueden ser una alternativa en los pacientes con cáncer, sin embargo, las tasas de hemorragia mayor y eventos hemorrágicos menores parecen ser más altas en pacientes con trombosis asociada a cáncer que utilizan ACODs, especialmente aquellos con tumores gastrointestinales o uroteliales. Son necesarios más estudios para evaluar el beneficio y efectos adversos de estos fármacos en el tratamiento de los pacientes con cáncer.

El tratamiento básico de las hemorragias asociadas a anticoagulantes sigue los mismos principios que para las hemorragias con otras etiologías (REF 33). Ante un episodio hemorrágico mayor debe identificarse la causa de sangrado, aplicar medidas hemostáticas locales en el caso que sea posible (taponamiento nasal, compresión arterial...), control de la fuente de sangrado con medidas quirúrgicas, endoscópicas o intervencionistas en caso de que fuese indicado, y administración de tratamiento de soporte (oxígeno, resucitación con fluidos, transfusión de hemoderivados...). En los pacientes con alto riesgo de recurrencia de ETV debe considerarse la inserción de un filtro de VCI (Ver apartado de ETV recurrente).

Una vez resuelto el episodio de sangrado deberá evaluarse la indicación de reanudar la anticoagulación, en ocasiones esta decisión deberá ser consensuada de forma multidisciplinar (Guías ISTH). En caso de precisar reversión urgente de la anticoagulación existen múltiples fármacos disponibles para los distintos anticoagulantes (vitamina K, complejo protrombótico, protamina, idarucizumab...). En caso de evento hemorrágico menor (por ejemplo epistaxis leve) sin repercusión clínica relevante deberá valorarse la suspensión o continuación del tratamiento anticoagulante de forma individualizada (Guías ISTH), así como realizar hemostasia local en los casos que sea posible, un control estricto de los factores de riesgo de hemorragia y una adecuada educación sanitaria al paciente.

Trombocitopenia inducida por heparina (TIH)

La trombocitopenia inducida por heparina es una reacción adversa poco frecuente pero potencialmente fatal mediada por anticuerpos que activan las plaquetas contra el complejo heparina-factor plaquetario 4 (anti-PF4 / heparina), produciendo la liberación de sustancias protrombóticas, consumo de plaquetas y trombocitopenia (REF 34).

Se caracteriza por un descenso brusco (descenso relativo $\geq 50\%$, aunque el número total sea $> 150/109/l$) de las plaquetas o un fenómeno trombótico asociado a trombocitopenia, en un paciente tratado con heparina durante al menos 5 días (5-14 días). El diagnóstico es clínico y de laboratorio, un retraso en el mismo puede conducir a complicaciones trombóticas, amputación o muerte. Por el contrario un diagnóstico erróneo puede conllevar a cambios o suspensión de tratamiento en el paciente no indicada y sus consecuencias.

La monitorización del recuento plaquetario en los pacientes que reciben heparina en los primeros días del tratamiento permite el diagnóstico precoz. Existe un score pronóstico (4Ts scoring system) que permite calcular la probabilidad de haber desarrollado una trombocitopenia inducida por heparina.

En caso de alta sospecha se recomienda suspender el tratamiento con heparina y cambiar el tratamiento a otros fármacos como inhibidores de la trombina (lepidurina, argatroban o bivalirudina) o inhibidores del factor Xa (fondaparinux, danaparoid) y realizar un estudio específico de laboratorio que permitirá la confirmación. Una vez recuperado un recuento plaquetario $> 150/109/l$ puede iniciarse el tratamiento con AVK solapándose, pero está contraindicado con cifras inferiores debido al riesgo de necrosis cutánea por los efectos concomitantes de los AVK y los anticuerpos anti-PF4 / heparina en la disminución de la proteína C (REF 35).

En pacientes que han presentado un episodio de TIH se recomienda el uso de terapias alternativas en tratamientos posteriores. Recientemente se han reportado casos de TIH tratados de forma segura y eficaz con ACODs, sin embargo, no existe en la actualidad evidencia suficiente para recomendar el uso de estos fármacos en la TIH (REF 35).

RESUMEN RECOMENDACIONES

- Ante presencia de recurrencia de ETV, se sugieren las siguientes recomendaciones:
 - Descartar progresión tumoral (Guías ESMO, NCCN, SEOM)
 - Asegurar cumplimiento terapéutico
 - Aumento de dosis de HBPM un 25% o medición de niveles de anti-Xa y ajuste o rotar fármaco
 - Considerar colocación de filtro de vena cava inferior solo en última instancia en estos casos o en caso de contraindicación de anticoagulación
- Ante presencia de ETV incidental, se sugieren las siguientes recomendaciones:
 - Anticoagulación estándar con HBPM al menos durante 6 meses en todo tipo de trombosis a excepción de TEP subsegmentario aislado
 - En TEP subsegmentario aislado, individualizar riesgo de recurrencia y sangrado y si se decide no anticoagular, realización de seguimiento estrecho
- En pacientes con factores de alto riesgo de trombosis y bajo riesgo de sangrado en tratamiento quimioterápico, se recomienda considerar HBPM: recomendado en pacientes con Mieloma y tratamiento con talidomida o lenalidomida.
- No hay suficiente evidencia para recomendar o contraindicar el uso de anticoagulantes de forma rutinaria para prevenir ETV en pacientes con cáncer que vayan a recibir terapia antiangiogénica. En aquellos con trombosis arterial previa, se recomienda profilaxis a dosis baja con aspirina.
- Los antecedentes de hemorragia reciente, la insuficiencia renal grave, la inmovilización, la enfermedad metastásica y el peso corporal bajo (< 60 Kg) se han identificado como factores predictivos de complicaciones hemorrágicas mayores.
- En caso de sangrado mayor, se sugieren las siguientes recomendaciones
 - Aplicar medidas hemostáticas ya sea compresivas o más invasivas (cirugía, embolización, terapia endoscópica...)
 - Plantear colocación de filtro de vena cava inferior en pacientes con riesgo de recurrencia
 - Replantear mediante consenso multidisciplinar e individualizar el caso de cara a la indicación de reanudar la anticoagulación
- En caso de sangrado menor, se sugieren las siguientes recomendaciones
 - Valoración de suspensión o continuación del tratamiento anticoagulante de forma individualizada si no repercusión clínica relevante
- En pacientes que han presentado un episodio de TIH se recomienda el uso de terapias alternativas a la HBPM en tratamientos posteriores.

BIBLIOGRAFÍA

1. P Prandoni, AWA Lensing, A Piccioli, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002 Nov 15;100(10):3484-8
2. Lee AY, Levine MN, Barker RI, 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 Jul 10;349(2):146-53
3. Deitcher S, Kessler CM, Merli G, et al. 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 Thromb Hemost*. 2006;12:389-96
4. Lee AY, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, et al. Tinzaparin vs Warfarin for Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients With Active Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314:677-86
5. Carrier M, Prandoni P. Controversies in the management of cancer-associated thrombosis. *Expert Review of Hematology*. 2016
6. Agnelli G, Becattini C, Bauersachs R, Brenner B, et al. Apixaban versus Dalteparin for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: The Caravaggio Study. *Thromb Haemost*. 2018 Sep;118(9):1668-1678
7. Louzada ML, Majeed H, Dao V, Wells PS. Risk of recurrent venous thromboembolism according to malignancy characteristics in patients with cancer-associated thrombosis: a systematic review of observational and intervention studies. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011;22:86-91.
8. Menapace LA, McCrae KR, Khorana AA. Predictors of recurrent venous thromboembolism and bleeding on anticoagulation. *Thromb Res*. 2016;140 Suppl 1:S93-8.
9. Liebman HA, o'Connell CL. incidental venous thromboembolic events in cancer patients: what we know in 2016. *Thromb Res*. 2016;140 Suppl 1:S18-20.
10. Il Consenso SEOM sobre la enfermedad tromboembólica en pacientes con cáncer. ISBN: 978-84-941074-8-1.
11. Di Nisio M, Lee A, Carrier M, Liebman HA, Khorana AA. diagnosis and treatment of incidental venous thromboembolism in cancer patients. Guidance from the SSC of the ISTH. *J Haemost Thromb*. 2015;13:880-3.
12. O'Connell C, Razavi P, Ghalichi M, boyle S, Vasani S, Mark L, et al. Unsuspected pulmonary emboli adversely impact survival in patients with cancer undergoing routine staging multi-row detector computed tomography scanning. *J Thromb Haemost*. 2011;9:305-11
13. D'izarn MS, Prim AC, Planquette b, Revel MP, Avillach P, Chatellier G, et al. Risk factors and clinical outcome of unsuspected pulmonary embolism in cancer patients: a case-control study. *J. Thromb Haemost*. 2012;10(10):2032-8.
14. Shinagare Ab, Guo M, Hatabu H, Krajewski KM, Andriole K, van den Abbeele Ad, et al. incidence of pulmonary embolism in oncologic outpatients at a tertiary cancer center. *Cancer*. 2011;117:3860-6.
15. Den Exter PL, Hooijer J, dekkers oM, Huisman MV. Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer incidentally diagnosed with pulmonary embolism: a comparison with symptomatic patients. *J Clin oncol*. 2011;29:2405-9.
16. Di Nisio M, Ferrante N, de Tursi M, iacobelli S, Cuccurullo F, buller HR, et al. Incidental venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Thromb Haemost*. 2010;104:1049-54.
17. Font C, Farrús b, Vidal L, Caralt TM, Visa L, Mellado b, et al. incidental versus symptomatic venous thrombosis in cancer: a prospective observational study of 340 consecutive patients. *Ann oncol*. 2011;22:2101-6.
18. Kraaijpoel N, Carrier M. How I treat cancer-associated venous thromboembolism. *Blood*. 2019;133(4):291-298.
19. Di Nisio M, Carrier M. Incidental venous thromboembolism: is anticoagulation indicated? Common Clinical Questions In Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *Hematology*, 2017.
20. Donato AA, Khoche S, Santora J, Wagner b. Clinical outcomes in patients with isolated subsegmental pulmonary emboli diagnosed by multidetector CT pulmonary angiography. *Thromb Res*. 2010;126(4):e266-70.
21. Ageno W, Dentali F, Squizzato A. How I treat splanchnic vein thrombosis. *blood*. 2014;124:3685-91.
22. Pachon V, Trujillo-Santos, J, et al. Cancer-Associated Thrombosis: Beyond Clinical Practice Guidelines—A Multidisciplinary (SEMI-SEOM-SETH) Expert Consensus. Thieme Medical Publishers. 2018.
23. Muñoz A., Gallardo E. Tromboprofilaxis en el paciente oncológico que recibe quimioterapia en un medio extrahospitalario. *Sociedad Española de Oncología Médica*. 2016.

24. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, Verso M, Mandalà M, Cavanna L, et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol.* 2009;10(10):943-9.
25. Maraveyas A, Waters J, Roy R, Fyfe D, Propper D, Lofts F, et al. Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer. *Eur J Cancer.* 2012;48(9):1283-92. 18. Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, Fisher W, Lassen MR, Mismetti P, et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(7):601-9. 13
26. Pelzer U, Opitz B, Deuschinoff G, Stauch M, Reitzig PC, Hahnfeld S, et al. Efficacy of Prophylactic LowMolecular-Weight Heparin for Ambulatory Patients With Advanced Pancreatic Cancer: Outcomes from the CONKO-004 Trial. *J Clin Oncol.* 2015;33(18):2028-34.
27. Muñoz Langa J., Salgado M. Riesgo y manejo de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes que reciben terapia antiangiogénica molecular (anticuerpos monoclonales inhibidores de tirosin quinasa). *Sociedad Española de Oncología Médica.* 2017.
28. Di Nisio M, Porreca E, Otten HM, Rutjes AW. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;8:CD008500
29. Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann Oncol* 2009; 20: 1842-1847
30. Flynn PJ, Sugrue MM, Purdie DM, et al. Serious bleeding events are uncommon in patients with metastatic colorectal cancer receiving bevacizumab as part of a first-line regimen: Results from the BRiTE Observational Cohort Study. *J Clin Oncol* 2008; 26 (suppl 15): 4104.
31. Lee AYY. When can we stop anticoagulation in patients with cancer-associated thrombosis? *Blood.* 2017 Dec 6.
32. Funk DM. Coagulation assays and anticoagulant monitoring. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:460-5.
33. Piran S, Schulman S. Treatment of bleeding complications in patients on anticoagulant therapy. *Blood.* 2019 Jan 31;133(5):425-435.
34. Theodore E, Warkentin and Julia A. M. Anderson. How I treat heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Blood* 2016 128:348-359.
35. Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2017 129:2864-2872.

EL FINAL DE VIDA

Núria Calvo i Vergés.

Servicio de Oncología Médica. Hospital de Sant Pau. Barcelona.

Mercè Pintor Prado.

Servicio de Oncología Médica. Hospital de Sant Pau. Barcelona.

Pilar Jimeno Saenz.

Servicio de Oncología Médica. Hospital de Sant Pau. Barcelona.

El final de vida es la fase terminal de una enfermedad avanzada, cuando han sido agotados todos los tratamientos posibles y se alcanza la irreversibilidad. Es la última fase del ciclo vital de la persona y puede oscilar desde unos pocos días hasta muchos meses, según la situación del paciente y sus enfermedades de base.

La atención debe ir dirigida al enfermo y no a la enfermedad, promoviendo el ajuste del enfermo y de la familia.

CUIDADOS PALIATIVOS

En 2002 la Organización Mundial de la Salud (OMS), definió los cuidados paliativos como un modelo de atención que mejora la calidad de vida de pacientes y familias al afrontar los problemas asociados a enfermedades incurables, mediante la prevención y el alivio del sufrimiento a través de un diagnóstico precoz, una evaluación meticulosa y el tratamiento del dolor y otros problemas físicos, psicológicos, sociales y espirituales.

Principios de los cuidados paliativos

- Proporcionar alivio del dolor y otros síntomas.
- Afirmar la vida y considerar la muerte como un proceso normal.
- No acelerar ni retrasar la muerte.
- Integrar los aspectos psicosociales y espirituales en los cuidados del enfermo.
- Ofrecer apoyo al paciente para que viva de la forma más activa posible hasta la muerte, de acuerdo con sus valores, preferencias y creencias
- Mejorar la calidad de vida del enfermo.
- Ofrecer apoyo a las familias y allegados durante la enfermedad y en el duelo.
- Enfoque de equipo multidisciplinar para responder a las necesidades de los pacientes y sus familias.
- Son aplicables a las fases tempranas de la enfermedad, junto con otras terapias dirigidas a prolongar la vida, como la quimioterapia o la radioterapia.
- Incluyen también las investigaciones necesarias para comprender y manejar mejor situaciones clínicas complejas.

Objetivos de los cuidados paliativos

- Control de síntomas físicos, emocionales, sociales y espirituales. En un programa de cuidados paliativos los síntomas son el primer objetivo en una estrategia terapéutica, pero no el único, ni con frecuencia, el objetivo más difícil de conseguir. Los profesionales han de ser expertos en control sintomático ya que es frecuente que estos pacientes tengan síntomas múltiples, multifactoriales y muy cambiantes.
- Prestar a los pacientes una atención personalizada e integral que abarque todas las esferas afectadas por la enfermedad: aspectos psicoemocionales, comunicación, información, asistencia espiritual, con participación activa del enfermo, aceptando que el proceso de morir es una experiencia muy individual.

Se deben tener en cuenta los principios éticos y morales que envuelven la relación establecida. Servir de soporte a la familia y facilitar al paciente la relación y comunicación dentro de su medio familiar. El programa de paliativos debe contar con recursos suficientes para atender las necesidades o problemas sociales del enfermo y la familia. Dos características fundamentales para la atención al paciente terminal: la flexibilidad y las habilidades de comunicación, flexibilidad para hacer frente a la gran variabilidad de situaciones que se producen en dicha atención. Habilidades de comunicación para poder conocer en el mundo de valores del paciente, conseguir un alto grado de comunicación con él y poder responder a sus preocupaciones y a las de sus familiares.

- Se debe tener en cuenta el testamento vital o cualquier otra manifestación que haya realizado el enfermo acerca de los cuidados que desea para la fase final de su enfermedad y que determinarán en la medida de lo posible la actitud más o menos agresiva en las opciones diagnóstico-terapéuticas a realizar.
- Mantener a los profesionales que realizan el trabajo de cuidar al paciente en condiciones óptimas, evitando el desgaste emocional y otras repercusiones psicológicas negativas.

Un equipo especialista básico se compone, al menos, de un/a médico, un/a enfermero/a, un/a trabajador/a social y un/a psicólogo/a, y se pueden complementar con rehabilitador/a, terapeuta ocupacional, asistente espiritual, voluntarios/as, etc.

El lugar de atención del paciente al final de su vida debe ser individualizado, basándose tanto en consideraciones clínicas como en la preferencia del paciente/familia. Se puede realizar en el domicilio o en un centro hospitalario especializado en cuidados paliativos, atendidos por un equipo multi e interdisciplinario experto en atención paliativa.

Principios generales de control de síntomas

- Evaluación exhaustiva del número y la magnitud de los síntomas que presenta el paciente.
- La determinación de la causa o causas que condicionan la presencia de síntomas. Además de la causa, se debe evaluar la intensidad, impacto físico y emocional y factores que provoquen, mejoren o empeoren cada síntoma.
- Monitorizar los síntomas mediante el uso de instrumentos de medida estandarizados y esquemas de registro adecuados.
- El establecimiento de objetivos terapéuticos realistas con el enfermo y su familia.
- El manejo adecuado de los tratamientos disponibles, tanto de índole farmacológica y no farmacológica.
- Seleccionar los fármacos que hayan demostrado eficacia terapéutica con mínimos efectos secundarios; utilizar las posologías más cómodas y la vías de administración más sencillas.
- La evaluación sistemática y periódica de las intervenciones, los resultados obtenidos y los factores moduladores.
- Recurrir a especialistas de otras disciplinas, cuando el control sintomático no sea factible con las medidas habituales.
- Crear un clima de comunicación abierta, centrada en las demandas del paciente, ofreciendo una ayuda terapéutica que permita aflorar los síntomas de la esfera emocional y proponer estrategias de adaptación y afrontamiento.
- Creatividad y compromiso de apoyo.

La adecuación de estos objetivos a los cambios clínicos, habituales en los pacientes con enfermedades terminales debe ser un proceso dinámico.

Se debe realizar una rigurosa evaluación inicial del paciente. La historia clínica es la herramienta básica que organiza toda la información del paciente y del proceso.

Se debe recoger de forma detallada: los síntomas que sufre el paciente, su situación funcional y emocional, su entorno sociofamiliar, así como el grado de conocimiento sobre su enfermedad y su pronóstico, y los aspectos e carácter existencial y/o espiritual que puedan tener repercusión en el abordaje terapéutico.

La reevaluación sistemática y periódica de los síntomas y la respuesta a las intervenciones, es fundamental para identificar o modificar los objetivos del tratamiento.

Para evaluar y monitorizar los síntomas se dispone de múltiples herramientas que permiten medirlos y valorar la respuesta al tratamiento.

Síntomas en la fase final de vida

Los síntomas que con más frecuencia presentan los pacientes en la fase final de la vida son:

- Dolor (Ver módulo 4)
- Disnea (Ver módulo 3-21)
- Fatiga (Ver módulo 3-27)
- Náuseas/vómitos (Ver módulo 3-22)
- Obstrucción intestinal (Ver módulo 3-22)
- Síndrome anorexia-caquexia (Ver módulo 3-30)
- Ansiedad (Ver módulo 3-25)
- Depresión (Ver módulo 3-25)
- Delirium (Ver apartado 2)

DELIRIUM

El delirium es un síndrome neurocognitivo y conductual complejo que puede aparecer durante todo el curso de la enfermedad oncológica y con mayor frecuencia en pacientes con enfermedades graves o avanzadas.

Entre un 85-90 % de los pacientes oncológicos terminales presentaran delirium en las horas o días previos a la muerte.

Su presentación clínica se relaciona con un alto grado de sufrimiento en los pacientes, los miembros de su familia y el equipo terapéutico.

Criterios diagnósticos DSM-IV

- Alteración de la conciencia con reducción de la capacidad para centrar, mantener o dirigir la atención.
- Alteración cognitiva (deterioro de la memoria, desorientación, alteración del lenguaje) o alteraciones perceptivas que no son consecuencia de un síndrome demencial establecido.
- La alteración se instaura en un periodo corto de tiempo (horas-días) y tiende a fluctuar a lo largo del día.
- Existe una causa orgánica subyacente, trastorno médico general, medicamentos o combinación de etiologías.

Etiología

Generalmente no existe una única causa responsable, sino que el origen suele ser multifactorial estando implicados tanto factores desencadenantes como factores predisponentes o de vulnerabilidad.

Factores predisponentes

- **Personales:** Edad avanzada, varón, deterioro cognitivo previo, depresión, inmovilidad.
- **Patológicos:** Deshidratación, desnutrición, alteraciones metabólicas, demencia, depresión, enfermedad orgánica cerebral.
- **Farmacológicos:** Polifarmacia, dependencia a drogas o alcohol, psicotropos, opioides.
- **Ambientales:** Aislamiento social, déficit sensorial, cambio frecuente del entorno y/o cuidador.

Factores desencadenantes

- **Intracraneales:** tumor cerebral, metástasis cerebrales o meníngeas, ICTUS, estatus epiléptico, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible.
- **Disfunción o fallo de órganos:** cardíaca, renal, hepática, respiratoria.
- **Infeción o sepsis:** de cualquier origen.
- **Metabólicas:** deshidratación, alteraciones metabólicas: hipercalcemia, hiponatremia, hipomagnesemia, hipoglicemia.
- **Hematológicas:** anemia, coagulación intravascular diseminada
- **Fármacos:** benzodiazepinas, opioides, antidepresivos, anticolinérgicos, anticonvulsivantes, corticoides, antagonistas H₂, AINES.
- **Deprivación:** alcohol, benzodiazepinas, drogas.

Clasificación

- **Hiperactivo:** El paciente se encuentra hiperalerta, agitado alucinaciones, delirios, agitación psicomotriz.

Causas: síndromes de abstinencia, insuficiencia hepática, opioides, corticosteroides.

- **Hipoactivo:** El paciente se encuentra hipoalerta, letargia, somnoliento, decaído, bradipsíquico,

Causas: encefalopatías metabólicas, intoxicación por benzodiazepinas, deshidratación.

- **Mixto:** Alterna momentos de agitación con otros de letargia. Es el tipo más frecuente, constituyendo más del 50 % de los deliriums.

Tratamiento

El objetivo primario para el tratamiento del delirium es la prevención. Se debe intervenir en los factores precipitantes reversibles. Esta acción ha demostrado ser efectiva en disminuir la incidencia, las recaídas y los costos asociados.

Medidas preventivas

- Reducir la polifarmacia, restringir el uso de sedantes, anticolinérgicos.
- Control del dolor.
- Reorientar al paciente frecuentemente.
- Actividades de estimulación cognitiva: juegos de palabras, habilidades.
- Facilitar la orientación a la realidad: reloj, tablero con calendario, fotos, colocar objetos personales en la habitación.
- Higiene del sueño: adecuado ritmo del sueño-vigilia, ajustar las intervenciones en el paciente respetando el sueño, reducir el ruido.
- Proporcionar ayudas para los déficits sensoriales: gafas, luz, audífonos.
- Estimular la movilización, minimizar el uso de catéteres, vías intravenosas, sondajes, restricciones físicas.
- Monitorizar las alteraciones de fluidos y electrolitos.
- Controlar la nutrición, forzar la ingesta hídrica.
- Controlar el ritmo deposicional y urinario.

Tratamiento farmacológico

Tratamiento etiológico

Si se identifican los factores potencialmente causantes, el tratamiento debe ser etiológico, controlando simultáneamente los síntomas del delirium.

- Tratamiento antibiótico para la infección.
- Reducir o eliminar los psicofármacos.
- Hidratación, en caso de deshidratación.
- Tratar las alteraciones metabólicas.
- Tratar la hipoxemia.
- Tratar la retención urinaria y el estreñimiento.

Tratamiento sintomático

Se basa en el uso de neurolepticos, solos o asociados a benzodiazepinas.

El fármaco elegido debe darse a dosis bajas y durante el mínimo tiempo, monitorizando los posibles efectos adversos.

1- Neurolepticos

Son el tratamiento de elección. Se clasifican en típicos: haloperidol, clorpromazina, levomepromazina y atípicos: risperidona, olanzapina, quetiapina, atendiendo a su mecanismo de acción. Los primeros bloquean receptores dopaminérgicos sin selectividad regional, mientras que los segundos son más selectivos a nivel del área mesolímbica, teniendo también actividad antiserotonérgica, teniendo menos efectos secundarios extrapiramidales y distonías.

Haloperidol

- Es el tratamiento de elección.
- Puede producir efectos extrapiramidales a altas dosis.
- Dosis 1.5-2.5 mg/8h/vo,sc.
- Dosis de rescate 1.5-2,5 mg/sc/cada 20-30 minutos. Si después de 3 rescates no hay control de los síntomas, pasar a otro neuroleptico más sedante.

Clorpromazina

- Es más sedante y anticolinérgico que el haloperidol.
- No se recomienda su uso sc por ser muy irritante.
- Dosis 12.5 mg/4-6h/vo,iv,im.
- Dosis de rescate 12.5 mg cada 20-30 minutos. Si después de 3 rescates no hay control de los síntomas, considerar el uso de una benzodiazepina.

Levomepromazina

- Tiene acción analgésica débil, antipsicótica, antiemética y sedante.
- Dosis 12.5-25 mg/6h/im,iv,sc.
- Dosis de rescate 12.5 mg cada 20-30 minutos. Si después de 3 rescates no hay control de los síntomas, considerar el uso de una benzodiazepina.

Risperidona

- Está disponible en comprimidos orales, bucodispersables y en solución oral.
- Puede producir efectos extrapiramidales a dosis superiores a 6mg/día.
- Dosis 0.25-3 mg/12-24h/vo.

Olanzapina

- Es más sedante que la risperidona.
- Dosis de inicio entre 2.5-10 mg/12-24h/vo,im.

Quetiapina

- Es más sedante, eficaz en trastorno del sueño.
- Puede provocar hipotensión ortostática.
- Dosis de inicio 25-50 mg/12-24h/vo. Pudiendo aumentar hasta 150-200 mg/día.

2- Benzodiacepinas

- Son el tratamiento de elección en el delirium precipitado por la abstinencia de alcohol o drogas.
- Indicadas en crisis de agitación refractarias a neurolépticos.

Midazolam

- Dosis de inicio 2.5-5 mg/10 minutos/iv,sc, hasta control de la agitación y seguir con 5-15 mg/4h o de 30-100 mg/24h en infusión continua.

Lorazepam

- Tiene efecto ansiolítico sedante.
- Dosis de inicio 0.5-2 mg/6-8h/vo,sublingual.

3- Psicoestimulantes

Metilfenidato

- En delirium hipoactivo por fallo orgánico.
- Dosis de inicio 5 mg/24h, pudiendo aumentar hasta 10-30 mg/24h.

Intervención sobre la familia

- Explicar a la familia lo que está ocurriendo, haciendo hincapié en que no se trata de un proceso de demencia o locura.
- Advertir de los posibles cambios y fluctuaciones en el nivel de conciencia.
- Explicar como pueden ayudar en el cuidado del paciente. Su presencia puede reducir la ansiedad y desorientación del paciente, transmitiendo confianza, seguridad y tranquilidad.
- Proporcionar presencia y apoyo siempre que sea posible.

ATENCIÓN PSICOSOCIAL AL ENFERMO

Enfrentarse a una enfermedad amenazante para la vida ocasiona una serie de necesidades psicosociales en los pacientes, como la ansiedad, depresión, etc.

Las personas utilizan distintos recursos de afrontamiento y apoyo emocional para responder a sus necesidades psicosociales.

Se deben evaluar los siguientes aspectos:

- **Aspectos relativos al momento vital**
Según el momento vital del la vida y las circunstancias, cambiará mucho la respuesta a la enfermedad. Hay que considerar si tiene hijos pequeños, si se truncan las expectativas de futuro precozmente, etc.
- **Significado e impacto de la enfermedad**
Cada enfermedad tiene un significado especial para cada paciente: cáncer, SIDA, cardiopatía...
Encontrar sentido a la vida en esos momentos se asocia ala capacidad de tolerar los síntomas y a la satisfacción con la propia calidad de vida.
- **Información**
Valorar las necesidades de información, facilitar su elaboración e integración psicológica, así como el manejo de las reacciones que genera.
- **Estilo de afrontamiento**
Constituido per las estrategias que se utilizan para resolver problemas. Incluye la negación, evitación, espíritu luchador, etc. Muchas veces un mismo paciente puede utilizar varias estrategias. Reforzar los que resulten adaptativos y modificando los desadaptativos.

La negación extrema es síntoma de depresión.

- **Impacto en la percepción de uno mismo**
Mantenimiento de la autonomía, de la imagen corporal, higiene o continuidad en las relaciones.
- **Relaciones**
La preocupación por los miembros de la familia suele ser un aspecto esencial de los pacientes en situación de enfermedad terminal.
- **Fuentes de estrés**
Pueden ser económicas, de trabajo, legales, etc.
- **Recursos espirituales**
Los enfermos capaces de encontrar sentido a la vida tienen mayor bienestar psicoespiritual, mejor calidad de vida y menor sufrimiento psicológico
- **Circunstancias económicas**
La enfermedad puede tener un impacto económico muy importante en el paciente y su familia
- **Relación médico-paciente**
El paciente debe sentirse seguro, saber que sus necesidades van a ser atendidas.

ATENCIÓN A LA FAMILIA

Cuando se habla de familia, en el ámbito psicológico, se debe entender en su sentido más amplio. Según Doka debe incluir "cualquier persona que forme parte del círculo próximo en el que interactúe el enfermo, comparte información y se siente fuertemente vinculado". Se trata de la "red íntima" del paciente o sea, las personas afectivamente significativas para el paciente.

El cuidado de la familia es esencial si se quiere garantizar un buen cuidado del enfermo, puesto que la enfermedad necesariamente va a afectar a todos los miembros de la familia.

Considerar a la familia parte del proceso de atención al enfermo. La familia es prestadora de cuidados durante todo el proceso de la enfermedad y va a encargarse de muchas tareas que tienen que ver con el cuidado, la comunicación, y son fuente de apoyo emocional primario para el paciente.

La familia ha de ser receptora de cuidados por parte del equipo asistencial durante todo el proceso de la enfermedad, pero esta atención ha de extenderse tras el fallecimiento, durante el proceso del duelo.

Aspectos relevantes a considerar

- La familia es parte de la unidad a tratar junto con el enfermo.
- Tener en cuenta la estructura y recursos: funciones, roles de los distintos miembros, aspectos sociales, relacionales y económicos.
- Identificar al cuidador/a principal y explicitar sus funciones.
- Identificar sus necesidades y demandas, preocupaciones y expectativas.
- Evaluar y promover la capacidad cuidadora práctica: soporte a las actividades diarias.
- Identificar el riesgo de duelo complicado y de claudicación familiar.
- Identificar y atender a personas o situaciones de especial vulnerabilidad (mayores, adolescentes, niños, historia de adicciones, etc.) o riesgo (pérdidas recientes, impacto emocional, aislamiento social, aspectos económicos).
- Identificar y prever riesgo de divergencia y conflicto familiar, por ejemplo con respecto a la información al paciente, definición de objetivos terapéuticos.
- Identificar el riesgo de conspiración de silencio (negativa a que el paciente tenga información diagnóstica y pronóstica). Se trata de una situación que requiere un manejo delicado y gradual, que permita a la familia adaptarse y aceptar.

ATENCIÓN ESPIRITUAL

Holloway define la espiritualidad como "una dimensión que reúne actitudes, creencias, sentimientos y prácticas que van más allá de los estrictamente racional y material".

Se deben reconocer la creencias espirituales de los pacientes, su espiritualidad personal, la integración en una comunidad espiritual, rituales, restricciones, y implicaciones para el cuidado médico y planificación de las últimas disposiciones.

Se pueden explorar la necesidades espirituales, utilizando las técnicas básicas de comunicación: preguntas abiertas, escucha activa, silencios y contacto físico, mediante estas 4 cuestiones,:

- ¿Cuál es tu fe o cuales son tus creencias?
- ¿Qué papel juegan en el cuidado de tu salud?
- ¿Formas parte de un grupo espiritual o religioso?
- ¿Cómo podrían manejarse estas cuestiones por el equipo que atiende al paciente?

Los estudios que hablan de fe se refieren a su aspecto religioso, mostrando que la fe otorga fuerza, se asocia a actitudes positivas con relación al diagnóstico y a la calidad de vida y sirve de apoyo a los individuos con enfermedad terminal.

Es importante considerar las diferencias culturales respecto a la espiritualidad, sin que ello justifique la falta de atención a estos aspectos en personas que pertenecen a grupos culturales distintos al nuestro.

RESUMEN

El final de vida es la fase terminal de una enfermedad avanzada, cuando han sido agotados todos los tratamientos posibles y se alcanza la irreversibilidad.

Los cuidados paliativos son el modelo de atención en esta fase de la enfermedad, centrándose en el tratamiento del dolor y otros problemas físicos, psicológicos, sociales y espirituales.

En este capítulo se abordan las siguientes situaciones de la fase de final de vida:

- Principios i objetivos de los cuidados paliativos
- Delirium
- Atención psicosocial al enfermo
- Atención a la familia
- Atención espiritual

BIBLIOGRAFIA

1. Cherny NI, Fallon MT, Kaasa S, Portenoy RK, Currow DC. Palliative Medicine. 5ª ed. Oxford, 2015
2. Gómez-Batiste X, González-Olmedo MP, Maté J, González-Barboteo J, Duran A, Codorniu N, Trelis J et al. Principios básicos de la Atención paliativa de personas con enfermedades crónicas evolutivas y pronóstico de vida limitado y sus familias. Observatorio Quality. Centro Colaborador de la OMS para Programas Públicos de Cuidados Paliativos del Instituto Català d'Oncologia. Barcelona, 2011
3. Porta J., Gómez Batiste X., Tuca A. Manual de Control de síntomas en pacientes con Cáncer Avanzado y Terminal. 2ª ed. Arán Ediciones, S.L., 2008
4. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Madrid: Plan Nacional para el SNS de MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guía de Práctica Clínica en el SNS: Osteba N° 2006-08
5. Nuñez Olarte JM, López Imedio E. Guía rápida de manejo avanzado de síntomas en el paciente terminal, 2007.
6. Gómez-Batiste X., Planas Domingo j., Roca Casa J., Viladiu Zuemada P. Cuidados Paliativos en Oncología. Ed. Jims, 1996

TRATAMIENTO DE SINTOMAS REFRACTARIOS EN EL FINAL DE LA VIDA. SEDACION PALIATIVA Y TERMINAL, SUS INDICACIONES Y CONSIDERACIONES ETICAS

Albert Tuca Rodríguez.

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 de 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 consciencia 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 evolución 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 (%)

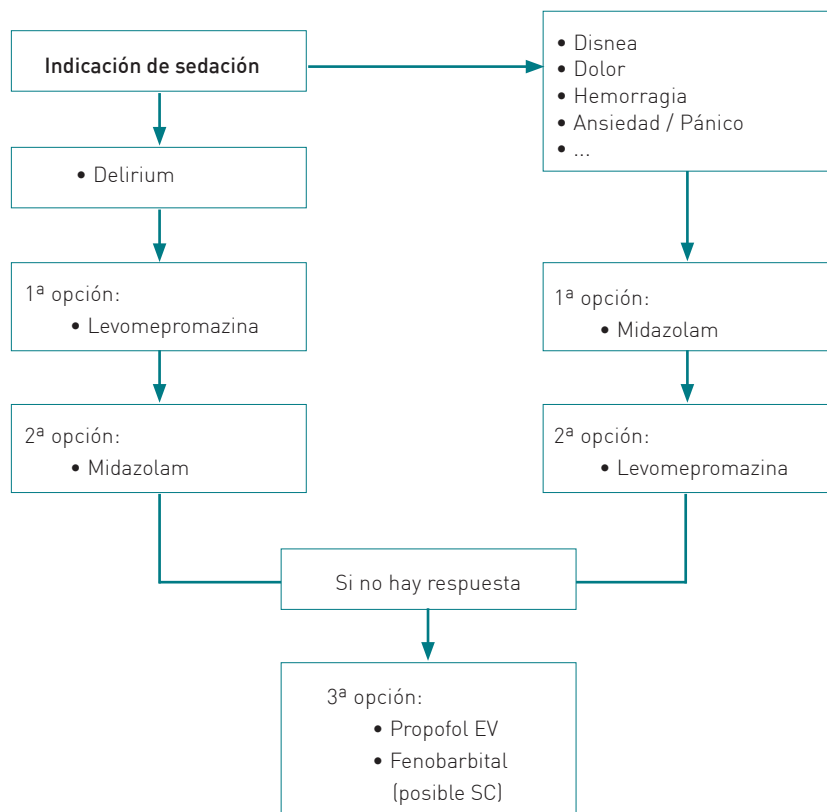
	Disnea	Dolor	Delirium agitado	Vómitos incoheribles	Hemorragia	Deterioro general	Sufrimiento psicológico
Ventafriidda (1990)	52	49	17	8	-	-	-
Ojeda (1987)	74	6	37	3	8	-	-
Stone (1997)	20	20	60	-	-	-	26
Morita (1999)	41	13	42	2	-	-	2
Porta (1999)	23	23	21	6	9	2	36
Faisinger (2000)	27	7	62	9	3	-	11
Chiu (2001)	23	10	57	-	-	-	-
Valor medio	35	19	44	6	7	2	19

FÁRMACOS UTILIZADOS EN LA SEDACIÓN

Los fármacos más utilizados de forma aislada 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 benzodiazepinas 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 infusión⁹. 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 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 el 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 cognitivo, 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 sustitución 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 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 confiere 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 contemplan 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, Estibalez 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 Víctor Grifols i Lucas. Barcelona: Fundació Víctor Grifols i Lucas, 2003.
13. Porta J. Sedación al final de la vida: aspectos clínicos y éticos. Geriátria y Gerontología 2003;38:44-52.

EL NIÑO Y EL ADOLESCENTE EN SITUACIÓN DE FINAL DE VIDA

Ester Pérez Lledó.

Servicio de pediatría. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante.

Rosa Gil Aparicio.

Servicio de pediatría. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante.

María Eli Valerio Alonso.

Servicio de pediatría. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante.

Definición y epidemiología de los cuidados paliativos pediátricos (CPP)

La OMS define en 2002 los CPP como "el cuidado activo total de cuerpo, mente y espíritu de los niños con enfermedades que ponen en peligro su vida, o limitan su existencia, e incluyen el apoyo a su familia. Comienzan cuando se diagnostica una enfermedad amenazante para la vida, y continúan independientemente de si el niño recibe o no tratamiento de la propia enfermedad. Los tratamientos paliativos y curativos no son excluyentes"¹.

El avance de la Medicina y la tecnología condiciona un aumento de la prevalencia de niños vulnerables, con discapacidad y enfermedades incurables. La sociedad actual no espera que los niños se mueran. Sin embargo, en España cada año mueren alrededor de 2.200-3.000 niños (el 60% por muertes previsible, debidas a enfermedades limitantes y/o amenazantes para la vida, 30% por cáncer y 70% por enfermedades neurodegenerativas, metabólicas y genéticas, si excluimos el periodo neonatal), y en cuanto a su prevalencia, entre 5500-7400 niños/año requieren CPP. La OMS calcula que 21,6 millones de niños en todo el mundo se beneficiarían de CPP.²

Estándares de atención de CPP

Los documentos que rigen la atención paliativa del niño y el adolescente son: El documento **IMPACCT** (2007)¹, que define los estándares mínimos de calidad de atención en CPP en Europa, y, en España, el **documento del Ministerio de Sanidad** (2014), "Cuidados Paliativos Pediátricos en el Sistema Nacional de Salud. Criterios de atención", que describe las peculiaridades de los CPP, situación en España, epidemiología y criterios de atención en los niños².

No todos los niños con enfermedades graves precisan una unidad de CPP en todo momento, pero sí un enfoque paliativo por todos los profesionales que los atienden¹.

Especificidad de los CPP

Los CP en niños y en adolescentes tienen una serie de peculiaridades¹:

- Gran variedad de enfermedades específicas de la infancia, con gran variabilidad pronóstica. Por este motivo, la Association for Children with Life Threatening or terminal conditions and their families (**ACT**)¹ los clasifica en 4 grandes grupos de condiciones médicas. El paciente con enfermedad oncológica con posibilidad de tratamiento curativo, pero que puede fracasar, se encontraría en el **grupo 1**, y aquel con enfermedad progresiva, cáncer avanzado con metástasis, en el **grupo 3**
- La Pediatría atiende un amplio rango de edades, y al niño en desarrollo (físico, emocional y cognitivo), que debemos conocer para su adecuada atención.
- Su número reducido, comparado con los adultos, limita la experiencia de los profesionales. Existe disponibilidad limitada de fármacos aprobados en Pediatría, y de formulaciones adecuadas; y, puesto que los CPP son una disciplina relativamente nueva, existe aún falta de investigación y de evidencia científica propia.
- Papel de los padres: Muy involucrados como cuidadores y en la toma de decisiones, por lo que la Unidad de Atención es el niño y su familia. Son los representantes legales, lo que supone riesgo de no respetar la autonomía del menor. Así mismo, implica un gran cambio de vida, gran impacto social, y riesgo mediático.
- La muerte de un niño siempre es muy difícil de asumir, tanto para la familia como para el personal sanitario. Implica riesgo de obstinación terapéutica. Además, hay mayor riesgo de duelo complicado o patológico.

CPP en el paciente con enfermedad oncológica pediátrica y adolescente

Aunque actualmente la supervivencia del cáncer infantil es muy alta (hasta de un 80%), continúa siendo una causa importante de muerte infantil, y es la segunda causa de muerte en la infancia en los países desarrollados³.

La atención paliativa del niño con cáncer debe ser precoz (independientemente de su pronóstico, recomendación de la AAP, OMS y EAPC), holística y cambiante, adaptada a las necesidades de cada momento, y debe extenderse durante el duelo de la familia^{1,4}. A pesar de esta recomendación, los CPP en niños con enfermedad oncológica comienzan muy tarde, próximos a su fallecimiento, y muchos no los reciben (sólo el 55%)⁴. Los niños que fallecen por cáncer presentan un **importante sufrimiento** durante el último mes de vida⁵. Es esencial una comunicación honesta, serena y respetuosa, adaptada y continuada en el tiempo, sobre el pronóstico y el plan terapéutico, y la integración de la atención paliativa en la rutina de la atención al niño con cáncer mejora el control de síntomas y la calidad de vida de los pacientes y sus familias⁶.

Tumores más frecuentes en la edad pediátrica. Consideraciones en CPP.⁷

En España se diagnostica anualmente un nuevo caso de cáncer por 6500 niños menores de 15 años, unos 1100 casos nuevos, además de 450 casos de adolescentes de 15 a 19 años. Hay una mayor incidencia, para la mayoría de tumores, en niños que en niñas⁷. Las neoplasias más frecuentes en la edad pediátrica son las leucemias, seguido de los tumores del sistema nervioso central (SNC), y linfomas. Les sigue en frecuencia el neuroblastoma y los tumores óseos (sarcoma de Ewing y osteosarcoma)⁷.

Leucemias y linfomas:

Suelen ser cánceres de rápida evolución, por lo que el tiempo en CPP suele ser escaso. Las recaídas suelen localizarse en médula ósea (MO) y SNC. La clínica predominante por afectación de MO es: Fiebre por leucopenia, astenia por la anemia, y riesgo de sangrado por la trombopenia. La clínica por afectación del SNC es: cefalea, náuseas, crisis epilépticas y desorientación.

Tumores del SNC:

Debido a su pronóstico y complejidad, su derivación a CPP suele ser precoz y su atención por los equipos de CPP más prolongada. Suelen asociar en su evolución, con más frecuencia, discapacidad física y psíquica, con un deterioro lento y aparición de síntomas de manejo difícil, que requieren gran esfuerzo del equipo de CPP y cuidadores para su control. Síntomas más comunes: Cefalea, disfagia, parálisis, inmovilidad, dificultad para el habla, etc. Pueden requerir dispositivos externos, como válvulas de derivación ventriculoperitoneal y botón o sonda gástrica. En este grupo, los corticoides son ampliamente utilizados, lo que lleva consigo muchos efectos secundarios.

Neuroblastoma:

Es el segundo tumor sólido en frecuencia en la edad pediátrica. Suelen entrar muy tarde en los programas de CPP, debido a la gran cantidad de ensayos clínicos disponibles.

Los síntomas principales son: Dolor y distensión abdominal, que puede condicionar dificultad respiratoria al final de la vida, dolores óseos por metástasis, problemas derivados de la infiltración de MO, y gran astenia. Pueden beneficiarse de quimioterapia y radioterapia paliativas, en casos individualizados, para el control de síntomas.

Tumores óseos:

Suelen ser pacientes adolescentes, con dificultades para la comunicación (con la familia y el equipo de atención). Suelen permanecer un largo periodo de tiempo en programas de CPP, ya que son tumores de progresión lenta, y pueden beneficiarse de tratamientos paliativos como la radioterapia, cirugía, quimioterapia.

Clínica: Suelen presentar dolores óseos importantes. Suelen recaer en forma de metástasis pulmonares y pleurales, que pueden ocasionar disnea, y hay riesgo de recibir tratamientos invasivos. El Sarcomas de Ewing puede recaer en forma de compresión medular, y requerir tratamiento con corticoides a altas dosis, o cirugía descompresiva.

Planificación y atención al niño cáncer y su familia al final de la vida

Planificación y atención al proceso de morir⁸

Morir es un proceso con diferentes fases que culminan en el evento final de la muerte. Concebir la muerte como proceso permite **acompañar** al paciente y a su familia en el camino, y **adecuar el esfuerzo terapéutico** con el objetivo del mayor bienestar integral del paciente. Hay que evitar tanto acelerar como retrasar el proceso de morir⁸.

Fase de agonía o situación de últimos días (SUD)

Cuando la muerte se produce de forma gradual, viene precedida por la agonía. Se denomina **agonía o SUD** al período de la vida en el que se produce, de forma progresiva, el cese de las funciones vitales del paciente. Generalmente dura menos de 1 semana, y lleva consigo cambios psicofísicos y gran impacto emocional⁸.

Comunicación, planificación y manejo de síntomas en SUD^{9,10}

Comunicar bien es la base del éxito de la atención paliativa en esta etapa: La adecuada comunicación con la familia y el paciente (adaptada a sus necesidades y nivel madurativo) facilita su adaptación a la vida con la enfermedad, y a su fallecimiento, y capacita a la familia en el cuidado del ser querido⁹.

Al final de la vida del niño, es necesario que el equipo sanitario realice un seguimiento estrecho que permita optimizar el control de síntomas, apoyar y dar seguridad al paciente y a su familia⁹. Atenderemos los siguientes aspectos¹⁰:

Aspectos sociales y familiares:

- Debemos informar a la familia y cuidadores de la nueva fase (SUD) y asegurarnos de que lo han comprendido. Informaremos sobre los cambios físicos que van a aparecer, y que estos no aumentan el sufrimiento de su ser querido.
- Debemos informar a la familia de lo que pueden seguir haciendo, y reforzar a los padres en su papel de cuidadores.

Cuidados físicos:

- **Debemos evaluar las necesidades del niño, y explicar y consensuar el plan de cuidados** con el paciente y su familia/cuidadores (proporcionar por escrito). Incluir y respetar los deseos, valores y vínculos del niño y su familia en el plan de cuidados.
- **Tratar los síntomas** que producen sufrimiento, monitorizar los síntomas y garantizar los fármacos necesarios (anticiparnos y planificar imprevistos). Elegir la mejor vía de administración de la medicación. Revisar la medicación y suspender los fármacos y dispositivos no necesarios; evitar la toma de constantes e intervenciones innecesarias (explicarlo a la familia, y consensuarlo con ellos).

Aspectos psicológicos, religiosos y espirituales:

- Debemos valorar las necesidades psicológicas, religiosas y espirituales del paciente y su familia, y facilitar la atención en un ambiente tranquilo, en el lugar que el niño y la familia han elegido (debe ofrecerse la atención domiciliaria)¹¹ y facilitar los recursos necesarios para su atención (asegurar la atención durante las 24 horas al día).
- Debemos explorar los deseos de rituales, seguro de decesos, deseos de entierro o incineración, o de necropsia o donación de tejidos, y de traslado a otro país.

Síntomas más frecuentes en SUD

Los principales **síntomas físicos** al final de la vida son: **Astenia, dolor, disnea, disminución del apetito, náuseas y vómitos, estreñimiento y diarrea**^{5,12}, aunque pueden variar según la edad y tipo de tumor. Debemos valorar y atender también **los síntomas psicológicos**¹³.

Manejo de los principales síntomas al final de la vida¹⁰

Dolor: En SUD puede haber un aumento de dolor y de las necesidades de analgesia. Se recomienda el uso de **opioides** mayores para el tratamiento del dolor moderado y grave en pediatría, y la **morfina** suele ser el de elección. Debemos anticipar un plan para tratamiento del dolor, con acceso a opioides de acción rápida para tratar el dolor irruptivo. Suele ser necesario aumentar la dosis basal de opioides (hasta 30-50% al día), y su administración por vía parenteral (vía subcutánea o vía intravenosa en portadores de catéteres centrales de larga duración) para garantizar un efecto estable, y posibilidad de **bolos** para tratar el dolor irruptivo (1/6-1/10 de la dosis total diaria).

Disnea:

Síntoma frecuente, que ocasiona sufrimiento. Debemos valorar su tratamiento etiológico y asociar medidas no farmacológicas (posición cómoda, incorporada, ambiente tranquilo, ventilador, aire en la cara). Asociaremos tratamiento farmacológico: opioides (en paciente naïve, 25-50% de la dosis analgésica de inicio, y en pacientes con opioides pautados para el dolor, aumentar la pauta un 25%. Rescates para disnea irruptiva: 1/6-1/10 dosis total diaria), y benzodiazepinas, si precisa. Si se ha identificado SUD, valorar retirar las medidas de soporte respiratorio que no estén beneficiando y pueden prolongar el proceso de morir (ej. Oxigenoterapia, ventilación no invasiva...).

Estertores:

Son frecuentes en SUD y resultan estresantes para la familia. Suelen aparecer cuando ha disminuido el nivel de conciencia del paciente, por lo que no suelen provocar sufrimiento en el niño. Lo más importante es informar a la familia de que pueden aparecer y que no ocasionan sufrimiento al paciente, y aconsejar medidas de confort: Posicionar la cabeza para permitir su drenaje, succión suave o limpieza con gasas. Podemos usar anticolinérgicos: buscapina (butilbromuro de hioscina) vía endovenosa o subcutánea, o parche transdérmico de escopolamina.

Anorexia:

Las medidas de hidratación o alimentación deben ser a demanda, no debemos forzar nunca. En SUD, normalmente se pierde la vía oral y la capacidad para ingerir agua y alimentos. Esto suele preocupar a la familia, y es importante explicarles que el deterioro del paciente es debido a su enfermedad y la inevitable evolución de esta, y no por haber dejado de comer o hidratarse.

La administración de fluidos por vía intravenosa no está indicada en SUD; la necesidad disminuye, y, además, podría aumentar las secreciones y estertores. La sed no suele ser un problema hacia el final de la vida, sin embargo, los familiares pueden seguir dándole pequeños volúmenes de agua, o humedeciendo la boca y los labios, lo cual les puede tranquilizar y reconfortar.

Nauseas y vómitos:

Las náuseas y los vómitos constituyen unos de los síntomas más frecuentes y molestos en SUD. Disponemos de diferentes antieméticos, que actúan en diferentes receptores (antagonistas NK1 (aprepitant), antidopaminérgicos (domperidona, metoclopramida), antiserotoninérgicos (ondansetrón, granisetron), antipsicóticos típicos (haloperidol, clorpromazina, levomepromazina), y atípicos (olanzapina), benzodiazepinas (lorazepam), antihistamínicos (hidroxicina, difenhidramina), anticolinérgicos (escopolamina), corticoides (dexametasona), cannabinoides (dronabinol)). Elegiremos el antiemético más adecuado, en función de las características del paciente y la causa. Acompañaremos de un ambiente tranquilo y soporte emocional.

Estreñimiento: En SUD, sólo en el caso que provoque incomodidad y agitación al paciente, aplicaríamos medidas terapéuticas (como un enema).

Astenia/debilidad marcada: Síntoma muy frecuente, que ocasiona sufrimiento, y no se le presta la suficiente atención. En SUD, es un proceso habitual y natural, y debemos ayudar a la familia a adaptar al niño las rutinas y actividades.

Vía de administración de la medicación en SUD^{10,14,15}: En general, se puede continuar con la **vía enteral**, siempre que sea posible mantenerla y se sea efectiva, así como la vía transdérmica. Sin embargo, la vía de elección en SUD suele ser la **vía subcutánea** (SC, poco agresiva y poco dolorosa, y permite infusión continua y administración de bolos), y la vía endovenosa (IV) en aquellos que lleven un catéter venoso central de larga duración. La vía intramuscular es dolorosa y está desestimada en cuidados paliativos, principalmente en esta fase.

Sedación en cuidados paliativos y sedación paliativa^{14,15}

1,2

Es frecuente que, a medida que la enfermedad empeora, aumente la carga sintomática y sufrimiento del paciente, y se requiera una escalada en las necesidades de tratamiento sintomático. Pueden aparecer **síntomas difíciles** de tratar y **síntomas refractarios**:

Síntoma refractario: Aquel que no puede ser adecuadamente controlado con los tratamientos disponibles, aplicados por médicos expertos, en un plazo de tiempo razonable (no mejora con ningún tratamiento disponible). Lo diferenciamos de **síntoma difícil**: Aquel que precisa para su control de una intervención terapéutica intensiva, **más allá de los medios habituales** (farmacológicos, intervencionistas y psicológicos)^{14,15}. La mayor experiencia y conocimientos en control de síntomas puede convertir un síntoma "refractario" en "difícil", por lo que debe ser valorado por un **equipo experto** en el tratamiento de ese síntoma.

Sedación en Cuidados Paliativos: La sedación, en cuidados paliativos, se puede usar para llevar a cabo una **sedación paliativa**, y, además, para la realización de **procedimientos**, para **ansiolisis**, y ante **situaciones de emergencia ante un signo alarmante**. No hay que olvidar que sedación no equivale a analgesia.

Sedación paliativa: Es la "disminución deliberada de la consciencia del enfermo, mediante la administración de los fármacos adecuados, con el **objetivo de evitar un sufrimiento** causado por uno o más **síntomas refractarios**"^{14,15}. El objetivo de la sedación paliativa no es adelantar ni posponer la muerte, sino aliviar el sufrimiento causado por un síntoma o un proceso en una persona que inevitablemente va a fallecer. El grado de sedación será el mínimo necesario para aliviar el sufrimiento. Los síntomas que más frecuentemente requieren de sedación paliativa son el **dolor, la disnea, convulsiones/estatus epiléptico y la agitación o irritabilidad graves**. Las **hemorragias masivas** o los **vómitos incoercibles** pueden ser también subsidiarias de sedación^{14,15}.

La **sedación paliativa en la agonía** es la que se utiliza cuando el enfermo se encuentra en sus últimos días u horas de vida, y el **objetivo** es controlar el modo de morir, no modificar el momento. La mayoría de los pacientes fallecen con una disminución del nivel de consciencia, por tanto, en muchos casos, la sedación no es necesaria^{14,15}.

La sedación paliativa requiere de una **monitorización constante** para garantizar el confort, tanto del **grado de sedación** (escala de Ramsay) como, principalmente, del **control de síntomas**. Debe contar con un adecuado proceso de **consentimiento informado** (idealmente abordado previamente), aunque no es necesaria la firma de un documento. Sí es importante **registrar en la historia clínica** la toma consensuada de la decisión, indicación, fármacos, vías, dosis y monitorización^{14,15}.

Fármacos^{14,15}: Los fármacos de primera elección suelen ser las benzodicepinas, en especial el **midazolam** (vida media corta, abarca todo el espectro de sedación, vía IV y SC). En caso de urgencia, se puede emplear la vía transmucosa (bucal o nasal).

Como **alternativas: Fenobarbital** (especialmente en crisis epilépticas y/o irritabilidad, vía IV y SC con precaución, evitar bolos y diluir 1/10), y el **propofol** (sólo vía IV). Ambos tienen importantes interacciones medicamentosas (no mezclar con otros fármacos).

Haloperidol y levomepromazina, ampliamente usados en adultos ante cuadros de *delirium*. En población pediátrica se usan como adyuvantes, ante agitación y vómitos.

Los **opioides**, no son fármacos sedantes; no se recomiendan con este objetivo.

Si el paciente llevaba estos tratamientos para el control de síntomas, se deben mantener y ajustar según la necesidad, independientemente de la sedación.

Duelo^{8,9,10}

El duelo es la reacción emocional ante una pérdida, que comienza cuando se comprende que hay peligro para alguien y termina en el momento en que se recuerda a quien murió sin experimentar un intenso dolor. En el caso del fallecimiento de un niño, hay **más riesgo de duelo patológico o complicado**^{1,8}. Por este motivo, los cuidados paliativos acompañan durante la enfermedad y el proceso de morir, y deben continuar durante el duelo de la familia^{1,8}.

Programa de duelo en pediatría: Se suele acompañar a la familia en los **rituales funerarios**, realizar una **llamada de condolencias** a la semana, y enviar la **carta de condolencias** del equipo asistencial (7-15 días). Es muy recomendable realizar una reunión con la familia (**visita de duelo**, a los 15-30 días), en la que participa el equipo asistencial de referencia y, si es posible, el psicólogo. El objetivo es aclarar las dudas médico-sanitarias que existan tras el fallecimiento (mediante preguntas abiertas y escucha activa), para facilitar la adaptación natural del duelo. Se proporciona el informe de alta/exitus. Posteriormente el psicólogo realiza el seguimiento de la familia, adaptándose a sus necesidades^{8,9,10}.

Resumen

Definición y epidemiología en CPP

- OMS 2002: Cuidado activo total, del niño y la familia. Desde el inicio de la enfermedades
- Mortalidad infantil en España: 2200 – 3000 niños/año
- Niños candidatos a CPP a nivel mundial: 21,6 millones
- Estándares de atención: IMPACCT (2007), Documento del Ministerio de Sanidad(2014)
- Especificidad de los cuidados paliativos: Gran variedad de enfermedades, reducido numero, amplio rango de edad, el papel de los padres, dificultad social de asumir la muerte del niño.

El paciente con enfermedad oncológica pediátrica

- Segunda causa de muerte infantil en países desarrollados.
- Solo el 55% recibe CPP. Muchos fallecen con importante sufrimiento durante el ultimo mes.
- Es necesaria la integración de la atención paliativa a la atención del niño con cáncer

Tumores en la edad pediátrica

- 1550 nuevos diagnósticos al año entre los 0- 19 años.
- Por orden de frecuencia: Leucemias, tumores del SNC, linfomas, neuroblastoma y tumores óseos.

Planificación y atención del proceso de morir

- Acompañar al paciente y su familia. Adecuar el esfuerzo terapéutico
- Agonía o SUD: Cese progresivo de las funciones vitales.
- Comunicación adecuada al niño y su familia¹.
- Atención integral: Evaluar problemas y necesidades. Crear un plan consensuado de atención. Tratar los síntomas, elección de mejor vía, retirar dispositivos y mediación innecesaria. Atender aspectos psico-sociales y espirituales.

Sintomas mas frecuentes en SUD

- Astenia
- Dolor: Usar opioides en dolor moderado e intenso (morfina de primera elección). Suele ser necesario el uso vía sc o iv. Tratar dolor basal e irruptivo
- Disnea: Tratamiento etiológico, medidas no farmacológicas, opioides y benzodiazepinas
- Estertores: No sufrimiento. Confort, Buscapina, escopolamina.
- Anorexia: Debido a la enfermedad. No cambia el pronóstico.
- Nauseas y vómitos: Uso de antiemético en función de la etiología. Más usados: Ondasetron o Granisetron, dexametasona, Haloperidol.
- Estreñimiento
- Astenia
- Vías: La menos dolorosa y cómoda para el paciente en cada momento.
- Sedación paliativa: Indicada con el objetivo de evitar el sufrimiento por síntomas refractarios. Consensuado. Fármacos: Midazolam y otros: Fenobarbital, propofol.
- Duelo: Mayor riesgo de duelo patológico. Programa de duelo. Seguimiento del duelo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Comité de Expertos del grupo de trabajo de la Asociación Europea de Cuidados Paliativos (EAPC) en Cuidados Paliativos para Niños y Adolescentes. IMPaCCT: Standards for Paediatric Palliative Care in Europe. *European Journal of Palliative Care*. 2007; 14: 3109-3114.
2. Martino R, Catá E, Hernández P, Muñoz A, Navarro S, Palomares M, et al. Cuidados Paliativos Pediátricos en el Sistema Nacional de Salud: Criterios de Atención. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2014.
3. Peris R, Pardo E, Muñoz A, Sayas N, Valero S. Cáncer infantil en España. Estadísticas 1980-2016. Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP). Valencia: Universitat de València; 2017.
4. Cheng BT, Rost M, De Clercq E, Arnold L, Elger BS, Wangmo T. Palliative care initiation in pediatric oncology patients: A systematic review. *Cancer Medicine*. 2019; 8: 3-12.
5. Wolfe J, Orellana L, Ullrich C, Cook EF, Kang TI, Rosenberg A, et al. Symptoms and Distress in Children with Advanced Cancer: Prospective Patient-Reported Outcomes From the PediQUEST Study. *J Clin Oncol*. 2015; 33(17): 1928-1935.
6. Kaye EC, Gushue CA, DeMarsh S, Jerkins J, Sykes A, Lu Z, et al. Illness and end-of-life experiences of children with cancer who receive palliative care. *Pediatr Blood Cancer*. 2018; 65(4): 1-23.
7. Madero L, Lassaletta A, Sevilla J. Hematología y oncología pediátricas, 3ª ed. Madrid: Ergon, 2015
8. Martino, R. El proceso de morir en el niño y el adolescente. *Pediatría Integral*. 2007; 11: 926-34.
9. Ortiz L, Martino R. Enfoque paliativo en Pediatría. *Pediatr Integral*. 2016; 20: 131-e1-131-e7.
10. Jassal SS. The Rainbows Children's Hospice guidelines. Basic Symptom Control in Paediatric Palliative Care. En: *Together for Short Lives and The Rainbows Hospice for Children and Young Adults*. 9,5 ed. 2016. Disponible en: <https://www.togetherforshortlives.org.uk/resource/basic-symptom-control-paediatric-palliative-care/>
11. LEY 16/2018, de 28 de junio, de la Generalitat, de derechos y garantías de la dignidad de la persona en el proceso de atención al final de la vida [2018/6394]. En *Diari Oficial de la Generalitat Valenciana*. Num. 8328 / 29.06.2018; 27061-27078. Disponible en: http://www.dogv.gva.es/datos/2018/06/29/pdf/2018_6394.pdf
12. Vollenbroich R, Borasio GD, Duroux A, Grasser M, Brandstätter M, Führer M. Listening to parents: The role of symptom perception in pediatric palliative home care. *Palliat Support Care*. 2016; 14(1): 13-19.
13. Theunissen MJM, Hoogerbrugge PM, van Achterberg T, Prins JB, Vernooij-Dassen MJFJ, van Achterberg T. Symptoms in the palliative phase of children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 49(2): 160-165.
14. Guía sedación paliativa. SECPAL y Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos (OMC). 2012. Disponible en: https://www.cgcom.es/sites/default/files/guia_sedacion_paliativa_online.pdf
15. Sánchez MA, Cuervo MA, Sánchez R, Varillas MP, Hernández P, Ruiz MP, et al. Guía de Sedación Paliativa del PRCPEX (Programa Regional de Cuidados Paliativos de Extremadura). Disponible en: <http://www.secpal.com/Documentos/Blog/guia-de-sedacion.pdf>



ATENCIÓN PALIATIVA EN EL DOMICILIO

Mercedes Liras García.

PADES (Equipo de soporte atención domiciliaria) Delta Llobregat: L´Hospitalet de Llobregat, El Prat de Llobregat y Litoral.

M. Adela Gejo Bartolomé.

PADES (Equipo de soporte atención domiciliaria) Delta l´Hospitalet de Llobregat.

Isabel Márquez Aguedo.

PADES (Equipo de soporte atención domiciliaria) Delta l´Hospitalet de Llobregat.

“Si te atreves a implicarte, si te atreves a sentarte a su lado, ellos te ayudarán también a aceptar, un día ineludible, tu propia muerte. Este es quizá. Su regalo de despedida”

Elizabeth Kübler-Ross

ANTECEDENTES.

Los inicios de los Cuidados Paliativos (CP) se remontan a la década de los 90 en que la Organización Mundial de la Salud (OMS) acepta la definición propuesta por la Asociación Europea de cuidados Paliativos (EAPC), modificándola posteriormente en 2001 para establecer los CP como “Enfoque que mejora la calidad de vida de pacientes y familias que se enfrentan a los problemas asociados con enfermedades amenazantes para la vida, a través de la prevención y alivio del sufrimiento por medio de la identificación temprana e impecable evaluación y tratamiento del dolor y otros problemas físicos, psicológicos y espirituales”.

Los principios en que se fundamentan los CP quedan reflejados en las líneas de introducción de este Manual con gran detalle por lo que no ahondaremos aquí en ello. Sí consideramos importante destacar:

Los equipos PADES(Programa de atención domiciliaria. Equipos de soporte) se crean en Cataluña en el año 1990 bajo el amparo del Programa “Vida a los años” del Servicio Catalán de Salud (convenio de colaboración entre las Consejerías de Bienestar Social y Salud). Son equipos de soporte a la red sanitaria cuyo objetivo es cubrir las necesidades de enfermo/familia ante la progresión de la enfermedad y muerte, en domicilio.

El despliegue en la atención en CP goza de un reconocimiento indiscutible por parte de profesionales, de enfermos y familias atendidas a lo largo de estas décadas, con un elevado grado de satisfacción por la atención recibida, aunque existe una red nacional con grandes desigualdades.

El domicilio, siempre que sea posible, es el lugar percibido como idóneo para la atención a los pacientes con enfermedades avanzadas ya que es su entorno social y afectivo (Tabla 1).

En los inicios los equipos de Atención Domiciliaria (AD) se constituyeron como una unidad básica interdisciplinar formada por un médico, dos o tres profesionales de enfermería, dependiendo del territorio, y un trabajador social. En la actualidad hay equipos que han integrado psicólogos, lo que permite el abordaje de enfermos/familias en la situación de estrés e impacto emocional que supone el enfrentarse a una enfermedad progresiva e incurable y finalmente, a la muerte.

Requisitos para tener presentes en la AD:

- Deseo del enfermo y la familia de ser atendidos en su domicilio.
- Familia con capacidad de asumir los cuidados.
- Sin problemas económicos limitantes.
- Entorno sociofamiliar sin relaciones conflictivas significativas.
- Condiciones de habitabilidad que permitan una atención adecuada.
- Competencias profesionales adaptadas a la complejidad de la situación.
- Accesibilidad a los recursos necesarios en función de las necesidades emergentes.
- Flexibilidad en los circuitos de coordinación y continuidad entre los diferentes recursos sociosanitarios y niveles asistenciales.

Tabla 1. ¿Qué ofrece la atención domiciliaria?

- La posibilidad de ser atendido en el entorno habitual.
- Desplazamiento de una asistencia sanitaria de calidad al propio domicilio.
- Atención integral desde la interdisciplinariedad, centrada en dar respuesta a las necesidades que se presentan a lo largo del proceso de enfermedad oncológica una vez se ha desestimado el tratamiento oncoespecífico.
- Incluir a la familia como un agente promotor y propulsor de cuidados.
- Coordinación entre profesionales de diferentes recursos y niveles asistenciales.
- Recursos específicos para abordaje de situaciones de alta complejidad

PROCESO DE ATENCIÓN EN DOMICILIO.

Conlleva sistemáticamente:

- Criterios de inclusión. (Tabla 2).
- Evaluación multidimensional de las necesidades del enfermo/familia conforme la enfermedad progresa.
- Adecuación terapéutica ajustada a la variabilidad de síntomas.
- Identificación de los valores y de las preferencias del enfermo en la planificación de decisiones y voluntades anticipadas.
- Seguimiento desde la proactividad, prevención, y sin perder de vista la atención integral e integrada en un continuum asistencial con la implicación de los recursos disponibles en el territorio.
- Fomentar altas hospitalarias y retrasar institucionalizaciones innecesarias.
- Cartera de servicios (Tabla 3)

Tabla 2 .Criterios de inclusión en AD.

- Aceptación del servicio por parte del enfermo y cuidador principal.
- Tener domicilio adecuado.
- Disponer de un soporte familiar con capacidad para asumir los cuidados.
- En cuanto a la atención específica al paciente oncológico candidato a prestar atención domiciliaria se valorarían los siguientes caracteres:
 - Presencia de enfermedad oncológica progresiva y avanzada.
 - Escasa o nula posibilidad de respuesta al tratamiento oncoespecífico (acuerdo o consenso para no aplicar estos tratamientos).
 - I.Karnofsky < 50.
 - Pronóstico de vida limitado (es previsible que fallezcan antes de los seis meses).

Tabla 3: Cartera de servicios en atención paliativa domiciliaria:

- Visitas por un equipo interdisciplinar (Sociosanitario) los 365 días del año /24h que realiza una evaluación multidimensional. Destacar en este punto que el PADES está incluido en una Unidad Funcional de Atención a la Cronicidad :UFACC, formada a su vez por diversos equipos y agentes expertos en atención al paciente crónico. Ello nos permite prestar una atención de soporte telefónico y domiciliario durante 24h los 365 días del año.
- Control de síntomas inherentes a la enfermedad: Dolor, disnea, tos ,hemoptisis, hipo ,anorexia, disfagia, náuseas /vómitos, estreñimiento, astenia, debilidad, insomnio ,malestar emocional...
- Control de síntomas derivados del ttmo.oncológico: Mucositis, radiodermitis, neuropatía periférica por QT, toxicidades cutáneas, gastrointestinal, abdominal, pulmonar, endocrina(Fx tiroidea, hipofisaria, Diabetes mellitus),toxicidad a nivel sist. nervioso (Guillain –Barré, miastenia, encefalitis)
- Prescripción y suministro de medicación además de material sanitario
- Ttmos. Vía endovenosa, subcutánea (emesis post quimioterapia, imposibilidad uso VO ,dolor difícil, hipodermocclisis, Situación de últimos días)
- Cura de heridas : úlceras tumorales , post cirugía, por presión.
- Colocación y retirada de sondas:-SNG en caso mucositis post RT , candidiasis buco faríngea.-Sonda vesical en casos de RAO u otros -Sondas rectales -Cambio de sondas de gastrostomía.
- Bombas de infusión subcutánea (Situaciones de últimos días, dolor difícil,descompensaciones Insfcia. Cardíaca, dificultad uso VO)
- Analíticas :Anemias ,screening Sdme. Confusional agudo..
- Toma de muestras para cultivos
- Pulsioximetría
- Nebulizaciones
- Oxigenoterapia mediante coordinación con servicio referente.
- Transfusión de sangre mediante coordinación con otros dispositivos
- Paracentesis evacuadora.
- Enemas de limpieza ante posible suboclusión intestinal
- Atención a Urgencias oncológicas
- Atención en final de vida
- Educación a la familia
- Atención a la familia
- Prevención de claudicación familiar.
- Prevención y seguimiento de duelo .

ATENCIÓN A LA FAMILIA.

Es un típico en CP decir que la unidad a tratar es el enfermo y su familia.

En el caso de los enfermos en fase paliativa la familia es un elemento clave pues es su red de apoyo más importante no sólo para la satisfacción de sus necesidades físicas, sino también las emocionales y espirituales.

La enfermedad en fase avanzada en la familia supone un momento de gran vulnerabilidad, de impotencia asociada al miedo, de sufrimiento al sentir que sus recursos no son suficientes a las necesidades a cubrir.

En CP los objetivos de la atención a la familia pasan por: disminuir el impacto emocional, optimizar las posibilidades de soporte de la propia familia, facilitar el duelo y prevenir que éste sea patológico.

Hay que entender la unidad familiar como dadora y receptora de cuidados. Necesita conocimientos claros y sencillos sobre la enfermedad y su manejo y que se le manifieste comprensión, se le reconozca su valor y se muestre interés por su situación.

La valoración de la familia pasa por identificar al cuidador principal, quien será el agente sobre el cual recaerá nuestra atención.

Otros ámbitos a valorar:

- Las relaciones familiares. Valorar si estas facilitan o no que el paciente pueda estar en el domicilio hasta el final. Los problemas de salud del cuidador/familia , su red de apoyo externo (otros familiares, vecinos...) y recursos formales de la comunidad.
- Situación emocional. En esta área se explora y evalúa el impacto emocional del cuidador principal y de las personas más próximas al enfermo durante la progresión de enfermedad.
- El manejo de las necesidades básicas del paciente. Se trata de saber si el cuidador principal puede ofrecer las atenciones que requiere el enfermo. Conocer sus necesidades y las técnicas de auto cuidado que emplea.

En función de la exploración y valoración se propondrá un tipo de acompañamiento y de intervención. La intervención con la familia se tiene que basar en un diálogo constructivo.

En función de la exploración y valoración se propondrá un tipo de acompañamiento y de intervención. La intervención con la familia se tiene que basar en un diálogo constructivo en el que se refuerce su actitud cuidadora. También es muy importante generar seguridad y confianza. La familia no se tiene que sentir juzgada, sino respetada en su singularidad.

Tabla 4. Bases de la intervención dirigida a la familia.

Prevención e intervención frente a la claudicación familiar.

- Informar claramente sobre la enfermedad del paciente y su probable evolución.
- Implicar al máximo número de miembros de la familia en los cuidados.
- Mejorar la comunicación entre enfermo/ familia.
- Ser sensibles a los problemas de salud físicos y emocionales para intentar disminuirlos.
- Reforzar los cuidados de la familia y sobre todo al cuidador principal.
- Estar presente para que el paciente y la familia se sientan acompañados.
- Escuchar, sin juzgar.
- Disminuir el impacto emocional, normalizando el proceso de final de vida y las emociones asociadas.
- Anticipar posibles complicaciones que puedan ser estresantes.
- Gestionar los recursos de la comunidad para proporcionar soporte al núcleo familiar.
- Asegurar la máxima disponibilidad del equipo y otros recursos asistenciales.
- Garantizar también la continuidad de la atención una vez fallecido el paciente.
- Detectar posibles complicaciones en el duelo.
- Detectar miembros vulnerables de la familia, para realizar una intervención más específica sobre ellos (niños, familiares con alguna discapacidad intelectual...)

En ocasiones, los miembros de la familia se sienten incapaces de dar respuesta total o parcial a las necesidades del enfermo, quedando por tanto comprometida la calidad de los cuidados.

Señalar que la claudicación no tiene por qué producirse en todos los miembros de la familia de forma simultánea, ni tiene porque suponer el abandono total del enfermo, sino que puede presentar diferentes grados y referirse a distintos aspectos de la relación (incomunicación a nivel emocional, deterioro en los aspectos prácticos del cuidado....). La claudicación es un fenómeno poco común, sin embargo, si tenemos en cuenta las diferentes variantes, la frecuencia aumenta considerablemente.

La claudicación imprime gran sufrimiento al enfermo, pero también a los familiares siendo un motivo de "crisis" en la atención paliativa domiciliaria.

Duelo.

En la atención a la familia el tratamiento del duelo tiene un papel fundamental. El manual diagnóstico de los trastornos mentales (DSM-5) lo define como la reacción ante la muerte de una persona querida, situándose la muerte del cónyuge como uno de los acontecimientos vitales más estresantes según la escala de Holmes y Rahe de 1966.

El duelo empieza antes de la muerte del enfermo, se intensifica durante la situación de últimos días y se inicia propiamente tras el fallecimiento.

Hay varios modelos para tratar el duelo, aunque en la actualidad el más aceptado es el de William Worden (1997), entendiéndolo como un proceso activo en el que deben resolverse cuatro tareas para superarlo: asumir la realidad, trabajar el dolor por la pérdida, conformar un mundo nuevo y recolocar a todos los niveles a la persona que ya no está.

CUIDADOS ENFERMEROS.

Los enfermeros en su rol competencial centran la atención en la valoración de las necesidades del enfermo/familia. En cuidados domiciliarios adquiere especial relevancia la participación del enfermo en la toma de decisiones respecto a su escala de prioridades.

Es esencial consensuar con el enfermo y la familia los planes de cuidados que se vayan planteando, establecer objetivos claros y realistas expresados en términos positivos y favorecer un ambiente abierto y de confianza para la elaboración y planificación en los cuidados.

Los profesionales son una ayuda a la familia con la misión de implicarla en adquirir los conocimientos, técnicas y habilidades necesarias para ejecutar los planes de cuidados con el enfermo.

Alimentación.

Las recomendaciones generales se centran en:

- Desmitificar conceptos en torno a la alimentación.
- Alimentación ajustada a gustos y preferencias del enfermo.
- Ingestas frecuentes en pequeñas cantidades, alimentos a la temperatura más agradable para el enfermo.
- Evitar el olor continuo a comida.
- Favorecer comer en compañía.
- Ajustar la consistencia de las comidas en función de su capacidad de deglución.
- Complementos nutricionales en aquellos enfermos que lo requieran.
- Si existen lesiones bucales como aftas, tener presente el control del dolor previo a la ingesta para evitar el rechazo de la comida.
- Favorecer la correcta limpieza e hidratación de la cavidad bucal para potenciar el gusto.

Movilizaciones.

El cansancio, la debilidad, y el dolor disminuyen la capacidad funcional. Es importante insistir en evitar la inmovilidad, estimular y promover las movilizaciones en función de las posibilidades.

Se debe favorecer la adaptación del enfermo y manejar estrategias para disminuir el estrés con adaptación a su pérdida funcional y aceptar la necesidad de asistencia por terceras personas caso de necesitarlas .

En caso de inmovilización y postración en cama, favorecer cambios posturales y uso de materiales de prevención de úlceras por presión y retracciones. Si el enfermo presenta dolor a la movilización recomendar a la familia la administración de analgesia previa a las movilizaciones.

Higiene.

La higiene favorece la sensación de confort del enfermo. Es importante mantener unos hábitos higiénicos adecuados en un ambiente relajado e íntimo.

Fomentar la limpieza diaria, para evitar los malos olores secundarios a halitosis, úlceras, incontinencia de esfínteres.... Cuidados de la piel, favoreciendo el aporte hídrico si el enfermo mantiene vía oral. Hidratación de la piel con cremas, realizar cambios posturales frecuentes, no frotar sobre las prominencias óseas enrojecidas.

Estreñimiento.

- Valorar frecuencia, consistencia, volumen y color de las deposiciones.
- Prevenir la aparición de impactación fecal.
- Controlar los factores predisponentes: la inmovilidad, el tipo de dieta, la utilización de fármacos (opiáceos, sedantes, antidepresivos, diuréticos).
- Fomentar la ingesta de líquidos y fibra siempre que sea posible.
- Educar al enfermo y a la familia en el uso correcto de los laxantes. Utilización de enemas si procede.

Cansancio y debilidad.

Ayudar al enfermo a la adaptación a este síntoma. Estimular el principio de conservación de la energía para emplearla en actividades que le sean gratificantes proponiendo períodos de recuperación entre actividades.

Incontinencia urinaria y fecal.

- Ayudar al enfermo a la aceptación dispositivos de control de incontinencia (colectores y/o absorbentes)
- Lavar la zona perianal con agua y jabón, realizando posteriormente un correcto secado. Evitar al máximo el contacto de la piel con agentes irritantes como la orina y las heces.
- Mantener la ropa de cama limpia y seca.
- Avisar al profesional ante la aparición de rojeces, maceración, lesiones o exudados en la zona perianal o genitales.
- Si el enfermo es portador de sondas u ostomías, adiestrar a la familia en la manipulación y cuidado de estos.

Sueño.

- Determinar el patrón del sueño/vigilia habitual.
- Expresión de las circunstancias que impiden un sueño reparador: apneas del sueño, obstrucción de las vías respiratorias, miedo o ansiedad, dolor, nicturia...
- Evitar interrupciones innecesarias y permitir momentos de reposo.
- Crear un ambiente tranquilo y relajante.
- Detectar fuentes de incomodidad como: vendajes, mantas pesadas
- Fomentar y adiestrar en técnicas de relajación.
- Utilización de medicamentos para potenciar un ciclo de sueño/ vigilia evitando la inversión del patrón del sueño.

SITUACIONES ESPECIALES Y URGENTES EN CUIDADOS PALIATIVOS.

Es imprescindible situar la aparición del episodio urgente en el contexto de enfermedad en fase avanzada, teniendo así presente el pronóstico de vida del enfermo para usar los recursos terapéuticos adecuados.

Señalar que a pesar de la preparación previa de la familia, la inminencia de la muerte aparece en ocasiones como urgencia "per se", situación que llevará a un estado de ansiedad en los familiares, que puede acabar solicitando al equipo una rápida atención e incluso un ingreso del enfermo.

Las situaciones de urgencia se engloban en:

- Síntomas físicos: Disnea aguda, hemorragia masiva o incontrolable, exacerbación de dolor, síndrome de la vena cava superior, compresión medular e hipercalcemia.
- Síntomas neuropsicológicos: Síndrome confusional agudo, crisis de pánico.
- Claudicación emocional de la familia /cuidador principal.

Los profesionales, ante la posibilidad de situaciones de crisis deben mantener una actitud preventiva que pasa por haber dado pautas de atención y tratamiento a nivel farmacológico ("Dosis de rescate" para el tratamiento de la exacerbación de disnea, inquietud/ansiedad y dolor), y a nivel general de soporte y actitud ante las mismas.

Compresión medular.

Existe un capítulo de este manual dedicado a este tema por lo que remitimos al lector al mismo.

Comentar que ante la presunción del diagnóstico de este síndrome se ha de derivar de inmediato al paciente al hospital de referencia para su confirmación e inicio rápido del tratamiento. Puede iniciarse en domicilio tratamiento en bolo endovenoso de dexametasona (DXM) 24mg.

Síndrome de vena cava superior (SVCS).

Conjunto de signos y síntomas derivados de la obstrucción parcial o completa del flujo sanguíneo a través de la VCS por causas infiltrativas, compresivas o trombóticas. Es importante conocerlos para poder actuar a tiempo ya que el diagnóstico es eminentemente clínico.

Aparece aproximadamente en un 5% de pacientes diagnosticados de carcinoma de pulmón. La causa más frecuente es el carcinoma microcítico de pulmón (50% de los casos del SVCS)

Se suele presentar como un proceso subagudo de instauración progresiva de signos y síntomas en 2-3 semanas. Los síntomas más frecuentes son: disnea (63% que se agrava con el decúbito), edema cérvico facial (50%),tos (24%),edema de EESS (18%),síndrome mediastínico, taquipnea (40%),circulación colateral en tórax con distensión de las venas del cuello (54-66%).En casos extremos de urgencia aparecen síntomas de edema cerebral .

El tratamiento cuando la situación de enfermedad es avanzada y el enfermo posee un índice de Karnofsky (IK) $\leq 50\%$ puede hacerse en domicilio y consiste en medidas posturales, reposo, oxigenoterapia, diuréticos del asa (Furosemda:40mg /día vía oral), corticoides (Dexametasona: 12 a 16mg) y analgesia si precisa.

Hipercalcemia tumoral.

Es la urgencia metabólica más frecuente en pacientes oncológicos y se asocia a un pronóstico vital a corto plazo. Detallada en un capítulo del manual , remitimos de nuevo al lector a dicho capítulo.

Dado que es una situación potencialmente mortal sino se trata y ante la sospecha en pacientes oncológicos con desorientación, y agitación a la que se suma a menudo signos de deshidratación, debemos realizar, siempre que sea posible, una determinación sanguínea en domicilio si la clínica es progresiva, y derivar al paciente al Hospital cuando su estado funcional sea aceptable para realización de tratamiento con reposición de volumen y fármacos adecuados.

Hipertensión intracraneal.

Signos y síntomas producidos por el aumento en el volumen de cualquiera de los componentes de la cavidad intracraneal o por aparición de una nueva estructura.

La principal causa suelen ser las metástasis cerebrales (de un 25 a un 30%).

Siempre es un cuadro florido por lo que durante el seguimiento debe sospecharse ante síntomas neurológicos o psiquiátricos de nueva instauración.

El fármaco de elección son los corticoides (DXM) que consiguen mejoría de los síntomas en un 70% de los pacientes al disminuir el edema cerebral circundante y antiepilépticos ante debut a modo de crisis convulsiva, no como prevención (se usará de 1ª elección Levetiracepam por presentar un perfil bajo de interacciones, buen perfil de seguridad y buena tolerancia, en monoterapia y a dosis bajas inicialmente: 250mg-500mg x 12h), Radioterapia holocraneal y Radiocirugía ya a avalorar una vez el paciente se ha derivado a la Unidad hospitalaria de referencia.

En los enfermos que hayan presentado crisis convulsiva previa es adecuado informar de que puede volver a presentarse dejando como prevención Midazolam (MDZ) que puede usarse VO (Bucolam®) o subcutánea (cargada en domicilio una jeringa con 15mg adiestrando al cuidador en su uso), o Diazepam para uso vía rectal (Stesolid®).

Hemorragia masiva.

El tratamiento dependerá de la severidad de la hemorragia y del pronóstico vital . La hemorragia severa, si se considera en un enfermo con un deterioro funcional importante, no es tributaria de medidas extraordinarias de reanimación siendo una de las indicaciones de sedación paliativa.

Ante signos de alerta , debemos tener una actitud preventiva en cuanto a adiestramiento a la familia : colocación de toallas oscuras, colocar en decúbito lateral al enfermo e inyección de Midazolam subcutáneo para disminuir el umbral de conciencia hasta que lleguen los servicios sanitarios.

Síndrome confusional agudo (SCA) /delirium.

Es un síndrome confusional agudo y fluctuante que se caracteriza por una alteración del nivel de conciencia con cambios en la cognición /percepción.

Se denomina terminal cuando se presenta en la situación de últimos días (SUD). Es un cuadro de mal pronóstico en cuanto a supervivencia a corto plazo por lo que debe tenerse en cuenta el estado funcional y clínico del enfermo para una adecuada información y tratamiento ya que en este caso se hará un abordaje exclusivamente sintomático que de no responder, conllevará al planteamiento de sedación paliativa.

La mayoría de las guías recomiendan iniciar el tratamiento con haloperidol ,olanzapina,risperidona o quetiapina. Si presenta agitación grave o el SCA es refractario, se recomienda el uso de levomepromazina por su perfil más sedante.

LA MUERTE EN DOMICILIO.

En los enfermos oncológicos la muerte puede suceder de forma súbita en algunas ocasiones generalmente por situaciones agudas, aunque en la mayoría viene precedida por un deterioro progresivo del estado físico y funcional.

Abordaje del paciente en situación de últimos días.

La atención al enfermo en SUD debe contemplar medidas que aporten confort y dignidad sin dejar de prestar atención al entorno que le rodea y favoreciendo la comunicación con la familia y el proceso de despedida.

Destacar la importancia del tratamiento farmacológico y no farmacológico de los síntomas presentes y a través de la vía adecuada (subcutánea).

Sedación paliativa.

Según se recoge en el Manual de sedación paliativa de la Sociedad Española de cuidados paliativos (SECPAL) la sedación paliativa se define como la administración deliberada de fármacos en dosis y combinaciones requeridas para reducir el nivel de conciencia de un paciente con enfermedad avanzada o terminal, tanto como sea necesario para aliviar adecuadamente uno o más síntomas refractarios y con su consentimiento explícito, implícito o delegado.

Tabla 5. Síntomas refractarios.

- Cuando no se consideran adecuados nuevos intentos de tratamientos por la baja efectividad o excesiva "agresividad" para el paciente.
- No hay más opciones terapéuticas disponibles.
- Expectativa de supervivencia muy limitada en el tiempo.
- El paciente no desea someterse a otros tratamientos, o la familia así decide si éste es incompetente.

La decisión de sedación paliativa se realiza en colaboración con enfermo, familia y equipo. Se refleja en historia clínica compartida:

- Resumen de la situación global del paciente y pronóstico de supervivencia estimado.
- Síntoma que indica la sedación paliativa.
- Qué ha hecho que el síntoma sea refractario.
- Quién da el consentimiento.
- Fármacos administrados, ajuste de dosis y evaluación de la sedación (Escala de Ramsay ICO). No se recomiendan acciones "agresivas" para valorar el dolor: Se recomienda realizar presión firme en el espacio interdígital entre pulgar e índice

Existe un capítulo en este manual destinado específicamente a esta entidad por lo que remitimos al lector a revisar el mismo. No obstante, hacemos unas mínimas recomendaciones para la sedación en domicilio.

- El enfermo en SUD genera una situación de impacto en enfermo/familia, por lo que es muy importante una adecuada información y un seguimiento durante 24h para dar respuesta a las necesidades emergentes.
- Debe existir voluntad del paciente y de la familia para la sedación en domicilio.
- Factores externos que permitan un correcto seguimiento: condiciones de habitabilidad, entorno cuidador y capacitación de la familia.
- Apoyo de un equipo especializado en CP coordinado con el equipo de atención primaria y con todos los recursos implicados en el procedimiento (Unidad de atención a la cronicidad).

Tratamiento vía subcutánea.

En el domicilio cuando la vía oral es impracticable, la vía de elección es la vía subcutánea.

1. Modalidades:

- Infusión intermitente en forma de bolus con lo que el efecto de la medicación se produce a modo de picos.
- Infusión continua mediante un infusor. La velocidad de liberación de la medicación es uniforme y el efecto de la medicación se produce de manera sostenida

2. Zonas de punción:

Pectoral, subclavicular, abdominal (evitando la zona periumbilical), zona anterior de la pierna (evitar si incontinencias), zona anterior del brazo, y zona escapular (en pacientes agitados para evitar automanipulación).

3. Uso de fármacos:

Valorar la cantidad de fármacos necesarios, y posibles interacciones.
Los fármacos de elección son por este orden:

- Midazolam. Siempre es de elección excepto en delirium en que usaremos levomepromazina
- Neuroléptico sedativo: levomepromazina.
- Anticonvulsivantes: fenobarbital.
- Propofol por vía endovenosa.

Retirar los fármacos que ya no son necesarios excepto opioides de 3er escalón.

Se suele asociar siempre hioscina /escopolamina por su efecto anticolinérgico en cuanto a disminuir el acúmulo de secreciones (estertores) que tanto angustian a la familia.

La vía endovenosa, en general, se reserva para casos de urgencia (asfixia, hemorragia masiva).

Tabla 6. Combinación de fármacos sin riesgo de precipitación.

- Midazolam+Morfina+Hioscina+Levomepromazina
- Midazolam +Morfina+Hioscina+Metoclopramida
- Midazolam +Morfina+Hioscina+Haloperidol
- Fenobarbital no se puede administrar junto a otros fármacos

El inicio con Midazolam es a dosis de 5-7,5 mg cada 4h o 30-45 mg /24h en bomba de infusión subcutánea (BISC). Sino efectividad, incrementaremos la dosis en un 50% hasta un máximo de 200 mg /día.

Si el Midazolam no es efectivo, o cuando el síntoma refractario es el delirium, iniciar levomepromazina en dosis de inicio de 12,5-25mg cada 6h o 50-100mg en BISC x 24h. Sino efectivo, incrementar dosis un 50% hasta máximo 300mg /día.

Si levomepromazina no efectiva, valorar inicio fenobarbital con un bolo intramuscular de 200mg siguiendo en bolo cada 6h subcutáneos.

Ante la no efectividad de estas medidas, debería trasladarse al hospital.

RECORDATORIO

- Los equipos de atención domiciliaria surgen de la necesidad de la población de prestar atención de calidad cuando la curación no adquiere significado y el pronóstico vital es limitado.
- La educación sanitaria va a permitir aumentar la seguridad, confianza y capacidades tanto del enfermo como de su familia.
- Los profesionales, ante la posibilidad de situaciones de crisis deben mantener una actitud preventiva que pasa por dar información y pautas de actuación ante las mismas.
- El abordaje interdisciplinar en situación de últimos días debe contemplar medidas que aporten confort y dignidad sin dejar de prestar atención al entorno, favoreciendo la comunicación enfermo /familia/equipo y facilitando el proceso de despedida.
- El duelo empieza antes de la muerte del paciente, se intensifica durante la situación de últimos días y se inicia propiamente, tras el fallecimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Astudillo, W; Mendinueta, C; Astudillo. E. Cuidados del enfermo en fase terminal y atención a su familia, Navarra. Editorial EUNSA. 1995
2. Barbero, J., Gómez –Batiste, X., Maté, J., Mateo, D. Manual para la atención psicosocial y espiritual a personas con enfermedades avanzadas. Intervención psicológica y espiritual. Obra Social La Caixa .2016
3. Comité de Bioética Cataluña. Recomendaciones a los profesionales sanitarios para la atención a los enfermos al final de la vida, Departamento de Salud. Generalitat de Cataluña, 2010.
4. Guía de Atención domiciliaria.SEMFyC.2019.Arroyo, I. , Bayona,X.
5. Guía de Cuidados Paliativos [Internet]. [Consultado Mayo 2019]. Disponible en: <http://www.secpal.com/%5C%5CDocumentos%5CPaginas%5Cguiacp.pdf> Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Guía de Cuidados Paliativos
6. Guía práctica de cuidados paliativos en atención domiciliaria. Hernández, M., Baixauli, A. Sociedad Valenciana Medicina Paliativa.
7. Guía Práctica de Sedación Paliativa. SECPAL 2013.Porta.J,Bernades.S, Liras, M., López,M.E., Lynd, F.
8. Manual de control de síntomas en paciente con cáncer. 4ª Edición.2019 Julià,J. y Serrano,G. Editorial Arán.
9. Manual Oxford de Cuidados Paliativos.2007.Watson,M., Lucas, C..Hoy, A. y Back,I.
10. NCCN.Guidelines Paliative Care.2019.
11. Novellas, A. Model de Treball Social en l'Atenció Oncològica, ICO L'Hospitalet, 2004.
12. Novellas A, Munuera MP, Lluch J, Gómez-Batiste X. Manual para la atención psicosocial y espiritual a personas con enfermedades avanzadas. Intervención social. Fundación Obra Social La Caixa. 2018.
13. Torralba, F. Antropología del cuidar. Institut Borja de Bioètica. Fundació Mapfre Medicina. Barcelona 1998
14. Vallés MP, Casado N, García I, Manzanos A, Sánchez L. Planes de cuidados estandarizados de enfermería dirigidos a paciente y familia en procesos avanzados y terminales. 2ª ed. [Internet]. Madrid: AECPAL y Sociedad Española de Cuidados Paliativos. 2014. Disponible en: <http://www.secpal.com/%5CDocumentos%5CBlog%5CGuiaPlanesde-CuidadosdeEnfermeria.pdf> <Consultado: Junio 2019>

BIOETICA EN CUIDADOS CONTINUOS

Maria Teresa García García.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Santa Lucía de Cartagena, Murcia.

Hernan Gioseffi.

Servicio de Oncología Médica. Hospital de Manacor, Mallorca.

M^a José Martínez Ortiz.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Santa Lucía de Cartagena.

En este capítulo abordaremos los **aspectos éticos de los cuidados continuos en Oncología**. No se abordarán en el mismo algunos problemas bioéticos relacionados con la sedación paliativa, comunicación y prevención del estrés profesional, al ser temas que se tratarán en otros capítulos. El **objetivo** no es resolver problemas concretos sino **despertar la sensibilidad ética y transmitir la idea de que el planteamiento ético es inseparable de cualquier decisión clínica**, no sólo al final de la vida sino en cualquier momento del quehacer del oncólogo médico. Hacemos por ello más hincapié en los fundamentos filosóficos, en las corrientes bioéticas contemporáneas y en el desarrollo de la bioética, asuntos poco conocidos por la clase médica en general y el oncólogo médico en particular.

A diferencia de otros conocimientos oncológicos, en bioética la **bibliografía** no solo "no se queda antigua", sino que adquiere peso y peso con el tiempo, motivo por el cual incluimos autores y artículos de hace muchos años, sin cuyas aportaciones no se podría hablar de bioética. Nos gustaría despertar en los lectores la curiosidad y el deseo de acudir a las obras bioéticas clásicas, en busca de una formación humanista profunda.

LA BIOÉTICA COMO ACTITUD

El **respeto por la dignidad de la persona y la aceptación del final de la condición humana** son las dos actitudes fundamentales que orientan la práctica de la Medicina. Se ha definido la **bioética** como el estudio multidisciplinar 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. Esta definición, sin embargo, no abarca todos los aspectos éticos del trabajo en Oncología Médica. *"Los dilemas éticos que surgen en la atención de cualquier paciente, se intensifican con el diagnóstico de cáncer, una enfermedad que produce temor, cuyos tratamientos son a menudo discapacitantes; cuyos resultados hasta obtener remisiones o curas satisfactorias son lentos e imprevisibles"*²

La práctica de la Oncología Médica roza de forma habitual la intimidad y la autonomía del paciente y el riesgo real de ser maleficientes. Es una especialidad exigente en los aspectos científico y humano, que requiere un compromiso personal profundo y el hábito de ponderar simultáneamente los datos clínicos, los criterios terapéuticos y los aspectos éticos de cada situación particular, teniendo en cuenta los valores y la dignidad de cada paciente.

Afortunadamente, el curriculum de la especialidad incluye un apartado de competencias en "valores y actitudes profesionales. Principios de bioética".³ Estas competencias deben ser incorporadas a todas las demás de forma transversal y llegar a convertirse en un hábito.

Tabla 1. Competencias relacionadas con Bioética en el curriculum formativo de la especialidad de Oncología Médica en España

COMPETENCIAS	INSTRUMENTOS				
	A	B	C	D	E
A. VALORES Y ACTITUDES PROFESIONALES. PRINCIPIOS DE BIOÉTICA					
1. Aplicar los fundamentos de la bioética y el método de deliberación en la práctica profesional				*	
2. Cumplir con los principios y valores de los sistemas de salud					
3. Comprometerse con los valores de la profesión que se desempeña					
4. Detectar y manejar situaciones de conflicto ético				*	
5. Respetar los valores de los pacientes, teniendo en cuenta la diversidad y fragilidad y desarrollar una actitud no discriminatoria					
6. Aplicar adecuadamente el proceso de consentimiento informado					
7. Valorar la capacidad de los pacientes para la toma de decisiones sanitarias. Aplicar la Ley de Autonomía del Paciente (Ley 41/2002)					
8. Detectar precozmente y notificar situaciones de violencia de género y abuso-maltrato y conocer los protocolos establecidos en estos casos				*	
9. Conocer los aspectos éticos y legales relacionados con la atención médica de menores y discapacitados, con la atención médica al final de la vida y con los límites del esfuerzo terapéutico					
10. Conocer los aspectos éticos y legales relacionados con el manejo de la información, la documentación y la historia clínica para manejar la confidencialidad y el secreto profesional					
11. Conocer la legislación fundamental relacionada con el ejercicio de la profesión médica					
12. Redactar documentos médico-legales					
13. Informar en los procesos de planificación anticipada de las voluntades				*	
14. Conocer el funcionamiento de los Comités de Ética Asistencial y de Investigación					

BREVE HISTORIA DE LA BIOÉTICA CONTEMPORÁNEA

La ética ha formado parte integral de la medicina al menos desde Hipócrates, médico griego del siglo V a.c, considerado el fundador de la ética médica. De Hipócrates surgió el concepto de medicina como **profesión**, promesa pública para afirmar que los intereses del paciente estarían sobre sus propios intereses.⁴

En el siglo XX, ya desde el final de la II Guerra Mundial, y como reacción a los experimentos con seres humanos realizados durante la misma, surgieron la **Declaración Universal de los Derechos Humanos** (Naciones Unidas, 1948) según la cual "todos los seres humanos nacen libres e iguales en **dignidad** y derechos" (art.1) y las posteriores Declaraciones de la Asociación Médica Mundial: la **Declaración de Ginebra** (2ª Asamblea General de la A.M.M. en Ginebra, Suiza, 1948) como base moral para la actuación médica, con sucesivas revisiones posteriores, y la **Declaración de Helsinki** (18ª Asamblea de la Asociación Médica Mundial, 1964) también revisada periódicamente, como cuerpo de principios éticos para la experimentación con seres humanos: **respeto por el individuo, su derecho a la autodeterminación y el derecho a tomar decisiones informadas**, incluyendo la participación en la investigación

El término **bioética** fue acuñado en 1971 por Van Rensselaer Potter II (27/8/1911- 6/9/2001), bioquímico estadounidense, profesor de Oncología en Wisconsin, en su libro Bioethics: bridge to the future. Para Potter es evidente que existe una inquietud ante las posibles consecuencias negativas del desarrollo científico y hay que discernir entre lo posible técnicamente y lo correcto éticamente.⁵

Posteriormente se desarrolló el aparato teórico de la **Bioética anglosajona principialista**, de mano de Beauchamp y Childress, con su libro Principles of Biomedical Ethics (1989) a través de la fijación de cuatro principios ya clásicos, que fueron recogidos en el **Informe Belmont** (1978) sobre la protección de los sujetos humanos en investigación⁶: **beneficencia** (hacer el bien), **no maleficencia** (primun non nocere, ante todo, no dañar), **autonomía** (respeto a la libertad del sujeto) y **justicia** (no discriminación en la distribución de los recursos ni en la aplicación de los avances científicos).

En España, el profesor Diego Gracia, aunó la bioética principialista anglosajona con la **tradición humanista** española de Laín Entralgo y la filosofía de Zubiri, acuñó la jerarquización de los principios bioéticos y el método deliberativo para la resolución de problemas éticos en la práctica clínica, y contribuyó a la formación bioética de miles de médicos y sanitarios. A pesar de su débil fundamentación antropológica, el principialismo se ha convertido en el abc de la ética médica en España, probablemente por su sencillez y por proporcionar un lenguaje ético común de cariz más “laico” que el de la tradición deontológica occidental.

Otra corriente bioética actual es la **bioética personalista**, derivada del personalismo filosófico de E. Kant y S. Kierkegaard, que considera a la persona humana un ser libre, trascendente y con valor en sí mismo. El personalismo recoge la tradición ética y deontológica médica europeas, con sus principios del **respeto a la vida** (inviolabilidad de la vida humana); principio terapéutico de **totalidad** (está justificado dañar la parte para salvar el todo) del que se deriva el principio de **proporcionalidad del tratamiento**; el principio de libertad y responsabilidad según el cual el paciente es libre de decidir sobre sí mismo dentro del orden establecido por la inviolabilidad de la vida humana, y tanto el médico como el paciente adquieren un compromiso mutuo de respeto al otro; **principio de subsidiaridad**, según el cual toda la sociedad y cada individuo en singular sienten como deber primordial la defensa y promoción de la vida y salud de cada una de las personas que la componen, y los poderes públicos deben gestionar los recursos con equidad y garantizar que los medios para conservar la salud lleguen a todos sin discriminación. El **principio de doble efecto** justifica éticamente una consecuencia mala o un daño no buscado directamente, cuando se deriva de forma inevitable de un efecto beneficioso mayor.

La **Filosofía de la Medicina y ética de las virtudes** surge en EE. UU. a finales del s. XX, como reacción frente al principialismo abstracto, de la mano de E. Pellegrino y D. Thomasma, de la Universidad de Georgetown, con sus obras *For the Patient's Good: the Restoration of Beneficence in Health Care* (1988) y *The virtues in medical practice* (1993). Intenta “restaurar” la idea original de la búsqueda del bien del paciente como criterio que debe orientar la labor médica, evitando tanto la degeneración paternalista como la autonomía descarnada. Lo importante para la orientación ética no son tanto unos principios abstractos sino el desarrollo de virtudes importantes en la clínica: compasión, benevolencia, honestidad, profesionalidad, etc.

CONCEPTOS BÁSICOS. DIGNIDAD DE LA PERSONA. CALIDAD DE VIDA

Los conceptos de “dignidad humana” y el de “calidad de vida” tienen gran importancia en el enfoque bioético de los cuidados oncológicos. Hay dos aproximaciones diferentes sobre el valor de la vida humana, que fundamentan corrientes bioéticas dispares: la que valora la vida por la “calidad de vida” y la autonomía, y la que valora la “dignidad” como algo independiente de la “calidad”.

El concepto de “**calidad de vida**” se refiere a las condiciones de vida de una persona (generalmente a la merma por enfermedad de las condiciones consideradas buenas). La valoración de la calidad de vida es parte importante de muchas decisiones terapéuticas. Pero no hay que olvidar que se trata de un concepto subjetivo y cambiante en el transcurso de la enfermedad (y de la vida misma), puesto que la capacidad humana de adaptación a situaciones de sufrimiento lleva a reducir progresivamente el nivel de calidad de vida exigido a priori, y a considerar que, en condiciones más limitadas, también se puede vivir aceptablemente. Si bien lo deseable es intentar mejorarla o al menos no empeorarla con los tratamientos, no debe llegarse al extremo de minusvalorar la dignidad humana con base en la “baja calidad” de vida.

El concepto de “**dignidad de la vida humana**” es, para algunas corrientes éticas, muy dependiente de la “calidad” y del “valor vital” de esa vida, mientras que para otras (en las que se basan la filosofía kantiana, la Declaración de los Derechos Humanos, el Informe Belmont, las bases teóricas iniciales del principialismo, la corriente bioética personalista, etc.), **todo individuo humano, por el simple hecho de serlo, tiene una dignidad propia que obliga a tratarlo como un bien en sí mismo**, independientemente de sus características de raza, sexo, religión, cultura, inteligencia, simpatía, ... e independientemente de su grado de desarrollo y de su salud física o mental.

La deliberación como método para tomar decisiones en los conflictos bioéticos

La deliberación es un proceso de toma de decisiones, individual o colectivo, que busca llegar a conclusiones razonables, razonadas y prudentes, mediante el examen equilibrado de los distintos cursos de acción posibles en determinada situación. “Las deliberaciones pueden limitarse a valorar cuál, de entre las posibilidades que se plantean, es la más idónea para alcanzar un fin. En esos casos, el objetivo es llegar a emitir un juicio de oportunidad. Pero, en un sentido fuerte, la deliberación lleva a cabo una valoración de los bienes morales en juego y determina cuál (o cuáles) son los cursos de acción que no lesionan ningún bien esencial de la persona”.⁸

En la Bioética clínica española de los últimos 30 años, Diego Gracia ha abogado por este procedimiento para la discusión y toma de decisiones en los Comités, con unas fases concretas y el presupuesto de que, entre los cursos de acción posibles, los más prudentes suelen ser los intermedios, no los extremos (Tabla 2).

El punto más difícil es analizar el curso de acción óptimo por la dificultad de poner de acuerdo aquí los diferentes puntos de vista entre quienes consideran que algunas circunstancias o consecuencias pueden exigir hacer una excepción a los principios y quienes piensan que un fin bueno no justifica medios inadecuados. Pero en conjunto, como método, puede resultar útil, y ha sido adoptado por muchos Comités de Ética asistencial, al menos de Hospitales públicos españoles e iberoamericanos.

Tabla 2. Fases del proceso deliberativo en ética clínica (d. Gracia)

1.	Presentación del caso por la persona responsable de tomar la decisión
2.	Discusión de los aspectos clínicos de la historia
3.	Identificación de los problemas morales que presenta
4.	Elección por la persona responsable del caso del problema moral que le preocupa y quiere que se analice
5.	Identificación de los valores en conflicto
6.	Identificación de los cursos extremos de acción
7.	Búsqueda de los cursos intermedios
8.	Análisis del curso de acción óptimo
9.	Decisión final
10.	Comprobación de la consistencia de la decisión tomada sometiéndola a la prueba de la legalidad (¿es legal?), a la de la publicidad (¿estarías dispuesto a defenderla públicamente) y a la de la consistencia temporal (¿tomarías la misma decisión en caso de esperar algunas horas o unos días?)”

Problemas éticos y bioéticos concretos en Cuidados Continuos

Relación médico-paciente. Consentimiento informado. Toma de decisiones compartidas.

La comunicación médico-paciente es uno de los pilares básicos en Oncología. Requiere profesionalidad y ética, por su gran complejidad unida a la escasa disponibilidad de tiempo, así como hacerse cargo de los mecanismos de defensa y adaptación ante la enfermedad y el esquema de afrontamiento de la situación que condicionará el comportamiento del paciente.⁹

La ética de la comunicación y de la toma de decisiones tiene muy en cuenta la autonomía de los sujetos y una bien entendida beneficencia, con el objetivo de transformar el **modelo paternalista** de cuidados (relación desigual y autoritaria, con el médico como protagonista y el paciente como sujeto pasivo) en el **modelo centrado en la decisión compartida con el paciente**, una relación bidireccional que busca el diálogo entre paciente-cuidador-familia y médico-equipo sanitario). Este modelo ha demostrado incluso mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes en cada etapa del cuidado continuado del cáncer (etapas de prevención, screening, diagnóstico, tratamiento antineoplásico, supervivencia y final de vida)

En España, la ley 41/2002 del 14 de noviembre establece que “la información clínica forma parte de todas las actuaciones asistenciales, será verdadera, se comunicará al paciente de forma comprensible y adecuada a sus necesidades y le ayudará a tomar decisiones de acuerdo con su propia y libre voluntad”. Así pues, no solo la bioética sino nuestro ordenamiento jurídico incorpora los procesos informativos a la *lex artis* de los profesionales y da soporte normativo al principio de autonomía. El **consentimiento informado** es una obligación ética y legal, con sus requisitos informativos y de comprobación de la capacidad decisoria del paciente, y su constancia por escrito. El mal uso de esta norma, en aras de una medicina defensiva que busca más la constancia escrita que la seguridad de una decisión autónoma, he llevado al proceso, más completo, de toma de decisión compartida.

La **“toma de decisiones compartidas” (TDC)** es un proceso de decisión conjunta entre paciente y médico, cuyo objetivo es que el paciente adopte un papel activo en las decisiones sobre su salud. Tiene especial importancia en contextos donde no se dispone de una única o “mejor” opción acerca del proceso diagnóstico o terapéutico. Para una adecuada TDC, el paciente puede participar en la decisión o delegarla total o parcialmente su decisión en la familia o en su médico. Durante todo el proceso puede modificar sus deseos de información acerca de la situación de su enfermedad. La TDC contempla conocer muy bien el problema, entender la inseguridad sobre el mejor curso de acción, proporcionar toda la información disponible acerca de las posibles acciones, incluyendo riesgos, beneficios e incertidumbre asociada a las opciones, conocer los valores y preferencias del paciente, acordar las etapas del proceso de decisiones y buscar conjuntamente la opción óptima en este contexto concreto.

Conseguir la participación activa por parte del paciente en la toma de decisiones compartidas supone un cambio relevante en el modelo de atención sanitaria, muy beneficioso a la hora de realizar un proceso diagnóstico y/o terapéutico, respetuoso, desde la perspectiva de acompañar la decisión del enfermo, ventajoso para fortalecer la relación médico-paciente y más sostenible para el sistema, al ser capaces de evitar maniobras innecesarias que atentarian contra la eficacia y eficiencia de un determinado proceso.

Surge aquí el problema, frecuente, de la toma de decisión compartida cuando es el paciente el que reclama una medida de dudosa eficacia con la que el médico no está de acuerdo, máxime si el coste económico o la toxicidad son desproporcionados para el potencial beneficio marginal esperable. Este problema está muy bien discutido en el artículo de Winkler E et al¹³ si bien las consideraciones económicas en el contexto norteamericano son distintas al nuestro. Estos autores desarrollan un algoritmo ético que integra, paso a paso, el juicio clínico sobre la eficacia de un tratamiento, las consideraciones éticas de beneficio y no beneficio, la evaluación psicológica de los deseos del paciente, el respeto por la autonomía, y los recursos.

Intimidad y confidencialidad. La historia clínica y el informe médico.

Intimidad es el ámbito privado de los valores personales (religiosos, filosóficos, culturales, políticos, sexuales, económicos, etc.) y todo lo que tiene que ver, directa o indirectamente, con ellos. El derecho a la intimidad protege la intromisión no deseada de otras personas en ese espacio sin consentimiento expreso del interesado. **Confidencialidad** es la obligación de todas las personas que hayan entrado en conocimiento de datos íntimos del paciente de no revelarlos ni utilizarlos sin su autorización expresa o exigencias de bien público, evitación de daño a terceros o imperativo legal. Salvo excepciones, esos datos sólo podrán revelarse cuando el sujeto a quien pertenecen lo autorice. La obligación es a la vez ética y legal: la ley 41/2002 de Autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de formación y documentación clínica contempla en su artículo 7 el deber de confidencialidad:

- "1. Toda persona tiene derecho a que se respete el carácter confidencial de los datos referentes a su salud, y a que nadie pueda acceder a ellos sin previa autorización amparada por la Ley"
- "2. Los centros sanitarios adoptarán las medidas oportunas para garantizar los derechos a que se refiere el apartado anterior, y elaborarán, cuando proceda, las normas y los procedimientos protocolizados que garanticen el acceso legal a los datos de los pacientes".

Las instituciones sanitarias deben facilitar que este derecho pueda ser respetado, asegurando la intimidad de los pacientes y la custodia de los datos clínicos. Cada uno de los profesionales sanitarios debe ser muy cuidadoso con esta obligación. Las historias clínicas en soporte electrónico deben estar protegidas con claves y niveles de acceso. Nadie debe acceder a una historia clínica o a datos clínicos de un paciente sin un motivo clínico para hacerlo, que lleva implícita su autorización. **Los informes médicos** deben contener los datos imprescindibles para el caso de que se trate, intentando no explicitar datos sensibles si no es necesario (esto actualmente requiere especial cuidado, puesto que, con la historia clínica electrónica, frecuentemente se confunden los informes médicos con los datos evolutivos). Por supuesto, no es ético ni legal ni honesto realizar informes falsos, con el motivo que sea, y hemos de ser muy cuidadosos si queremos que los documentos médicos sigan teniendo la credibilidad que requieren.

INVESTIGACIÓN Y EXPERIMENTACIÓN

Las pautas para la investigación con seres humanos fueron fijadas en Helsinki desde 1964. Ningún aspecto de la ética médica está tan bien explicitado y regulado como éste, aunque no siempre correctamente supervisado: no sólo existen orientaciones éticas, sino que legalmente es imprescindible la autorización de los organismos oficiales en los países desarrollados

Tabla 3. Requisitos para la investigación con seres humanos (Declaración de Helsinki 1964)

Necesidad de la experimentación básica y animal previa
Consentimiento informado del sujeto
Libertad del sujeto para negarse o interrumpir la prueba
Solvencia, antecedentes, y capacidad probada del equipo médico
Adecuado índice beneficio riesgo
Existencia de un protocolo serio y correcto, validado por las autoridades competentes
No privar al enfermo de otros tratamientos eficientes reconocidos, o al menos, otorgarle un tratamiento experimental con parecido objetivo

CONFLICTO DE INTERESES

Es fundamental que la atención médica se efectúe sin coacción externa. Cuando aparecen conflictos de interés en la Medicina privada o pública, en las exigencias que pueda imponer la empresa o los organismos sanitarios públicos, la opción ética es clara: el bienestar del paciente debe ser el objetivo primordial, sin dejar de lado la justicia con todos. La honestidad profesional debe llevar a la transparencia tanto del profesional sanitario en su relación con la industria farmacéutica, como de la empresa o del organismo sanitarios públicos en sus criterios de distribución de los recursos.

Proporcionalidad del esfuerzo terapéutico: adecuación/limitación del esfuerzo, obstinación terapéutica.

En Oncología, como en otras especialidades médicas que tratan enfermedades graves y frecuentemente mortales con tratamientos agresivos y tóxicos en un contexto de incertidumbre acerca del beneficio y del riesgo, es necesario realizar continuamente juicios de riesgo-beneficio, llamados **juicios de proporcionalidad del tratamiento o adecuación del esfuerzo terapéutico** según los resultados, tolerancia y preferencias del paciente. El riesgo de la **obstinación diagnóstica o terapéutica**, con frecuencia maleficente para el enfermo, está siempre presente, y la forma de evitarlo es limitar o ajustar proporcionalmente el riesgo y coste del tratamiento al beneficio esperable. Este planteamiento requiere un conocimiento claro de la enfermedad, situación y pronóstico del paciente y de sus valores y actitud ante la enfermedad. Requiere también honestidad en la comunicación de la verdad acerca de la enfermedad y de los resultados esperables, incluyendo la conversación acerca del final de la vida y de las preferencias del paciente en esa situación.

Deseo de adelantar la muerte. Eutanasia. Planificación de cuidados. Documento e instrucciones previas o de voluntades anticipadas

El debate ético acerca del final de la vida no puede obviar el potencial deseo de adelantar la muerte que puede aparecer en algunos pacientes o familiares. La consideración acerca de la inviolabilidad de la vida humana en nuestra cultura actual, si bien ampliamente aceptada y base de casi todo el ordenamiento jurídico, no es universal, y hay quien defiende su derecho a decidir cuándo y cómo morir. No hay en este momento en nuestro entorno consenso social ni médico acerca de la eutanasia, entendida como acción u omisión dirigida intencionalmente a provocar la muerte en un contexto médico para evitar un sufrimiento. Hay razones éticas y sociales (y también históricas) para no apresurar una legislación que considera la vida de algunos como de menos valor, por los motivos que sean. No entraremos en ello por falta de espacio, aunque el debate es necesario, y también la conversación con los pacientes acerca de sus valores al final de la vida, siempre asegurando la estabilidad psíquica y el control sintomático adecuado. "Cuando un paciente quiere morir y pide ayuda es porque vive en unas condiciones que considera peores que la propia muerte. Estas condiciones pueden deberse a factores humanamente corregibles o no. En el primer caso, la sociedad tiene obligación de poner todos los medios a su alcance para evitar estas situaciones de marginación que pueden hacer de la vida algo insoportable."¹⁹

Ante la situación final cercana, o la ausencia de respuesta de la enfermedad a los tratamientos, o la dificultad de administrarlos por toxicidad, comorbilidad u otros motivos, tanto la bioética como la profesionalidad exigen saber diferenciar las diferentes situaciones en las que no solo es ético sino que es **buena práctica médica** suspender un tratamiento, adecuar su complejidad a las expectativas o iniciar una sedación transitoria o terminal por falta de control adecuado de un síntoma refractario, actitudes todas que no tienen nada que ver con la eutanasia.

Cuando la neoplasia no es controlable o la carga de la enfermedad y del tratamiento resultan excesivas, la actitud más beneficiosa suele ser realizar un **plan de cuidados realista**, mediante decisiones compartidas con el paciente y sus allegados, incluyendo la posibilidad de desestimar un tratamiento o un procedimiento diagnóstico cuando el beneficio sea marginal o nulo, o cuando la toxicidad o el coste para el paciente sean excesivos, y hablando con claridad de los cuidados finales, a la luz de los valores y preferencias del paciente. Resulta de gran ayuda para ello el haber considerado previamente, o hacerlo en el momento en que todavía hay lucidez, la realización de un **documento de voluntades anticipadas, o también llamado de instrucciones previas**, que no solo permite conocer los deseos del paciente en el caso de que al final no esté en condiciones de expresarlos, sino que ayuda al propio paciente a definir sus prioridades y preferencias, y a los profesionales y familiares a conocer sus valores sobre cómo enfrentar la situación final.

CONCLUSIÓN

La bioética es **una forma de trabajar**. Tiene que ver con la profesionalidad, con la humanidad, con el buen hacer, con el reconocimiento de la dignidad de la persona, la del paciente, familiares y resto de profesionales, con el respeto, con el "tino" con que se atiende al paciente, a los compañeros y a uno mismo en todos los aspectos del cuidado.

Si bien es importante una formación en bioética, y en otras habilidades, para saber reconocer los principales problemas y la forma prudente de afrontarlos, no debemos olvidar que **la principal obligación ética del oncólogo es ser un buen oncólogo**: buenos profesionales, que estudian, que están actualizados, que son humanos, que luchan por ofrecer al paciente lo mejor, de acuerdo con sus valores, compartiendo las decisiones, por encima de presiones externas y de desánimos internos. Si no somos buenos profesionales, la ética no pasa de ser un mero barniz empalagoso que no convence.

RESUMEN

- La Bioética **no es un conocimiento más** dentro de los cuidados integrales que se deben prestar a un paciente a lo largo de todo el proceso oncológico, sino una **aptitud** imprescindible en cualquier situación, una **actitud** que subyace a lo largo de todo el proceso y un **objetivo** que lo dirige. Requiere conocimientos, pero unidos inseparablemente a la virtud: arte, honradez, humildad y mucho sentido común.
- La bioética principialista ha sido la corriente más adoptada en España por la clase médica, con los principios de beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia. El método deliberativo de Diego Gracia permite poner en común casos dudosos y buscar el mejor curso de acción más adecuado dentro de los posibles.
- Los problemas bioéticos más frecuentes en Oncología son la veracidad en la información, la toma de decisiones compartidas con el paciente, el respeto a la intimidad y la confidencialidad de los datos, la investigación y experimentación, el conflicto de intereses, la adecuación o proporcionalidad del esfuerzo terapéutico y el manejo de las situaciones al final de la vida.
- La principal obligación ética del oncólogo es ser un buen oncólogo

BIBLIOGRAFÍA

1. Montalar Salcedo J, Giménez Ortiz A. Bioética en Cuidados Continuos. En: Manual SEOM de Cuidados Continuos 2ª ed. SEOM 2014. Disponible en <https://seom.org/publicaciones/publicaciones-seom/libros-cuidados-continuos/104919-2o-edicion-manual-seom-de-cuidados-continuos> (consulta 30-5-2019)
2. García Marcos, F. Ética en el tratamiento de pacientes con cáncer. Cuadernos de Bioética 1998, 2, 246-265
3. Orden SSI/577/2013, de 5 de abril, por la que se aprueba y publica el programa formativo de la especialidad de Oncología Médica y los criterios de evaluación de los especialistas en formación. BOE 13-4-2013, III, P. 27751
4. Williams JR. Medical Ethics Manual (3rd edition) World Medical Association 2015
5. Pastor LM. Bioética. La bioética: definición y concepto. Origen y contenidos Apuntes asignatura 1, Master Oficial en Bioética, Universidad de Murcia, 2019 [disponible solo para alumnos del Master. Consulta 28-5-2019].
6. El Informe Belmont. Principios y Guías éticas para la protección de los sujetos humanos de investigación. (18-abril-1979).
7. Gracia Guillén D. Procedimientos de decisión en ética clínica. Editorial Triacastela Madrid 2007.
8. Bellver Capella V. ¿Existe una ética universal? Bioética y derechos. Cuad. Bioét. 2004/3ª, 437-455.
9. Pham AK, Bauer MT, Balan S. Closing the patient-oncologist communication gap: a review of historic and current efforts. J Cancer Educ. 2014 Mar;29(1):106-13.
10. Llisbeth Perestelo-Perez, Jeanette Perez Ramos. Toma de decisiones compartidas en oncología. Psicooncología 2010, Vol 7, Num 2-3, pp.233-241.
11. Ley 41/2002 del 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. BOE 274, 15/11/2002. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/l/2002/11/14/41/con>
12. Epstein RM, Street RL Jr. Patient-Centered Communication in Cancer Care: Promoting Healing and Reducing Suffering. National Cancer Institute, NIH Publication No.07-66225. Bethesda, MD, 2007
13. Winkler, Eva & Hiddemann, Wolfgang & Marckmann, Georg. (2011). Ethical assessment of life-prolonging treatment. The lancet oncology. 12. 720-2. 10.1016/S1470-2045(11)70148-6.
14. Gracia D. Ética y cáncer. En: Cortés Funes H, Díaz-Rubio E, García-Conde FJ et al: Oncología Médica. Nova Sidonia Oncología. Grupo Aula Médica SA. Madrid 1999.

CUIDADOS CONTINUOS EN LARGOS SUPERVIVIENTES: RIESGOS, COMPLICACIONES Y SEGUIMIENTO

Emilio Alba Conejo.

Unidad de Gestión Clínica de Oncología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria Málaga.

Javier Baena Espinar.

Unidad de Gestión Clínica de Oncología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria Málaga.

Andrea Terrón Sánchez.

Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Colonia Santa Inés Teatinos (Área Sanitaria del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga).

De acuerdo con el Decálogo Ejecutivo del Plan Integral de Atención a los Largos Supervivientes de Cáncer de la SEOM se considera como 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."

La población superviviente de cáncer está en crecimiento. Según Globocan 2018, la incidencia en España fue de 270.363 casos nuevos, con una prevalencia de 772.853

A nivel global, la incidencia fue de 18.07 millones casos con una prevalencia de 43.8 millones. Todo esto no deja de poner en manifiesto la tendencia de nuevos casos por un aumento lento de la incidencia debida al 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.

Con tales datos se antoja necesaria una atención a miles de personas que se enfrentan a una situación para la cual los sistemas sanitarios aún no ha sido capaz de dar respuesta, como es la de proporcionar unos *adecuados cuidados continuos a los supervivientes de cáncer*.

El cuidado del largo superviviente debe comenzar en la fase aguda de la enfermedad, en el momento que es posible optar con tratamientos que ocasionen menos complicaciones a largo plazo, dada la evidencia y seguridad de estudios como el acortamiento del tiempo de quimioterapia (análisis IDEA en colon), utilización de esquemas menos tóxicos (ensayo Plan B en mama) o los datos de retrospectivos en el seminoma testicular con la eliminación de la radioterapia adyuvante.

Los problemas a los que se enfrentan los largos supervivientes difieren mucho de los que han sobrellevado durante 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 graves¹.(Figura 1)

RIESGOS Y COMPLICACIONES

a) Astenia:

Supone uno de los síntomas más frecuentes, apareciendo en hasta el 99% de los pacientes durante el tratamiento y permaneciendo de forma crónica en hasta un 25-30% (meses o incluso años después de finalizar éste). La etiología no está claramente establecida, probablemente multifactorial y habiendo hipótesis relacionadas con alteraciones de la serotonina, disfunción eje hipotálamo-hipófisis, del ritmo circadiano, alteraciones del metabolismo muscular/ATP, activación de vías vagales o disregulaciones de citoquinas. Los ámbitos de actuación comprenden medidas no farmacológicas como la educación del paciente y su familia, la actividad física regulada, y en última instancia medidas farmacológicas como el uso de fármacos psicoestimulantes (metilfenidato) o antidepressivos.²

b) Toxicidad gonadal:

Independientemente del sexo, dicha toxicidad es multifactorial dependiendo entre otros del tratamiento recibido, ya sea quimioterapia, radioterapia o tratamientos antihormonales, del tipo de neoplasia, la edad y otros problemas previos de fertilidad.

Las guías clínicas recomiendan una buena formación por parte del oncólogo para discutir las opciones de fertilidad, dejando registro de ello en la historia clínica así como derivar a un especialista en reproducción si fuese conveniente. Debatir estos temas con el paciente es muy importante y no centrarse exclusivamente en el tratamiento oncológico.

Los tratamientos estándares hoy en día son la criopreservación de semen, de ovocitos y de embriones. Sobre el uso de análogos de GnRHa como medios de preservación de fertilidad en el contexto de la utilización de quimioterapia hay en la actualidad una abierta controversia aunque se recomienda su utilización debido a la potencial eficacia y baja toxicidad del procedimiento.³

c) Disfunción sexual:

La sexualidad es un aspecto fundamental y central en la vida humana, que en momento de la enfermedad y del tratamiento puede quedar relegado a un segundo plano y retomado tras un tiempo de terminar este.

La disfunción sexual más frecuente es la falta de deseo. En la valoración por sexos encontramos la disfunción eréctil en el varón y la dispareunia en el sexo femenino. Desde el punto de vista del oncólogo, es importante el establecer un vínculo de confianza con el paciente, en orden de que, una vez terminado el tratamiento se pueda abordar y hablar sobre dichos cambios. El tratamiento recae por un lado en la educación sexual junto con el apoyo psicológico y por otro en medidas farmacológicas específicas según sexo (Ejemplos: inhibidores de la 5-fosfodiesterasa en varones o estrógenos intravaginales en la mujer)⁴.

d) Problemas psicológicos y emocionales:

El impacto de la enfermedad en los pacientes con cáncer no es siempre negativo, hay estudios que ponen de manifiesto como los pacientes desarrollan un crecimiento personal o mayor consideración hacia los demás. Sin embargo, tras el fin del tratamiento comienza un periodo de transición dónde hay un reajuste de roles y surgen nuevas inquietudes como la alteración de la imagen corporal y funcional por los tratamientos médicos, dificultades en la reincorporación laboral, cambios en la dinámica familiar y de pareja, dependencia o dificultades en las relaciones sociales. Entre los factores protectores se encuentran el afrontamiento activo, el apoyo social y el tener una personalidad optimista, frente al pesimismo, el bajo funcionamiento físico o somatización como factores de riesgo. La atención psicológica puede ser crucial para realizar la transición de "enfermo de cáncer" a "persona que ha tenido un cáncer"⁵.

e) Envejecimiento precoz y alteraciones óseas:

Los largos supervivientes desarrollan enfermedades relacionadas con la edad antes que la población general. Estos pacientes reciben tratamientos que generan acortamiento de los telomerasas, senescencia celular y de las stem cell, producción de radicales libres, alteraciones epigenéticas, disfunción mitocondrial, etc. Todo esto se traduce en una pérdida de la reserva funcional con un aumento en la fragilidad, lo que puede conllevar una prevalencia de enfermedades crónicas de hasta el 88% según series. Destacar que el 45,5% de los niños y adultos jóvenes y adolescentes que padecieron un linfoma han sufrido un evento cardiovascular grave antes de los 50 años. Se considera que la expectativa de vida en esta población es un 30% menor que la población general⁶.

Las secuelas en los Largos supervivientes también alcanzan el sistema osteoarticular. Probablemente los grupos más afectados por la pérdida de masa ósea sean aquellos que han padecido cáncer de mama o de próstata. Entre las causas principales mencionar, el tratamiento hormonal, la castración, la terapia de deprivación androgénica, corticoides a dosis altas, el hipogonadismo o menopausia precoz secundaria a tratamientos (cirugía, quimioterapia,...) radioterapia y la inactividad física.

Respecto a la prevención de la osteoporosis y el tratamiento de la misma situamos en primer lugar los hábitos de vida saludable (ejercicio, ingesta de lácteos, cese del hábito tabáquico...), como tratamientos farmacológicos encontramos la administración de calcio y vitamina D, Bifosfonatos, denosumab, calcitonina, teriparatide, etc⁷.

f) Deterioro cognitivo:

El deterioro cognitivo relacionado con el cáncer (DCRC) es un problema infradiagnosticado y de etiología multifactorial con un gran impacto no solo sobre la calidad de vida, sino también con la capacidad laboral y social del paciente. Ocurre en hasta un 30% de los pacientes previo al inicio de cualquier tratamiento, llegando al 75% durante el mismo, surgiendo tanto en pacientes pediátricos como adultos, con tumores del sistema nervioso central como en los que no. En adultos, la edad, la reserva cognitiva previa, la etnia y factores genéticos se han descrito como factores de riesgo para desarrollar DCRC.

Respecto al tratamiento, la actividad física y la rehabilitación cognitiva son los dos pilares más importantes. La mayoría de los estudios con terapias farmacológicas como el metilfenidato, donepecilo, modafinilo, etc no han demostrado mejoría significativa, por lo que, aunque puede ser usados, se requiere más investigación en dicho tema.⁸

g) Segundas neoplasias:

Se define como segunda neoplasia la aparición de un tumor nuevo que es biológicamente independiente del primero. Un estudio reciente sobre largos supervivientes en adolescentes y adultos jóvenes (AYA) muestra que tienen 2,6 veces más riesgo de desarrollar una nueva neoplasia frente a individuos sin historia de cáncer. Para las neoplasias sólidas el riesgo de una segunda neoplasia está aumentado en el sexo femenino (incidencia de riesgo relativo de 1,38), el tratamiento con radioterapia (IRR 1,56) y el estadio avanzado, mientras que tiene un menor riesgo la población asiática frente a la raza blanca (IRR 0,6) y haber sido diagnosticada en una época más moderna (IRR 0,81 para los diagnosticados entre 2003-2014 frente a los diagnosticados de 1990-2002). En dicho estudio las segundas neoplasias fueron en su mayoría sólidas (93%) destacando el cáncer de mama (32%) melanoma (14%) y gastrointestinal (11%) Los AYA largos supervivientes de mama, melanoma o tumores germinales tienen más riesgo de desarrollar sobretodo una neoplasia del mismo tipo (RR 5,2; 11,2 Y 16,2 respectivamente)⁹.

Existe una asociación en la aparición de síndromes mielodisplásicos y leucemias en pacientes que han recibido tratamiento quimioterápico con alquilantes, epipodofilotoxinas o antraciclinas, presentando estos pacientes en general un peor pronóstico. El uso de factores estimulantes es considerado un factor de riesgo para el desarrollo de estas enfermedades.

La radioterapia puede generar mutaciones en tejidos sanos que induzcan el desarrollo de neoplasias. La dosis recibida, el tipo de radioterapia (IMRT vs 3D-CRT), factores ambientales, el uso concomitante con la quimioterapia, factores genéticos y el hecho de recibir dicho tratamiento en la infancia o adolescencia son factores de riesgo. Por histologías los carcinomas y leucemias suelen originarse en regiones alejadas del campo de radiación o cuando se reciben dosis bajas, mientras que los sarcomas suelen aparecer en el propio campo y sobre todo cuando reciben dosis altas.

h) Toxicidad cardíaca y pulmonar:

La toxicidad cardíaca es más frecuente en pacientes que han recibido tratamiento con fármacos como las antraciclinas, el trastuzumab (esta última reversible) o con radioterapia.

Se ha observado que el uso de marcadores de daño miocárdico como la troponina o el péptido natriurético atrial puede ser útil para el diagnóstico de enfermedad subclínica. Además se recomienda seguimiento con ecocardiograma para valorar entre otras la fracción de eyección, o posibles cardiomiopatías.

En cuanto al manejo en caso de desarrollar insuficiencia cardíaca, el tratamiento es el mismo que el recomendado por las guías de prácticas clínicas sobre dicha patología en la población general¹⁰.

De forma preventiva, hay datos positivos en cuanto al uso de betabloqueantes durante el tratamiento con antraciclinas¹¹.

- Respecto a la toxicidad pulmonar, las patologías crónicas más frecuentemente diagnosticadas son la neumonitis y la fibrosis pulmonar, sobre todo relacionada en tratamientos con radioterapia sobre la región torácica y con quimioterápicos como la bleomicina y el busulfán¹.

i) Problemas laborales:

El empleo es considerado por los largos supervivientes como el tercer aspecto más importante en la calidad de vida. Una revisión amplia de la literatura pone de manifiesto la necesidad de realizar intervenciones de apoyo sobre dichos pacientes en la reincorporación laboral en base a las toxicidades generadas por tratamientos, tales como la astenia o alteraciones cognitivas, asociado con problemas de afrontamiento, ansiedad y depresión al verse mermadas sus capacidades laborales y que retroalimentan esta situación. La eficacia en el trabajo también se ve afectada por los tratamientos inductores de menopausia.¹²

j) Poblaciones especiales

1. Ancianos:

Se prevee que para 2040 haya 26 millones de supervivientes de cáncer encontrándose la mayoría de estos en edades comprendidas entre los 60-80 años. En este tipo de población la preservación de la autonomía y las capacidades cognitivas alcanza una importancia notoria, pudiendo tener incluso más peso que el hecho de alcanzar una supervivencia más prolongada, es por esto que se debe realizar una buena evaluación geriátrica en orden de seleccionar bien a los pacientes candidatos a tratamientos más agresivos, siendo a día de hoy la escala Geriatric 8 la más aceptada, por su sensibilidad y rapidez.

2. Niños y adolescentes:

El 80% de los tumores en la infancia se curan. En estos pacientes hay más riesgos de segundas neoplasias, infertilidad, comorbilidades a largo plazo siendo considerada una población vulnerable.

3. Cuidadores:

Para algunos autores debido a la carga a la que son sometidos son considerados como "otros supervivientes del cáncer" teniendo síntomas parecidos a los mismos como insomnio, astenia o ansiedad. Se trata de una población mayoritariamente femenina suponiendo dos tercios del total. Los programas de intervención psicológica han demostrado beneficios positivos¹³.

SEGUIMIENTO:

A día de hoy no existe un modelo establecido, consensado para la demanda de atención sanitaria y no sanitaria del LS, habiendo sistemas centrados en el seguimiento agudo y la recaída precoces y habiendo en algunos casos sentimiento de abandono una vez terminado el tratamiento agudo. A continuación se describen los principales modelos:

Modelo tradicional o basado en el centro oncológico:

Entre sus ventajas destacan, la continuidad asistencial y mejor manejo sobre posible recaída o toxicidad farmacológica. Por el contrario, la atención a problemas médicos NO oncológicos puede quedar descolgada

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 la adherencia de recomendaciones del seguimiento oncológico suele ser menor que cuando procede desde oncología, la relación médico de atención primaria-paciente suele perderse durante la fase aguda de la enfermedad junto a la imposibilidad de los médicos de atención primaria de adquirir un conocimiento tan amplio y específico de la oncología debido a la heterogeneidad de los diversos tipos de cáncer, de sus tratamientos y del riesgo de recidiva según el paciente.

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". 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.

Modelo especializado:

Este modelo ya funciona en algunos centros de EEUU y se podría definir como una combinación de los dos anteriores, 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.

El seguimiento específico por origen primario de los tumores más prevalentes se puede resumir en la siguiente tabla:

Tumor primario	Recomendaciones
Cabeza y cuello	<p>Exploración física: 1º año: cada 1-3 meses 2º-5º año: cada 2-6 meses → 5º años: anual</p> <p>Reevaluación por imagen a los 6 meses de completar el tratamiento</p> <p>Laringoscopia indirecta periódica.</p> <p>Tomografías computarizadas de baja dosis como screening de cáncer de pulmón en pacientes con antecedentes de tabaquismo</p>
Mama	<p>Exploración física: 1-3 años: cada 3-4 meses 4º y 5º años: cada 6 meses → 5º años: anual</p> <p>Mamografía anual</p>
Próstata	<p>Tacto rectal: 1-5º años: anual.</p> <p>PSA cada 6-12 meses</p>
Colo-rectal	<p>Exploración física y CEA: 1º-5º años: cada 3-6 meses</p> <p>Colonoscopia: Anual durante los 6 primeros años postcirugía.</p> <p>TC Tórax-abdomen-pelvis: Anual los 3 primeros años.</p>
Pulmón NO microcítico	<p>Exploración física: 1º-2º años: cada 3-6 meses 3º- 5º años: anual</p> <p>TC cada 6 meses 1º y 2º años. Anual del 3º al 5º.</p>

Tabla adaptada de Shapiro CL, Cancer Survivorship. N Engl J Med 2018;379:2438-50.

Además de esto, en caso que el paciente padezca de un síntoma persistente o nuevo se debe valorar realizar una prueba específica de la zona.

Durante el seguimiento no debemos olvidar incluir recomendaciones de hábito de vida saludable, adiestramiento sobre síntomas de alarma y promoción de la inmunización (vacunación).^{14,15}

Podemos concluir por tanto que los largos supervivientes son cada vez un colectivo mayor, que requiere de unos cuidados y atenciones tanto médicas como no médicas especiales debido a las secuelas físicas, psíquicas, sociales y laborales derivadas de las toxicidades de los tratamientos médico-quirúrgicos recibidos para la curación de la enfermedad oncológica. Por tanto, una mayor inversión en recursos e investigación sobre esta población se antoja necesaria.

Figura 1 Potenciales complicaciones a largo plazo y como éstas pueden afectar al largo superviviente



Figura adaptada de Jacobs LA, Shulman LN. Follow-up care of cancer survivors: challenges and solutions. Lancet Oncol. 2017 Jan;18(1):e19-e29.

**CUIDADOS CONTINUOS EN LARGOS SUPERVIVIENTES:
RIESGOS,
COMPLICACIONES Y SEGUIMIENTO**

- Introducción
- Riesgos y complicaciones:
 - a) Astenia
 - b) Toxicidad gonadal
 - c) Disfunción sexual
 - d) Problemas psicológicos y emocionales
 - e) Envejecimiento precoz y alteraciones óseas
 - f) Deterioro Cognitivo
 - g) Segundas Neoplasias
 - h) Toxicidad Cardíaca y pulmonar
 - i) Problemas laborales
 - j) Poblaciones especiales
- Seguimiento:
 - a) Modelo tradicional
 - b) Modelo Comunitario
 - c) Modelo especializado

Bibliografía:

1. Alba E, Pascual J, Moreno I: Cuidados continuos en largos supervivientes. En: Escobar Y, Blasco A, Espinosa J, De las Peñas R, Muñoz MM, Virizuela JA et al. 2º Edición Manual SEOM de cuidados continuos. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), 2014; 277-285.
2. Ebede CC, Jang, Y, Escalante CP. Cancer-Related Fatigue in Cancer Survivorship. *Med Clin North Am.* 2017 Nov;101(6):1085-1097
3. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS et al. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018 Jul 1;36(19):1994-2001.
4. Escobar Y, López MP, Móndejar R. Disfunción sexual y cáncer. En: Alba E, Cruz JJ. Monográfico SEOM de Largos Supervivientes en Cáncer 1º Parte. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), 2012. Pag 37-52.
5. Yi JC, Syrjala KL. Anxiety and Depression in Cancer Survivors. *Med Clin North Am.* 2017 Nov;101(6):1099-1113
6. Bhakta N, Liu Q, Yeo F, et al. Cumulative burden of cardiovascular morbidity in paediatric, adolescent, and young adult survivors of Hodgkin's lymphoma: an analysis from the St Jude Lifetime Cohort Study. *Lancet Oncol* 2016;17:1325-34.
7. Cupit-Link MC, Kirkland JL, Ness KK, Armstrong GT, Tchkonian T, LeBrasseur NK et al. Biology of premature ageing in survivors of cancer. *ESMO Open* 2017;2:e000250.
8. Hardy S, Krull K., Wefel J, Janelsins M. Cognitive Changes in Cancer Survivors. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* 38 (May 23, 2018) 795-806
9. Chao C, Bhatia S, Xu L, Kimberly L, Cannavale MS, Wong F et al. Incidence, Risk Factors, and Mortality Associated With Second Malignant Neoplasms Among Survivors of Adolescent and Young Adult Cancer *JAMA Network Open.* 2019;2(6):e195536
10. Tajiri K, Aonuma K, Sekine I. Cardio-oncology: a multidisciplinary approach for detection, prevention and management of cardiac dysfunction in cancer patients. *Jpn J Clin Oncol.* 2017 Aug 1;47(8):678-682
11. Shah P, Garris R, Abboud R, Vasudev R, Pate H, Rajkumar Doshi R et al. Meta-Analysis Comparing Usefulness of Beta Blockers to Preserve Left Ventricular Function During Anthracycline Therapy. *Am J Cardiol.* 2019 Jun 6
12. Stone DS, Ganz PA, Pavlish C, Robbins WA Young adult cancer survivors and work: a systematic review. *J Cancer Surviv.* 2017; 11(6): 765-781.
13. Shapiro CL, Cancer Survivorship. *N Engl J Med* 2018;379:2438-50.
14. Jacobs LA, Shulman LN. Follow-up care of cancer survivors: challenges and solutions. *Lancet Oncol.* 2017 Jan;18(1):e19-e29
15. 15 Plan Integral de Atención a los Largos Supervivientes de Cáncer. Madrid Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), 2013

DISFUNCIÓN GONADAL Y VIDA SEXUAL EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

Paloma Peinado Martín.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Pedro Pérez Segura.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la sexualidad es un aspecto central del ser humano presente a lo largo de su vida. Abarca el 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 están influidas por la interacción de factores biológicos, psicológicos, sociales, económicos, políticos, culturales, éticos, legales, históricos, religiosos y espirituales.¹ De esta definición se desprende que existen diversos funcionamientos sexuales normales individuales que dependerán de esa multitud de factores.

En el paciente oncológico, tanto la enfermedad tumoral como los diversos tratamientos que se emplean en su manejo pueden condicionar un estado de disfunción sexual que es generalmente multifactorial, condicionado por factores físicos y/o psicológicos.

El aumento en la detección precoz y la mejora de los tratamientos han ocasionado un aumento en el número de pacientes que sobreviven al cáncer. La disfunción sexual es una complicación frecuente y a menudo persistente en este grupo de pacientes. La sexualidad desarrolla un papel fundamental en la calidad de vida de las personas, por lo que es de vital importancia saber identificar y tratar estos problemas. La incidencia es elevada, afectando a más del 60% de las mujeres.² 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%.³

Hasta el momento, la investigación se ha centrado fundamentalmente en los tumores que afectan al sistema reproductor: cáncer de testículo y próstata en los hombres, y cáncer de mama y ginecológico en mujeres. Sin embargo, los problemas en la sexualidad no se limitan a estos tumores, aunque en el resto están poco estudiados. Se ha descrito una significativa reducción en la actividad sexual después de haber padecido un cáncer. Las causas descritas por los pacientes con mayor frecuencia son los cambios físicos tras los tratamientos, factores psicológicos y alteraciones en la imagen corporal. La disfunción eréctil y la sequedad vaginal son los factores más reportados por los pacientes.⁴ Otros problemas de la sexualidad descritos por pacientes oncológicos son:

- Pérdida de la libido (tanto en hombres como mujeres)
- Dispareunia (en mujeres)
- Aneyaculación
- Eyaculación retrógrada
- Dificultad para lograr el orgasmo - anorgasmia
- Cambios en la percepción de sensaciones genitales debidos a dolor o a la pérdida o alteración de la sensibilidad pélvica.

FACTORES ETIOLÓGICOS

La disfunción sexual puede deberse tanto a factores físicos, secundarios tanto a la propia enfermedad tumoral como a los tratamientos empleados, y factores psicológicos.

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 fisiología de la función sexual. Igualmente, los fármacos empleados para el manejo del dolor, la depresión y otros síntomas pueden influir directamente sobre esta. En el caso, por ejemplo, de los opiáceos o los ansiolíticos, que pueden presentar una disminución de la libido en relación con un estado de depresión del sistema nervioso central.

Factores 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 del funcionamiento sexual posoperatorio:

- Edad.
- Funcionamiento sexual y vesical previo.
- Ubicación del tumor.
- Tamaño del tumor.
- Amplitud de la resección quirúrgica.

En la cirugía del cáncer de mama, algunos estudios sugieren que la cirugía conservadora, así como la mastectomía con reconstrucción mamaria, tienen un menor efecto sobre la función sexual que la mastectomía sin reconstrucción.⁵ Sin embargo, otros estudios sólo han podido atribuir dicha disfunción al tratamiento hormonal con inhibidores de la aromatasas (IA), sin haber observado diferencias relativas a las diferentes técnicas quirúrgicas.⁶

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 a 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, como 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. La incidencia de disfunción eréctil tras una prostatectomía radical es muy variable entre las series, pero puede alcanzar más del 70%. La cirugía robótica disminuye la incidencia de disfunción eréctil aunque no así de incontinencia urinaria.⁷ Tras un tratamiento de radioterapia, la disfunción sexual se estima entorno al 60%, variando en función de la técnica y la situación previa del paciente. Esta incidencia disminuye considerablemente en los pacientes que reciben braquiterapia.⁸ 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 1 cm).

En el caso de tumores testiculares, 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 plazo son equiparables a los de la población general y estos hallazgos son independientes de la estrategia terapéutica adoptada: orquiectomía o 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 del estado 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 dosis-dependiente. 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.⁹ Por tanto, el impacto sobre otras esferas del ámbito sexual como la libido, dependerá la presencia de otros efectos de la radioterapia como astenia, dolor pélvico, diarrea, vómitos, rectorragia, etc.

Factores asociados a la quimioterapia sistémica:

Los efectos secundarios de los tratamientos citostáticos (náuseas, anorexia, mucositis, disgeusia, etc.) pueden conducir a los pacientes de forma indirecta a una inhibición sexual. También se relacionan de forma directa, en el caso de la mujer, con trastornos como la dispareunia, la sequedad vaginal y la dificultad para alcanzar el orgasmo. En los varones no es frecuente que los quimioterápicos produzcan de forma clara una la disfunción eréctil.

Además, 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 por 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, azoospermia u oligospermia 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. Riesgo de infecundidad provocada por monoquimioterapia.¹⁰

Grado de Riesgo	Agente
Alto	Ciclofosfamida Mostaza nitrogenada Busulfán Clorambucilo Melfalán Procabazina 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

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.

Factores Psicológicos:

La pérdida de interés en el sexo también puede ser consecuencia de factores psicológicos.

Dentro de estos se incluyen:

- Las creencias equivocadas sobre el cáncer
- Sentimientos de culpa relacionados con estas creencias
- Depresión
- Cambios en la imagen corporal

No es inusual que los pacientes crean que su vida sexual, 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 puede condicionar un desinterés por múltiples áreas incluida la esfera sexual.

Respecto a la imagen corporal, el efecto que producen los tratamientos quirúrgicos radicales es variable en función de cada persona. 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.

DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN SEXUAL EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

Fisiopatología del hipogonadismo:

La actividad gonadal, tanto testicular como ovárica, es regulada por el hipotálamo y la hipófisis. En el hipotálamo se sintetiza la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), la cual induce en la adenohipófisis la producción de LH y FSH, las llamadas gonadotropinas. Estas actúan 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 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.

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.

Métodos de evaluación de la disfunción sexual:

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. 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.
- Urólogos.
- Expertos en fertilidad.

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 (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 varones se pueden aplicar, 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 existe 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 LA DISFUNCIÓN SEXUAL EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

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.

a) Consejo sexual y tratamiento psicológico:

El consejo sexual se constituye en el eje fundamental de la rehabilitación sexual del enfermo oncológico. Gran parte de la disfunción 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.

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 estos 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 sexo como culpable del cáncer padecido. 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 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 estas 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 eréctil:

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 en cada caso. El manejo actual de la disfunción eréctil de causa orgánica se puede dividir en tratamiento médico, quirúrgico y a través del uso de dispositivos externos.

Dentro del tratamiento médico, se pueden administrar sustancias de forma sistémica o local. Lo más aceptado entre los pacientes es la toma oral de inhibidores de la fosfodiesterasa-5, como el sildenafil (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. Otra opción son las inyecciones intracavernosas de sustancias vasoactivas. 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.

Dentro de las opciones quirúrgicas, la colocación de una prótesis de pene es la técnica de elección tras el fracaso de las opciones farmacológicas. Existen dos tipos: las inflables y las maleables, siendo las primeras consideradas superiores por ser las que mejor reproducen la erección y la flacidez del pene. Es el método con las mayores tasas de éxito y de satisfacción por parte de los pacientes (hasta el 90%).¹³ Deben haber transcurrido al menos 6 meses desde la cirugía puesto que hasta los 24 meses tras la misma se puede recuperar la erección de forma espontánea.

Por último, existen dispositivos de vacío capaces de asistir y mantener la erección. Consisten en un tubo plástico que se coloca sobre el pene, con una bomba sujeta al tubo y una banda que se coloca alrededor de la base del pene una vez que está erecto (anillo de constricción). Tienen como ventaja que producen erecciones normales, pero están indicados sólo en los casos en los que se obtiene cierta tumescencia ante estímulos sexuales. Respecto a sus complicaciones, no son recomendables en pacientes con trombopenia o anticoagulación dado el riesgo de isquemia al usar la banda constrictora durante más de treinta minutos.

d) Tratamiento de la disfunción sexual de la mujer:

Los problemas específicos más frecuentes en la paciente oncológica son las secuelas físicas tras cirugías mutilantes y las alteraciones hormonales secundarias a los tratamientos.

En el primer caso, el tratamiento más eficaz es el quirúrgico a través de técnicas reconstructivas, como la reconstrucción mamaria o reconstrucción vaginal.

Por otra parte, el manejo de los síntomas menopáusicos como la sequedad vaginal se puede hacer mediante el uso de humectantes y lubricantes vaginales a base de agua. El tratamiento sustitutivo hormonal podría plantarse en pacientes de difícil manejo, siempre con precaución y en tumores no hormonodependientes.

Por último, se ha propuesto como un posible tratamiento a la pérdida de libido, los andrógenos a dosis suprafisiológicas solos o en combinación con estrógenos, aunque su papel no está muy claro a día de hoy.¹⁴

CUADRO RESUMEN

- La disfunción sexual es una complicación frecuente en el paciente oncológico tanto a corto como a largo plazo.
- Puede estar causada tanto por el propio tumor como por los tratamientos médicos y/o quirúrgicos empleados para combatirlo.
- Las alteraciones en la sexualidad se deben tanto a factores físicos como psicológicos.
- La disfunción eréctil y la sequedad vaginal son los problemas más frecuentemente reportados por los pacientes.
- La evaluación diagnóstica se basa en la anamnesis, exploración, análisis hormonal y escalas de valoración de la disfunción sexual.
- El manejo debe ser multidisciplinar e incluir tanto la esfera médica como la psicológica.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization (2006). Defining sexual health Report of a technical consultation on sexual health 28–31. Geneva, January 2002.
2. Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G, Giugliano D, Esposito K. Sexual dysfunction in women with cancer: a systematic review with meta-analysis of studies using the Female Sexual Function Index. *Endocrine*. 2016 Nov 7;54(2):329–41.
3. Smith DS, Carvalhal GF, Schneider K, Krygiel J, Yan Y, Catalona WJ. Quality-of-life outcomes for men with prostate carcinoma detected by screening. *Cancer*. 2000 Mar 15;88(6):1454–63.
4. Ussher JM, Perz J, Gilbert E, Australian Cancer and Sexuality Study Team. Perceived causes and consequences of sexual changes after cancer for women and men: a mixed method study. *BMC Cancer*. 2015 Dec 11;15(1):268.
5. Cobo-Cuenca AI, Martín-Espinosa NM, Sampietro-Crespo A, Rodríguez-Borrego MA, Carmona-Torres JM. Sexual dysfunction in Spanish women with breast cancer. Palazón-Bru A, editor. *PLoS One*. 2018 Aug 31;13(8):e0203151.
6. Gandhi C, Butler E, Pesek S, Kwait R, Edmonson D, Raker C, et al. Sexual Dysfunction in Breast Cancer Survivors. *Am J Clin Oncol*. 2019 Jun;42(6):500–6.
7. Haglund E, Carlsson S, Stranne J, Wallerstedt A, Wilderäng U, Thorsteinsdottir T, et al. Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. *Eur Urol*. 2015 Aug;68(2):216–25.
8. White ID, Wilson J, Aslet P, Baxter AB, Birtle A, Challacombe B, et al. Development of UK guidance on the management of erectile dysfunction resulting from radical radiotherapy and androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Int J Clin Pract*. 2015 Jan;69(1):106–23.
9. 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.
10. La Vignera S, Cannarella R, Duca Y, Barbagallo F, Burgio G, Compagnone M, et al. Hypogonadism and Sexual Dysfunction in Testicular Tumor Survivors: A Systematic Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 May 7;10:264.
11. Rosen RC. Evaluation of the Patient with Erectile Dysfunction: History, Questionnaires, and Physical Examination. *Endocrine*. 2004;23(2–3):107–12.
12. Althof SE, Rosen RC, DeRogatis L, Corty E, Quirk F, Symonds T. Outcome measurement in female sexual dysfunction clinical trials: review and recommendations. *J Sex Marital Ther*. 2005;31(2):153–66.
13. Castiglione F, Ralph DJ, Muneer A. Surgical Techniques for Managing Post-prostatectomy Erectile Dysfunction. *Curr Urol Rep*. 2017 Sep 30;18(11):90.
14. Cappelletti M, Wallen K. Increasing women's sexual desire: The comparative effectiveness of estrogens and androgens. *Horm Behav*. 2016 Feb;78:178–93.

PSICOONCOLOGÍA: EL PAPEL DE LA COMUNICACIÓN Y DE LA INFORMACIÓN

Beatriz Galván Martínez.

Grupo de Psicooncología. COP CV. Alicante.

La comunicación es básica para permitir un contexto de apoyo y cercanía en el cuidado del paciente oncológico y su familia. El hecho de poder compartir información con sus familiares y con los profesionales, facilita que el paciente se sienta parte activa en su proceso y en la toma de decisiones que debe tomar sobre su vida; esto potencia su autoestima y le permite disponer del espacio adecuado para compartir sus temores y sus preocupaciones.

El equipo de profesionales debe ser capaz de comunicar desde el respeto, la confianza y la seguridad. Sentirse apoyado, acompañado y escuchado, facilitará que el paciente valore la información que se le transmite de forma positiva y contribuirá al cumplimiento terapéutico. El/la Psicooncólogo/a puede apoyar la formación de los profesionales sanitarios en habilidades de comunicación con el paciente, en counselling y en la prevención del burnout, para facilitar una mejora en el proceso de comunicación y acompañamiento del paciente y su familia.

La Psicooncología

La Psicooncología se dedica a la evaluación, diagnóstico y tratamiento psicológico de las alteraciones emocionales que surgen a raíz de un diagnóstico de cáncer, tanto en el paciente como en su entorno familiar y social.

El/la psicooncólogo/a interviene en las distintas fases y etapas del proceso de enfermedad: tanto en el diagnóstico, como a lo largo de los tratamientos, en la fase libre de enfermedad, ante una recidiva, en el paciente superviviente y en su reincorporación a la vida diaria, en la fase final de la vida y en el proceso de duelo.

Para la Psicooncología, el foco de actuación es el paciente, su familia y las personas allegadas significativas. Esta disciplina trata de facilitar la adaptación a la enfermedad, dar respuesta a los problemas emocionales y potenciar la calidad de vida del paciente y su entorno familiar.

También se encuentra dentro del campo de actuación de la Psicooncología el apoyo psicológico en Consejo Genético Oncológico, la investigación en Psicooncología y el desarrollo de programas de prevención.

Destaca la función de apoyo, formación y prevención del burnout de profesionales sanitarios y de voluntarios que intervienen en la atención al paciente oncológico y su familia.

Según Holland, la Psicooncología contribuye al cuidado clínico de pacientes oncológicos y familiares, al entrenamiento de personal sanitario en el manejo de problemas psicológicos, ayuda en investigaciones acerca de problemas de comportamiento relacionados con la prevención del cáncer, en el manejo de enfermedades psiquiátricas y de problemas psicológicos durante la fase de tratamiento, así como en las últimas etapas de vida¹.

La Psicooncología abarca dos dimensiones psicológicas del paciente con cáncer: a) la respuesta emocional de pacientes, familiares, y todas las personas encargadas del cuidado del paciente en las distintas etapas de la enfermedad, y b) los factores psicológicos, de comportamiento y aspectos sociales que puedan influir en la morbilidad y mortalidad de los pacientes con cáncer (psicobiológicos). El psicooncólogo, como parte integral de un equipo de Oncología, ofrece perspectivas y experiencias diferentes, las cuales pueden contribuir de manera significativa al manejo clínico del paciente, al área educativa y de investigación².

La importancia de la comunicación en Oncología

La comunicación del diagnóstico de cáncer, supone un impacto tanto para el paciente, como para su entorno familiar, pues se enfrentan a la interrupción de sus planes de vida y a diversas respuestas emocionales de miedo, ansiedad e inseguridad. Esto implica que tanto el paciente como el sistema familiar deben ser atendidos teniendo en cuenta sus características biopsicosociales. Paciente y familia, precisarán ser acompañados desde una perspectiva integral y holista, de modo que se dé respuesta a las necesidades de tipo médico, y también a las necesidades psicológicas y sociales, ya que los aspectos psicosociales influirán a su vez en su salud física. Se debe por tanto trabajar desde un enfoque multidisciplinar, con el objetivo de que el paciente pueda conseguir el mayor grado de bienestar y calidad de vida. Durante todo el proceso es clave trabajar los aspectos relacionados con la información sobre el diagnóstico y la comunicación con el paciente oncológico³.

Etapas en el proceso de adaptación al diagnóstico: las fases de Kübler-Ross⁴

La Dra. Kübler-Ross describió en el año 1969 las fases por las que puede atravesar un individuo cuando se enfrenta a la fase final de la vida. Este proceso de adaptación se atraviesa cuando nos enfrentamos al diagnóstico de cáncer.

La evolución a través de estas fases no tiene porque ser secuencial, ni han de atravesarlas todos los enfermos, aunque sí exponen el cúmulo de emociones que experimentan pacientes y familiares en estas situaciones.

- Fase de negación–aislamiento. Aparece como mecanismo de defensa ante el conocimiento de la gravedad de la enfermedad. Se debe respetar esta respuesta, evitando reforzarla con mentiras y estando siempre atentos a comentarios que faciliten la comunicación.
- Fase de indignación–ira. Respuesta de rabia, resentimiento, de lucha contra lo inevitable. Puede aparecer la culpa, dirigida hacia uno mismo, hacia familiares o personal sanitario. Ante esta respuesta es importante no juzgarla, ni confrontar.
- Fase de pacto–negociación. Se inician pactos, oraciones, promesas de cambios de vida, sacrificios personales... con Dios o con el entorno para retrasar los hechos. Debemos respetar las creencias de cada paciente.
- Fase de depresión. Pesar silencioso, preparatorio, en el que el enfermo comienza a desprenderse de lo que le rodea. Supone el inicio de la aceptación. Requiere apoyo y conviene facilitar la expresión emocional y detectar errores cognitivos que añaden sufrimientos evitables.
- Fase de aceptación. Etapa de serenidad o tranquilidad en la que el paciente acepta su situación y se prepara para su fin. A partir de aquí surgen la estrategia de afrontamiento y comienza con la adaptación. Se debe acompañar y escuchar al paciente para hacerle sentir que no se encuentra solo.

Informar y comunicar

Aunque en ocasiones ambos términos se utilicen como sinónimos, no lo son. Cuando informamos, hacemos referencia al contenido de una comunicación (el mensaje), mientras que comunicar se refiere a cómo el proceso pone en relación a dos o más personas, al emisor y al receptor, que intercambian información⁵. Gracias a la información como herramienta, se facilitará que el paciente participe en la gestión de sus cuidados de salud, en la toma de decisiones y en su autocuidado⁶. Comunicar un diagnóstico de cáncer es un proceso cuya evolución está marcada por variables biomédicas (tipo de tumor y localización...), psicológicas (estado de ánimo, funcionamiento del sistema familiar...) y sociales (apoyo percibido, trabajo...) e influye tanto en el paciente como en su entorno³.

Es importante atender a las necesidades de apoyo emocional del paciente y de sus allegados, prestando atención a los niños, a las personas de edad avanzada y los miembros de la familia con diversidad funcional, ya que las experiencias asociadas a la enfermedad afectan a todo el núcleo familiar.

Los efectos psicológicos del diagnóstico de cáncer y sus tratamientos diferirán de una persona a otra, y en ello intervendrán distintos factores: variables de tipo personal, variables socioculturales, y variables de tipo físico-médico.

Lo ideal es que el abordaje de las necesidades del paciente sea integral e interdisciplinar, de modo que el/la psicooncólogo/a se encuentre integrado/a en un equipo multidisciplinar, pudiéndose así dar respuesta a todos los aspectos que requieran ser atendidos, tanto del paciente como de su entorno familiar.

Comunicar malas noticias

La comunicación de malas noticias comienza cuando la persona consulta a un profesional sanitario debido a una sintomatología y se le indica que debe someterse a unas pruebas que hacen sospechar la posibilidad de malignidad. La preocupación, la percepción de gravedad y el temor en este momento, pueden unirse a respuestas de ansiedad y angustia³. Si se confirma el diagnóstico, el paciente se enfrenta a una situación de impacto psicológico y a distintas respuestas emocionales (negación, rabia, tristeza...). La comunicación del tratamiento o tratamientos a recibir, la aparición de recidivas o la situación de fase final de la vida y afrontamiento de la muerte, son momentos clave en la comunicación en Oncología y cuidados paliativos. También, diversos autores reflejan la importancia de la comunicación en la fase de supervivencia⁷; tanto los estudios como la práctica clínica reflejan una necesidad en los pacientes de ser informados y de mantener la comunicación con los profesionales sanitarios en la fase libre de enfermedad⁸.

El protocolo de seis etapas de Buckman⁹

El protocolo de Buckman, también conocido como el protocolo SPIKES (“six-steps protocol for delivering bad news”) se trata de un modelo que establece como comunicar malas noticias en seis etapas. Estas etapas son:

- **Primera etapa:** Setting privacy. Preparar el contexto físico más adecuado.
- **Segunda etapa:** Perception. Averiguar cuánto sabe el paciente. Se realizan preguntas indirectas abiertas y escucha activa. Por ejemplo: ¿Qué piensa usted sobre este problema? o ¿Qué le han dicho sobre su enfermedad? ¿Hay algo que le preocupe? ¿Qué planes tiene respecto a su futuro?
- **Tercera etapa:** Invitation. Explorar lo que el paciente quiere saber. Preguntar qué nivel de información puede asimilar. Por ejemplo: Si esto se convirtiera en algo grave, ¿cuánto le gustaría saber sobre ello?, o, ¿Le gustaría que le explicara todos los detalles sobre su problema o hay alguien más a quien le gustaría que se lo contara? ¿Es usted del tipo de personas que le gustaría conocer todos los detalles del diagnóstico o preferiría sólo conocer el tratamiento a seguir?
- **Cuarta etapa:** Knowledge. Compartir la información. Partiendo de la decisión anterior, se procederá a ir compartiendo la información o a abordar el plan terapéutico. Siempre respetando la decisión del paciente, se irá compartiendo la información adaptándonos a sus necesidades y dando espacio para los silencios y para la respuesta a nivel verbal y no verbal del paciente.
- **Quinta etapa:** Empathy. Responder a las emociones del paciente. Dar espacio a la expresión emocional, con empatía, escucha y respeto.
- **Sexta etapa:** Strategy and summary. Planificación y seguimiento. Mostrarse disponible y dejar clara la continuidad en la atención a los aspectos físicos y de comunicación. Planificar el seguimiento.

Aspectos clave para una comunicación eficaz¹⁰

Debemos cuidar nuestra comunicación verbal y no verbal, pues es importante lo que transmitimos con nuestras palabras, pero también con nuestra presencia, nuestro cuerpo y nuestra voz. Gestos, posturas, expresiones faciales, tono de voz y ritmo, son aspectos a los que debemos atender en la comunicación.

- Para lograr una comunicación eficaz es necesario:
- Empatizar con el paciente
 - Evitar restar importancia a la situación
 - No contraargumentar
 - Seguir el ritmo del paciente. No dar consejos no solicitados.
- Transmitir coherencia entre la comunicación verbal y la comunicación no verbal
- Escuchar activamente
- Dar espacio para que el paciente exprese sus dudas, creando un clima de confianza
- Individualizar: escuchar a cada paciente como único, entendiendo como única su experiencia
- Facilitar la expresión de emociones del paciente y de su familia
- Reforzar las conductas positivas del paciente y de sus familiares, mejorando así su autoestima y potenciando una mejor relación con el equipo sanitario
- Sugerir antes que imponer, explicando los motivos de lo que se sugiere
- No juzgar
- Ser sinceros, teniendo en cuenta qué transmitir y en qué momento, atendiendo a las necesidades del paciente.

La conspiración de silencio

En el proceso de comunicación en Oncología, existen dificultades que pueden dar como resultado la llamada conspiración de silencio.

Se trata de “una barrera en torno a la verdad, que puede definirse como el acuerdo tanto implícito como explícito al que llega la familia, el entorno o los profesionales de la salud, de cambiar la información que se le brinda al paciente con la finalidad de ocultarle el diagnóstico, la gravedad y el pronóstico de la situación clínica por la que está atravesando”¹¹.

Se llama adaptativa a la conspiración de silencio en la que el paciente no lo habla, niega, evita o parece que no quiere saber, y desadaptativa a la situación en la que el paciente quiere saber y pregunta, pero su familia o el profesional no desean transmitir la información. En cuanto al conocimiento de la información, puede ser parcial, cuando el paciente no conoce su pronóstico, y total, cuando no conoce ni diagnóstico ni pronóstico. La conspiración de silencio adaptativa tiene como base la necesidad del paciente para procesar lo que le ocurre. En la conspiración de silencio desadaptativa aparece la dificultad de los familiares y/o de los profesionales para comunicarse y el miedo a las repercusiones negativas que puedan derivarse. También se relaciona con la dificultad de los profesionales en dar malas noticias o con la dificultad para afrontar las propias emociones¹².

Las consecuencias de esta situación son diversas. En el paciente: soledad, incomunicación, sintomatología ansiosa, confusión y miedo; en el familiar: problemas emocionales y mayor dificultad para elaborar el proceso de duelo. También se darán dificultades en el paciente y el sistema familiar para reorganizarse y adaptarse a la nueva situación y cerrar asuntos pendientes¹².

Cuando el sistema familiar se aferra a la conspiración de silencio, conviene establecer entrevistas a solas con la familia y con el enfermo, permitiendo que éstos puedan preguntar lo que deseen. Se pueden demorar las respuestas hasta que la familia comprenda que el enfermo necesita hablar de sus necesidades y temores. Hay casos en que la familia quiere hablar con el enfermo pero se siente incapaz de hacerlo⁴. Es importante contar con habilidades de comunicación adecuadas para hacer frente a esta situación, así como apoyarse en la figura del psicooncólogo/a para abordarla.

CUADRO RESUMEN

- La comunicación es un aspecto esencial para permitir un contexto de apoyo y cercanía en el cuidado del paciente oncológico y su familia.
- La Psicooncología se dedica a la evaluación, diagnóstico y tratamiento psicológico de las alteraciones emocionales que surgen a raíz de un diagnóstico de cáncer, tanto en el paciente como en su entorno familiar y social. Dentro de la labor del/la psicooncólogo/a, se encuentra el apoyo y formación de profesionales sanitarios en habilidades de comunicación y counselling, así como la prevención del burnout.
- El equipo profesional multidisciplinar debe atender a las necesidades biopsicosociales de paciente y familia.
- La comunicación del diagnóstico de cáncer, supone un impacto tanto para el paciente, como para su entorno familiar. Los efectos psicológicos del diagnóstico de cáncer y sus tratamientos diferirán de una persona a otra.
- Buckman establece el protocolo SPIKES o de seis etapas, para comunicar malas noticias. En este protocolo en primer lugar se prepara el entorno, en segundo lugar se averigua qué sabe el paciente, se explora qué desea saber, se transmite la información, se responde con empatía a las emociones del paciente y finalmente se planifica el seguimiento.
- Algunos aspectos clave para la comunicación eficaz con pacientes y familiares son: la empatía, la coherencia entre la comunicación verbal y no verbal, la escucha activa, no juzgar y facilitar la expresión de emociones.
- En el triángulo de la comunicación formado por paciente, familia y profesionales sanitarios, la conspiración de silencio es una respuesta que puede darse cuando el paciente, la familia y/o el personal sanitario impiden que alguno de los otros elementos de dicho triángulo (normalmente paciente y/o sistema familiar) conozcan información sobre el diagnóstico, el pronóstico o las emociones asociadas al proceso de enfermedad.
- Se debe analizar las necesidades y dificultades del paciente y de su familia en el proceso de comunicación, abordarlas, y en caso necesario derivar al/la psicooncólogo/a de referencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Holland JC (ed). Psycho-oncology. Nueva York: Oxford University Press, 1998.
2. Die Trill, M. Historia internacional de la Psicooncología. En Die Trill M. Psicooncología. Madrid ADES, 2003. Psicooncología, p 33-34
3. Moro L, Kern E, Gonzalez M. El proceso de comunicación en Oncología: relato de una experiencia. Psicooncología 11:403-418
4. Valentín V, Murillo M. Comunicación del diagnóstico. Comunicación en Oncología. SEOM, 2007. P 135-162.
5. Vidal M^aL, Sánchez P, Corbellas C, Peiró G, Godes M, Blasco A, et al. Estudio descriptivo sobre el recuerdo del paciente tras la comunicación del diagnóstico y del pronóstico en oncología. Psicooncología 2007; 1:21-33.
6. Kern E, Moro L. Factores psicosociales relacionados con el autocuidado, en la prevención, tratamiento y postratamiento del cáncer de mama. Psicooncología 2012;9:453-465.
7. Maté J, Navarro E, Limonero JT, Gomez-Romero, MJ. Necesidades de comunicación e información en el paciente oncológico superviviente. Psicooncología 2010;1:127-41.
8. Leigh S. Cancer Survivorship: a first person perspective. Cancer Nurs. 2006;92 [2 Suppl]:12-14.
9. Baile WF, Buckman R, Lenzi R, Gary G, Goble and Andrzej SPIKES—A Six-Step Protocol for Delivering Bad News: Application to the Patient with Cancer. Oncologist, 2000; 5:302-311
10. Rusell B, Ward A. Deciding what information is necessary: Do patients with advanced cancer want to know all the details? Cancer Manag Res 2011;3:191-9.
11. Espinoza-Suarez N, Zapata CN, Mejía LA. Conspiración de silencio: una barrera en la comunicación médico, paciente y familia. Revista Neuropsiquiatría 80 (2), 2017.
12. Bermejo JC, Villacieros M, Carabias S, Sánchez E, Díaz-Albo B. Conspiración del silencio en familiares y pacientes al final de la vida ingresados en una unidad de cuidados paliativos: nivel de información y actitudes observadas. Medicina Paliativa, 2012.

LA FAMILIA DEL PACIENTE ONCOLÓGICO. DUELO EN EL ÁMBITO ONCOLÓGICO

Olga Donnay Candil.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid.

Beatriz Vera Cea.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid.

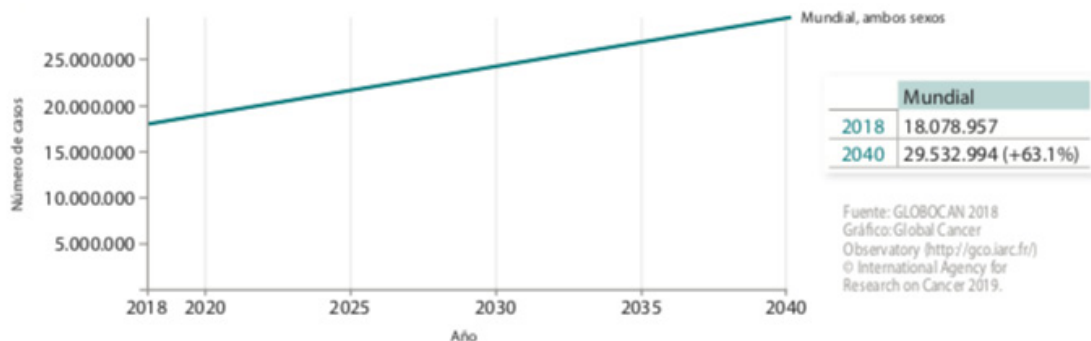
Patricia Toquero Diez.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid.

Los avances en el tratamiento de las enfermedades que afectan al ser humano, han permitido aumentar la supervivencia de muchas de ellas, mediante la cronificación de los procesos; de esta forma, y refiriéndome en concreto a las enfermedades cardiovasculares y neurológicas degenerativas, en muchas ocasiones con secuelas invalidantes, existe una población, cada vez mayor, de sujetos que precisan un cuidado continuo, por parte de la sociedad en general y de las familias 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.

En España, el cáncer es una de las principales causas de morbilidad, con 215.535 casos estimados para el año 2012, 228.482 casos estimados en el año 2017 y una previsión de 315.413 casos para el año 2035 ¹.

Incidencia estimada de tumores en la población mundial para el período 2018-2040, ambos sexos.



Fuente: GLOBOCAN 2018

El tratamiento del cáncer es multidisciplinar; el mayor conocimiento de esta enfermedad, ha generado una mayor complejidad de los tratamientos 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 deberán ser fruto de un trabajo en equipo, que permita aunar los esfuerzos y la coordinación de los mismos, con un único fin: el cuidado del paciente. Se harán de forma conjunta por 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 ².

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. 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; por ello, se debe de reconocer a la familia como la unidad de cuidado, para que así reciba un apoyo sostenido en el tiempo, evitando que se agoten sus recursos y capacidades, tan necesarios para el paciente.

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 según criterios de consanguinidad, de relación legal, de convivencia y de lazos emocionales, hasta quienes en un sentido más amplio y adecuado a los tiempos y a la sociedad actual, consideran incluidos a las personas que comparten el hecho de "sentirse familia". Por tanto, es necesario flexibilizar o modificar el concepto de familia. Los cambios sociales en nuestra sociedad producidos en los últimos años, han condicionado una modificación del "estilo tradicional de familia", dando lugar a múltiples estructuras familiares, cada una de ellas con sus connotaciones particulares. De esta forma, podemos considerar, en función de sus componentes y vínculos existentes, las siguientes clases: familia nuclear; familias agregadas; familias monoparentales; familias mezcladas o reconstituidas; familias nucleares sin hijos; familias con abuelos; familias de abuelos; familia extensa; familias de complementación o suplencia; familias con parejas del mismo sexo; familia de una sola persona⁴.

Según datos del INE, obtenidos de la Encuesta continua de hogares del 2017, la pareja es la forma de convivencia más común en España (55 %); los hogares de una sola persona suponen el 25 % y un 10 % representarían los hogares monoparentales. Y según estas mismas fuentes, solo el 31 % corresponden al perfil tradicional de pareja con hijos.

Aunque la familia ejerce globalmente la función de los cuidados, siempre existe una persona que asume la mayor parte de éstos, ó al menos la responsabilidad y coordinación de los mismos: es el cuidador principal.

El cuidador principal: es la persona sobre la que recaen la mayor parte de los cuidados y la responsabilidad de los mismos; suele ser una persona que, con independencia del grado de parentesco, se encuentra más implicado en la administración de los mismos. Soporta la mayor carga física y emocional. La labor del cuidador principal supone, de forma global:

- garantizar la atención completa a la persona enferma.
- atención que ejerce de forma continuada, abarcando tanto los aspectos físicos como los emocionales.
- a menudo, supone una serie de importantes 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.⁵ 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 en una mayoría de los casos.

LAS LABORES DE LA FAMILIA EN EL CUIDADO

Una vez establecida la familia como la principal responsable del cuidado del paciente, ella será la encargada de administrar los recursos necesarios para la cobertura de las necesidades del paciente en el más amplio sentido: sanitarias, sociales, psicológicas y espirituales, como corresponde a la universalidad del ser humano. Los diferentes componentes del cuidado varían a lo largo de la enfermedad, pero de una forma sucinta, incluyen:

- **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 como le gustaría ser cuidado.
- **Facilitar** la comprensión y el significado del diagnóstico al paciente así como transmitirlo a los otros miembros de la familia.
- **Amortiguar** el impacto del diagnóstico, con todas sus repercusiones sociales y laborales. 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 para el enfermo.
- **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. Respetar sus deseos, opiniones y opciones, sin juzgar.
- **Permitir** la expresión de los sentimientos del paciente y amortiguar los sentimientos negativos de ira, frustración, tristeza y sentimientos de pérdida.
- **Ayuda** en la toma de decisiones, valorando la disponibilidad de recursos y la idoneidad de los mismos, en los momentos de mayor impacto.
- **Recabar** información de los recursos sociosanitarios disponibles, no solo para el momento actual sino previniendo y adelantándose a futuras necesidades.

- **Mantener el estado físico del paciente**, con los cuidados 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 decisiones.
- **Facilitar el consenso** familiar en cuanto a decisiones médicas que se deban tomar y acompañar con serenidad, valorando las necesidades emocionales de otros familiares más cercanos
- **Acompañar al paciente**. En este aspecto, así como en otros muchos, no debe pasar desapercibida la labor del voluntariado ⁶.
- **Facilitar la comunicación** y permitir la verbalización de sus estados de ánimo; ser capaces de asumir éstos, aun cuando en ocasiones puedan ser dolorosos para la familia.
- **Facilitar la valoración por el psicólogo**, que permita orientar al paciente y familia sobre recursos disponibles. La Fundación ECO (Excelencia y Calidad de la Oncología) y la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) realizaron en catorce hospitales de España un estudio de investigación coordinado por el Dr J J Cruz Hernández, cuyo objetivo fue recoger información sobre las necesidades no clínicas de los pacientes con cáncer y las de sus familiares en el contexto hospitalario. El estudio fue presentado en el Encuentro Oncología Integral Castilla y León, que tuvo lugar en Salamanca el 4 de Diciembre del 2018. Como resultado del trabajo se recogieron 13 propuestas para mejorar la experiencia hospitalaria del paciente oncológico, entre las que figura el soporte psicológico tanto al paciente como a los familiares, y la disponibilidad de un trabajador social para valoración y coordinación de los recursos ⁷. Estudios recientes, como el publicado por Gary Rodin ⁸, muestran que determinadas intervenciones psicoterapéuticas suponen un beneficio para los pacientes en fases avanzadas de su enfermedad.
- Dar 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.
- Facilitar la cobertura de sus **necesidades espirituales/ religiosas** del paciente; permitir la expresión de su espiritualidad en sus múltiples facetas; la comunicación en esta fase adquiere su mayor relevancia, sobre todo la forma no verbal. En los últimos años ⁹ recobra mayor énfasis el concepto de que la espiritualidad es una dimensión esencial del ser humano. Ello no supone necesariamente un retorno a las religiones, sino que se trata de distinguir la espiritualidad de las religiones tal como actualmente las conocemos.
- Asegurar que las disposiciones del paciente se lleven a cabo según sus deseos y últimas voluntades. En 2003 entró en vigor en España la Ley 41/2002 Básica Reguladora de la Autonomía del Paciente. Esta ley regulaba las voluntades vitales anticipadas (VVA) como un procedimiento que recogía las preferencias sobre actuaciones sanitarias de una persona para que sean cumplidas cuando no sea capaz de tomar decisiones. La **Planificación Anticipada de los Cuidados (PAC)** es un proceso por el cual, un paciente capaz, informado y ayudado por el equipo asistencial, expresa sus preferencias sobre la atención que desea recibir para el caso en que ya no pueda decidir personalmente. Hacer partícipes a las personas enfermas y a sus familias en la toma de decisiones al final de la vida influye en el impacto vital y emocional de la pérdida.
- **Reestructuración** nuevamente de la familia, con los cambios, ahora ya definitivos que ha originado el fallecimiento.

A lo largo del proceso de la enfermedad, conforme esta va avanzando, los cuidados están más estructurados y las funciones mejor delimitadas; existe una mayor organización en el seno de la estructura familiar. En definitiva, existe una mayor ADAPTACIÓN por parte de la familia. Y como consecuencia de estos cuidados, la familia en general y cada miembro en particular, elaborarán la ACEPTACIÓN de la pérdida.

EL DUELO EN EL AMBITO ONCOLÓGICO

En términos generales, el duelo es el proceso psicológico que se produce tras una pérdida, ausencia, muerte o un abandono. La palabra «duelo» proviene del término latino *dolus*, que significa dolor. El Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, publicado en España en mayo de 2014, incluye el duelo y lo define como una reacción ante la muerte de una persona querida ¹⁰. El duelo constituye, pues, una reacción física y emocional a la pérdida de un ser querido. Aunque es diferente para cada persona, todo duelo comporta una serie de manifestaciones, de intensidad variable, que engloban sentimientos, conductas, sensaciones físicas y trastornos del pensamiento. El duelo constituye también, un proceso de adaptación que permite restablecer el equilibrio personal y familiar roto, suponiendo en muchos casos un gran dolor, desestructuración y desorganización de la familia. Se considera que cada fallecimiento puede afectar hasta a 10 personas de media, de las cuales el 10 % experimentará repercusiones en su salud física y mental. Por ello podemos considerar que son muchas las personas que necesitan ayuda para afrontar su duelo. De acuerdo con la mayoría de los autores, en el duelo se suceden varias fases. La psiquiatra suizo-estadounidense Elisabeth Kübler-Ross, en su libro "Sobre la muerte y el morir" presentó un modelo de cinco etapas que definen los sentimientos del individuo en distintos momentos del duelo.

FASES DEL DUELO

El proceso del duelo supone la sucesión de una serie de etapas que de forma resumida podemos definir las:

- Fase de negación: la incredulidad es la primera reacción ante un golpe de la vida. La negación es una etapa inevitable y que puede inicialmente mitigar el dolor.
- Fase de enfado: lo primero que debemos de hacer con la rabia es reconocerla y aceptarla. La rabia sirve para pedir ayuda y dirigir nuestras actuaciones. Constituye un arma para la supervivencia.
- Fase de negociación: se buscan formas de hacer que lo inevitable no sea posible. Esta etapa es breve y la realidad se impone.
- Fase de miedo o depresión: la persona siente tristeza, incertidumbre ante el futuro, vacío y un profundo dolor. Se siente agotada y cualquier tarea se vuelve complicada.
- Fase de aceptación: es la etapa final del duelo. Aunque no es fácil aceptar la irreversibilidad de la pérdida, el individuo acabará aprendiendo a vivir con su dolor.

Estas fases no siguen un orden temporal fijo y hay que tener en cuenta además la variabilidad interpersonal que hará que la duración y el orden de las mismas sea diferente para cada sujeto. Por otra parte también hay que señalar que es difícil concretar el final del duelo ya que incluso años después, y ante determinadas situaciones pueden resurgir recuerdos intensos de la pérdida. Para Worden W., el duelo implica un período de actividad en el que el individuo ha de elaborar el proceso. Estas tareas necesarias para la elaboración son: a) aceptar la realidad de la pérdida; b) trabajar las emociones y el dolor; c) adaptarse a un medio en el que el fallecido está ausente y d) recolocar emocionalmente al fallecido para continuar viviendo.

La superación de estas fases se realiza de forma diferente en cada individuo, en función de los recursos de que disponga y de la naturaleza de la pérdida. Según Neimeyer la superación no ocurre en un orden determinado ni de forma completa, sino que la vida comienza a desarrollarse en torno a esa pérdida. Y a partir de ese momento, la reestructuración y continuidad del proyecto vital de cada sujeto se realizará en torno a esa pérdida y las sucesivas pérdidas que van teniendo lugar a lo largo de nuestra vida.

Existen mecanismos y actitudes que facilitan la superación de estas fases y que son mecanismos de afrontamiento positivos, como son :

- Aceptación del hecho y resignación.
- Compartir la experiencia del dolor y de la pena.
- Reorganización del sistema familiar y de la vida cotidiana.
- Establecimiento de nuevas metas y relaciones.
- Búsqueda de apoyo social. Participación en grupos de autoayuda o en ONG.

En el paciente oncológico, el duelo comienza generalmente en el momento del diagnóstico, cuando ocurre la pérdida de la salud¹¹ y continúa a lo largo de toda la enfermedad, cuando el individuo se va enfrentando a las numerosas pérdidas:

- Pérdida de funciones, como consecuencia de la enfermedad o del tratamiento.
- Pérdida de capacidad de determinadas tareas laborales/profesionales, sociales y familiares.
- Pérdida de roles, en el seno de la estructura familiar debido a la situación de la enfermedad.
- Pérdida de la función social, pérdida de autoestima y sensación de aislamiento y posible rechazo en determinados ambientes como el laboral.

CLASES DE DUELO

Se denomina **duelo patológico** cuando supone una respuesta emocional incapacitante, anormal, que genera angustia severa, y que implica una disfunción física o mental grave. Dentro de él se incluye el duelo prolongado o complicado, el anticipatorio y el inhibido. Otras clasificaciones se refieren al tipo de muerte acaecida a la persona fallecida, pero en este caso nos referimos al duelo del superviviente del paciente oncológico. El **duelo inhibido** es el que se mantiene oculto y ocurre en personas que por razón alguna no se permiten expresar su dolor, de forma que tampoco pueden elaborar el duelo de forma adecuada.

El **duelo anticipatorio** es la angustia y emociones relacionadas, los pensamientos y las conductas que ocurren previamente a una pérdida esperada. En el caso del duelo anticipatorio, los sentimientos de tristeza pueden constituir un mecanismo defensivo para facilitar la aceptación de forma más gradual. En el duelo anticipatorio, es importante facilitar la comunicación de todos los miembros de la familia con el paciente y entre sí, expresando los sentimientos y compartiendo los cuidados, así como la planificación y organización de los recursos sociales que precisen. También es necesario determinar si existen factores de riesgo para desarrollo de un duelo complicado.

La duración del duelo es variable. Cada ser humano reacciona de manera diferente ante una pérdida, sin que exista una pauta establecida de manifestar y afrontar el dolor. Es necesario tener en cuenta que, además de las diferencias entre personas, hay variaciones en una misma persona entre las distintas pérdidas que pueda sufrir, de forma que cada duelo es único.

El **duelo prolongado o complicado**, supone una reacción a la pérdida prolongada en el tiempo, como si existiera un estancamiento en la elaboración del duelo, y con una serie de síntomas intensos que superarían lo esperado desde el punto social. El duelo complicado ocurre, con mayor frecuencia, en las mujeres y en las personas mayores.

CRITERIOS QUE HACEN SOSPECHAR LA EXISTENCIA DE DUELO COMPLICADO

La principal dificultad del duelo complicado es su detección: conocer cuando un síntoma es manifestación de una elaboración normal de un duelo o cuando forma parte de un proceso de duelo patológico. Prigerson y otros autores elaboraron en 1999 los primeros criterios de consenso para el diagnóstico del duelo complicado. Según recoge la Dra Marie Die Trill¹¹ los criterios para el diagnóstico de duelo prolongado o complicado incluyen:

- Angustia ante la separación o añoranza por el ser querido, incapacitante o a diario.
- Confusión acerca del rol que uno tiene en la vida y sensación de haber perdido una parte de uno mismo.
- Dificultad para aceptar la pérdida.
- Evitar 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, sería conveniente realizar una evaluación de todos los miembros de la familia y sopesar la información proporcionada por los profesionales del equipo multidisciplinar.

LOS FACTORES DE RIESGO DEL DUELO PROLONGADO

Los factores de riesgo del duelo prolongado incluyen:

- La clase de muerte: el impacto emocional mayor de una muerte es cuando ésta es prematura, inesperada o trágica. Es el caso, por ejemplo de las enfermedades cortas y repentinas o de las muertes súbitas, pero también las muertes en pacientes "no previsibles". Asimismo, una muerte precedida de una enfermedad dolorosa, no asumida por el paciente, puede dificultar la superación del duelo del superviviente.
- La persona fallecida: las muertes más impactantes y las que tienen una mayor resonancia afectiva para el superviviente son las referidas a las personas más próximas de su entorno familiar: un hijo, la pareja, un padre, un hermano, etc. No es lo mismo el fallecimiento de una persona anciana, con su biografía ya desarrollada y sus expectativas cumplidas, que la de un adolescente o un niño, con un desarrollo vital incipiente. También es importante la cercanía o la relación de dependencia.
- La persona que sufre la pérdida: progenitores que pierden a un hijo; el número de hijos supervivientes; historia de pérdidas anteriores; situaciones sociales que se desencadenan de forma simultáneas al fallecimiento; aislamiento; ausencia de creencias espirituales o religiosas; ausencia de estrategias de afrontamiento. Aislamiento social.
- La relación con el fallecido y la ausencia de un entorno de soporte; falta de apoyos sociales o pérdida de estos apoyos 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.
- Antecedentes de depresión e inestabilidad emocional previa.
- Experiencias traumáticas en la infancia.

TRATAMIENTO DEL DUELO

El duelo no debe de ser considerado una enfermedad, sino un proceso biológico en sí mismo y por tanto, en la inmensa mayoría de los casos no es necesario intervención alguna; simplemente, los recursos personales de cada individuo, junto a los apoyos familiares y sociales servirán para la elaboración correcta del duelo y la adaptación posterior.

Quizá la mayor importancia resida en la prevención de aquellos factores que supongan un riesgo para el desarrollo de un duelo complicado. Por ello, es importante, a lo largo de la enfermedad, realizar un control de síntomas adecuado; favorecer la comunicación entre los miembros de la familia; proporcionar información adecuada y progresiva de la enfermedad al paciente y familia; prevención de sentimientos de culpa; promover recursos sociales, culturales y religiosos. En definitiva, promover la aceptación de la realidad.

En algunos casos, se debe de considerar la valoración por especialistas: ante un individuo con riesgo de suicidio; si existe un trastorno de personalidad o trastorno mental previo; si aparecen síntomas psicóticos o alteraciones en la conducta graves. Y por supuesto, siempre que el individuo afecto o la familia lo solicite.

El duelo prolongado o complicado requiere una atención especializada; de no ser así, existe el riesgo de que esta situación del individuo quede cristalizada y condicione todo su devenir futuro. Se considera ¹² necesario para el tratamiento del duelo patológico las siguientes actitudes:

- Facilitar que el paciente hable sobre el fallecido y las circunstancias de su muerte.
- Propiciar la expresión emocional del paciente, siendo frecuente además de las vivencias de tristeza, pesar o desesperación, los sentimientos de hostilidad hacia el fallecido; o bien la cólera hacia el medico o el hospital donde se produjo la muerte del ser querido.
- Explicación al enfermo de que los síntomas que padece como: ansiedad, sentimientos de culpa, preocupación por la imagen del difunto, son reacciones normales y que desaparecerán con el paso del tiempo.
- Asegurar que aunque inicialmente puede ser necesario que reduzca sus compromisos laborales o sociales, se debe facilitar el retorno a sus actividades habituales en un plazo de 3-6 semanas.
- Recomendar el acompañamiento de familiares y amigos y facilitar la realización de las tareas domésticas durante el período inicial.
- En las reacciones agudas de duelo, la contemplación del cuerpo de la persona fallecida, evita la cristalización de fantasías, imaginaciones o temores a lo desconocido, ya que para poder iniciar el duelo, muchas personas necesitan la oportunidad de decir "adiós".

Tratamiento farmacológico

Aunque el tratamiento del duelo complicado no es básicamente farmacológico, en ciertos casos puede ser necesario la administración de determinados agentes farmacológicos; cuando la sintomatología secundaria al mismo, resulta muy incapacitante para el sujeto doliente, puede ser necesario la administración de alguna medicación para controlar síntomas; la clase y pauta de los mismos se establecerá en función de la clínica predominante, y siempre bajo el control de un especialista. En ocasiones, puede que el proceso de la pérdida ponga en marcha o desencadene un proceso psicótico, que incluso precise de la hospitalización en un servicio especializado.

Existen terapias psicológicas, dirigidas tanto al tratamiento del duelo complicado como a la prevención del mismo ¹¹:

- La Terapia Cognitivo-Conductual para el Duelo.
- Psicoterapia Psicodinámica Grupal Breve.
- Reconstrucción del Sentido.
- Terapia de Duelo Centrada en la Familia.
- Tratamiento para el Duelo Complicado.

Las diferentes intervenciones y el enfoque de las mismas escapan del objeto de este documento.

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. En los últimos años, los cambios de la sociedad, han modificado y ampliado en concepto de familia, de forma que el concepto clásico de pareja con hijos sólo representa el 31% de los hogares en nuestro país. Aún así, la familia es la principal responsable del cuidado del paciente, o como consecuencia de esa diversificación del concepto de familia, la principal gestora de los cuidados, siempre ayudada por un soporte social y sanitario, abierto, multidisciplinar; y donde la actuación de asociaciones de pacientes, voluntarios, ONGs juegan un papel definitivo en muchas ocasiones. La familia tiene un papel importante en la toma de decisiones y en concreto de la Planificación Anticipada de los Cuidados, en una sociedad que exige cada vez una mayor información y capacidad de decisión.

El duelo, es un proceso psicológico que sigue a una pérdida en general, y de un ser querido cuando nos referimos al paciente oncológico. El duelo pasa por unas fases determinadas y la duración de las mismas no son iguales en todos los individuos, en función de las connotaciones individuales y sociales de cada uno. En ocasiones, este proceso adquiere rasgos patológicos que obligan a intervenciones específicas. El mejor tratamiento para la elaboración del mismo es la detección de los factores de riesgo de duelo patológico y la prevención del mismo, mediante la comunicación y libre expresión de los sentimientos del sujeto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Las cifras del cáncer en España 2019 . Sociedad de Oncología Médica.www.seom.org.
2. A Canga, N. Esandi . La familia como objeto de cuidado: hacia un enfoque integrador en la atención de enfermería. An. Sist. Sanit. Navar. Vol. 39, No 2, mayo-agosto 2016.
3. Silberstein Goldenberg D. La familia, un paciente olvidado. Rev. Rol de Enfermería 1997; 223: 25-30.
4. La Intervención Familiar en los Servicios Sociales Comunitarios PROGRAMA de TRABAJO SOCIAL y APOYO a la DINÁMICA y ESTRUCTURA FAMILIAR. Gobierno de La Rioja. Consejería de Salud y Servicios Sociales . Dirección General de Servicios Sociales Depósito legal: LR-120-2003.
5. Úbeda Bonet I, Roca Roger M. ¿Cómo repercute el cuidar en los cuidadores familiares de personas dependientes? Nursing 2008; 26(10) : 62-66.
6. Voluntariado en Cuidados Paliativos. Monografía SECPAL. 2018.
7. FORO ONCOLOGÍA INTEGRAL; Ciclo de encuentros ECO 2018-2019 JORNADA CASTILLA Y LEÓN. Dic 2018.
8. Gary Rodin, Christopher Lo, Anne Rydall, Joanna Shnall, Carmine Malfitano, Aubrey Chiu, Tania Panday, Sarah Watt, Ekaterina An, Rinat Nissim, Madeline Li, Camilla Zimmermann, and Sarah Hales et al. Managing Cancer and Living Meaningfully (CALM): A Randomized Controlled Trial of a Psychological Intervention for Patients With Advanced Cancer. J Clin Oncol 36:2422-2432. 2018 .
9. BENITO E, OLIVER A, GALIANA L, BARRETO P, PASCUAL A, GOMIS C, BARBERO J. Development and validation of a new tool for the assessment and spiritual care of palliative care patients. J Pain Symptom Manage 2014. 47;2:1008-1018.
10. American Psychiatric Association, DSM-5. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Texto revisado. Barcelona: Masson; 2014.
11. Dra. Maria Die Trill . El proceso de duelo durante y después del proceso oncológico: una actualización. Manual de Cuidados Continuos. SEOM 2014.
12. Vanesia Vega Domingo. Duelo patológico. Factores de riesgo y protección. Revista Digital de Medicina Psicosomática y Psicoterapia.vol VI, nº 2, Septiembre 2016.

SÍNDROME DEL BURNOUT EN EL ONCÓLOGO

Cristina Grávalos Castro.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

María del Carmen Riesco Martínez.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Jorge Adeva Alfonso.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

El trabajo es un aspecto importante de la vida de las personas ya que, además de generar ingresos económicos, proporciona satisfacción y contribuye a su bienestar. Sin embargo, el trabajo es una de las principales fuentes de estrés.

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. Niveles adecuados de estrés ayudan a las personas a afrontar situaciones y superar retos. Sin embargo, niveles elevados de estrés, si no se manejan adecuadamente, pueden producir problemas emocionales y de salud y, en el caso del estrés laboral, reducir la satisfacción asociada al trabajo porque existe una estrecha relación entre la satisfacción profesional y el estrés. El estrés relacionado con el trabajo puede manifestarse de diversas formas como ansiedad, depresión, fatiga y burnout.

El concepto de burnout fue propuesto por primera vez por Freudenburger en 1986 y, según Maslach y col¹, el burnout es un síndrome relacionado con el trabajo e inducido por el estrés, que se caracteriza por tres dimensiones o subdominios: 1) cansancio emocional (emotional exhaustion), 2) sentimientos de cinismo (despersonalización; depersonalization) y 3) pérdida del propósito y del significado del trabajo (baja realización personal; personal accomplishment).

La Clasificación Internacional Estadística de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (ICD) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) define las enfermedades, trastornos, daños y otras condiciones relacionadas con la salud. En su versión ICD-11, de 18 de junio de 2018, se recoge el "QD85 Burn-out" dentro del apartado "Problemas asociados con el trabajo o el paro", incluido a su vez en el apartado 24 "Factores que influyen en el estado de salud o contacto con los servicios de salud". La ICD-11 matiza algo más las tres dimensiones del burn-out y las describe como: 1) sentimientos de falta de energía o agotamiento, 2) aumento de la distancia mental con el trabajo propio, o sentimientos de negativismo o de cinismo relacionados con el trabajo propio, y 3) reducción de la eficacia profesional. La OMS también explica que el término "burn-out" se refiere específicamente al fenómeno en el ámbito del trabajo y no debe aplicarse a describir experiencias en otras áreas de la vida⁴.

La herramienta considerada como el "gold estándar" para medir los síntomas del burnout es la Maslach Burnout Inventory (MBI)³, que consta de 22 preguntas repartidas en las 3 subescalas o subdominios: 1) cansancio emocional con 9 preguntas y una puntuación máxima de 54; 2) despersonalización con 5 preguntas y una puntuación máxima de 30; y 3) realización personal con 8 preguntas y una puntuación máxima de 48 (tabla 1). Las preguntas están escritas en forma de afirmaciones sobre sentimientos o actitudes personales sobre el trabajo y se contestan en términos de la frecuencia con la que el entrevistado experimenta estos síntomas. Luego se suman los puntos de frecuencia de las preguntas de cada subescala. El síndrome de burnout presenta altas puntuaciones en las dos primeras subescalas y puntuaciones bajas en la tercera. Son indicios de burnout tener una puntuación \rightarrow 26 en la escala de cansancio emocional, $>$ 9 en la despersonalización y $<$ 34 en la de realización personal. Es auto-rellenable y se completa en 10-15 minutos.

BURNOUT Y ONCOLOGÍA

El síndrome de burnout puede aparecer en cualquier profesión. Sin embargo, las personas más propensas a desarrollarlo son las que trabajan en la atención al público, como los docentes y los profesionales sanitarios. La prevalencia dentro este síndrome varía entre las especialidades médicas y es de especial relevancia entre el personal que se dedica al cáncer.

La práctica de la oncología suele ser muy gratificante pero también es una de las áreas de la medicina más demandante y estresante. Los oncólogos médicos nos enfrentamos todos los días con decisiones difíciles, tenemos que dar malas noticias, administramos fármacos que pueden tener una toxicidad elevada con estrecha ventana terapéutica y debemos mantenernos permanentemente actualizados sobre los avances científicos en técnicas diagnósticas y tratamientos.

Tradicionalmente el burnout ha sido un aspecto de la práctica de la Oncología al que no se ha concedido especial relevancia. Sin embargo, cada día es mayor el interés que suscita y diversas encuestas, tanto en Estados Unidos como en Europa, han evaluado su incidencia y prevalencia entre los oncólogos.

En Estados Unidos, una de las primeras encuestas fue la de Whippen y Canellos⁴ publicada en 1991, que se envió a 1.000 oncólogos suscritos al Journal of Clinical Oncology. De los 598 que contestaron, el **56%** afirmaron haber experimentado burnout en su vida profesional y específicamente el 58% de los oncólogos médicos de adultos. Los oncólogos que trabajaban en centros universitarios tenían una menor incidencia (47%). Las razones principales citadas eran la frustración o el sentimiento de fracaso (56%) y la falta de tiempo personal fuera del trabajo (57%). Para aliviarlo, la mayoría (69%) de los encuestados indicaron la necesidad de tener más vacaciones y más tiempo libre.

Unos años después, Whippen y col⁵ enviaron otra encuesta a 16.635 miembros de ASCO, de los que contestaron 1.299 (12,8%). El **34%** reportaron burnout. De nuevo, la falta de tiempo fuera del trabajo fue la causa más frecuente reportada (40%) y la solución más propuesta fue tener más tiempo para la vida personal y familiar (46%).

Otra encuesta americana más es la de Allegra y col en 2005, que se envió por email en 3 ocasiones separadas a 7.715 oncólogos de la base de datos del Network for Medical Communication and Research. Contestaron 1.740 (22,6%), el 93% eran oncólogos médicos o hematólogos. El **61,7%** de los que respondieron reportaron sentimientos de burnout, siendo los tres signos más frecuentes la frustración (78%), el cansancio emocional (69%) y la falta de satisfacción con su trabajo (50%). Las principales causas del burnout incluían sobrecarga de trabajo, falta de tiempo libre y problemas de reembolso. Las soluciones propuestas fueron tener menos pacientes, estar más tiempo fuera del trabajo y acudir a más congresos médicos.

En 2012-2013, la American Society of Clinical Oncology⁷ realizó una encuesta a oncólogos de EEUU para evaluar el burnout y la satisfacción profesional, que incluyó igual número de hombres y mujeres y todos los estados de la carrera profesional. De los 2.998 oncólogos contactados, 1.490 (49,7%) contestaron la encuesta. La edad mediana de los respondedores fue 52 años; 49,6% mujeres. De los 1.117 oncólogos que contestaron toda la encuesta, el 33,8% trabajaban en centros académicos y el 43,2% en centros privados. La media era de 57,6 horas trabajadas y 52 pacientes atendidos a la semana. El **44,7%** referían cansancio emocional y/o despersonalización. Las horas por semana dedicadas directamente a la atención de los pacientes fue el factor predictor dominante profesional, tanto para oncólogos de centros académicos como de centros privados. Aunque la mayoría de los oncólogos estaban satisfechos con su carrera (82,5%) y especialidad (80,4%), la satisfacción fue más baja entre los que se dedicaban a medicina privada ($p < 0.006$).

Otra encuesta evaluó la prevalencia del burnout, ansiedad y depresión en una muestra de oncólogos de varias especialidades mediante encuestas online.⁸ El burnout se midió mediante el MBI y la ansiedad y depresión se midieron utilizando la Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). De los 227 médicos (tasa de respuesta 70%), 132 (58%) tenían burnout, 44 (19,4%) ansiedad (HADS-A \geq 11) y 28 (12%) depresión (HADS-D \geq 11) y encontraron que las características de fuera del trabajo solo explicaban el 3%, 13% y 3% de las variaciones en el burnout, depresión y ansiedad, respectivamente. Los autores concluyen que los factores estresantes relacionados con el trabajo se asocian con el burnout pero en pocos casos se asocian con la ansiedad y la depresión. A su vez, las características de fuera del trabajo explican poco del estrés que reportan los médicos.

En Europa también se han llevado a cabo estudios sobre el burnout, entre los que destacan el de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) y el de la Italian Association of Medical Oncology (AIOM).¹⁰ En 2017, la ESMO publicó la encuesta que realizó para investigar la prevalencia del burnout y los factores de estilo de vida y laborales que podrían afectar a los oncólogos jóvenes (\leq 40 años) europeos. Se recogieron 737 encuestas de oncólogos de todas las edades de 41 países europeos. Se incluyeron 595 (81%) oncólogos jóvenes (81% oncólogos médicos, 62% mujeres). El 71% de los oncólogos jóvenes mostraron evidencia de burnout (subdominios: agotamiento emocional 45%, despersonalización 50%, bajo rendimiento personal 35%). Las puntuaciones de despersonalización fueron más elevadas en hombres que en mujeres (60% vs 40%, $p=0,0001$) y el rendimiento bajo fue mayor en el grupo de 26-30 años de edad ($p < 0,01$). El 22% solicitaban apoyo durante el periodo de formación y el 74% referían que no existía acceso a servicios en el hospital para tratarlo. En el análisis lineal multivariante, la región europea, el desequilibrio entre el trabajo y la vida personal, la falta de acceso a los servicios de apoyo, vivir solo y vacaciones insuficientes fueron factores independientes de burnout ($p < 0,05$).

En 2018, la AIOM analizó la brecha de género en la oncología y estudió la percepción y la influencia del género en la carga de trabajo, el burnout y la satisfacción profesional entre 201 oncólogos jóvenes ($<$ 40 años) italianos socios de la AIOM. Los elementos más importantes para la gratificación profesional fueron un equilibrio entre el trabajo y la vida personal (36%) y la estimulación intelectual (32%). Más mujeres que hombres percibían el tema del género como un problema real (60% vs 38%; $p=0.03$) mientras que los hombres infraestimaban las barreras de género en la carrera de las mujeres ($p=0.011$).

También se han publicado revisiones sistemáticas y meta-análisis, como el de Medisaukaite y Kamau¹¹ publicado en 2017 en el que se resalta que la alta mortalidad del cáncer y el elevado número de pacientes a atender son factores desencadenantes de distress entre los oncólogos por la fuerte sobrecarga emocional que conllevan. Además reportan que el 32% de 4.876 oncólogos tenían burnout alto y el 27% de 2.384 tenían morbilidad psiquiátrica elevada. Los estudios incluidos en este meta-análisis mostraban que del 42% al 69% se sentían estresados en el trabajo y más del 12% depresión. Muchos oncólogos sufrían falta de sueño, hasta el 30% consumo de alcohol problemático, hasta el 20% de los oncólogos jóvenes utilizaban fármacos hipnóticos y algunos oncólogos experimentaban con frecuencia problemas de salud relacionados con el estrés como úlceras, gastritis, cefaleas y arritmias.

CAUSAS, FACTORES PREDISPONENTES Y FACTORES PROTECTORES

En general, las causas del estrés laboral y del burnout incluyen 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.

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 que cada vez tienen mayor complejidad, 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.

En concreto, los factores predisponentes derivados de la atención a los pacientes y familiares son, por ejemplo, dar malas noticias, tener que tomar decisiones difíciles en áreas de incertidumbre, el sufrimiento físico y psicológico y la 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, el amplio espectro rápidamente cambiante de las modalidades diagnósticas y estrategias terapéuticas y las dificultades en el acceso a fármacos costosos junto con limitaciones presupuestarias.²²

Los oncólogos de Estados Unidos refieren en sus encuestas como principales causas la falta de tiempo libre y el sentimiento de fracaso o frustración. Como ya se ha dicho previamente, en los oncólogos jóvenes europeos, la región europea, el desequilibrio entre el trabajo y la vida personal, la falta de acceso a los servicios de apoyo, vivir solo y vacaciones insuficientes son factores independientes para el burnout.

En los factores protectores, la personalidad del profesional juega 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. En otros estudios se han identificado como factores que contribuyen a una menor tasa de burnout tener una "personalidad fuerte", una mayor percepción de uno mismo como religioso y habilidades de comunicación muy desarrolladas que favorecen una mejor relación médico-paciente.^{13,14}

CONSECUENCIAS

Las consecuencias del burnout son múltiples. 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.

Existe una fuerte asociación entre el burnout, las enfermedades físicas y los trastornos psicológicos del oncólogo, que puede sufrir ansiedad, depresión, alteraciones del sueño, síntomas y enfermedades inducidas por el estrés y consumir sustancias como alcohol, tabaco, fármacos ansiolíticos, inductores del sueño, etc. Además, el burnout reduce la satisfacción de la carrera profesional y aumenta las posibilidades de que el oncólogo se cambie a otra área de la medicina o a otra actividad profesional, y también puede afectar a la relación con su propia familia y amigos.

La organización sanitaria y el hospital también se resienten del burnout del oncólogo al disminuir el compromiso con la institución y no sentirse parte de ella, con las diversas consecuencias que de ello se puedan derivar.

SOLUCIONES: PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Ya en 1987, De Frank y Cooper¹⁵ planteaban que las intervenciones para reducir el estrés en el trabajo se dirigen al individuo, a la relación individuo-organización, y a la organización:

- 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 dentro de un departamento o de un equipo tienen 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.

En la literatura científica se plantean diversas actuaciones para los oncólogos médicos, que también pueden servir a otros profesionales sanitarios que atienden a pacientes oncológicos:

1. Actuaciones individuales

- Potenciar las habilidades de comunicación con el paciente y sobre como dar malas noticias.
- Respetar el descanso y vacaciones. Asistencia a congresos.
- Apoyo psicológico.
- Fomento de la carrera profesional.

2. Actuaciones de la organización

- Se recomienda atender a las percepciones de reconocimiento profesional, menos cargas de trabajo, estimular las relaciones positivas entre los médicos y otros profesionales sanitarios.

RECOMENDACIONES Y CONCLUSIONES

La salud y el bienestar de los oncólogos médicos son cruciales para asegurar que los pacientes reciben una atención médica óptima. A continuación, se relacionan una serie de recomendaciones que pueden ser de utilidad para el profesional y la organización.

Para el 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, hablar en público.
- 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.

Por parte de la organización:

- 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 con cursos.
- 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 público 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.

Tabla 1. Escala maslach burnout inventory

FRECUENCIA

Puntos	Frecuencia
0	Nunca
1	Pocas veces al año o menos
2	Una vez al mes o menos
3	Unas pocas veces al mes
4	Una vez a la semana
5	Pocas veces a la semana
6	Todos los días

PREGUNTAS

1	Me siento emocionalmente agotado por mi trabajo
2	Cuando termino mi jornada de trabajo me siento vacío
3	Cuando me levanto por la mañana y me enfrento a otra jornada de trabajo me siento fatigado
4	Siento que puedo entender fácilmente a los pacientes
5	Siento que estoy tratando a algunos pacientes como si fueran objetos impersonales
6	Siento que trabajar todo el día con la gente me cansa
7	Siento que trato con mucha eficacia los problemas de mis pacientes
8	Siento que mi trabajo me está desgastando
9	Siento que estoy influyendo positivamente en la vida de otras personas a través de mi trabajo
10	Siento que me he hecho más duro con la gente
11	Me preocupa que este trabajo me esté endureciendo emocionalmente
12	Me siento con mucha energía en mi trabajo
13	Me siento frustrado en mi trabajo
14	Siento que estoy demasiado tiempo en mi trabajo
15	Siento que realmente no me importa lo que les ocurra a mis pacientes
16	Siento que trabajar en contacto directo con la gente me cansa
17	Siento que puedo crear con facilidad un clima agradable con mis pacientes
18	Me siento estimado después de haber trabajado íntimamente con mis pacientes
19	Creo que consigo muchas cosas valiosas en este trabajo
20	Me siento como si estuviera al límite de mis posibilidades
21	Siento que en mi trabajo los problemas emocionales son tratados de forma adecuada
22	Me parece que los pacientes me culpan de alguno de sus problemas

EVALUACIÓN

Subescala	Preguntas	Total de puntos
Cansancio emocional	1-2-3-6-8-13-14-16-20	
Despersonalización	5-10-11-15-22	
Realización personal	4-7-9-12-17-18-19-21	

VALORES DE REFERENCIA

Subescala	Bajo	Medio	Alto
Cansancio emocional	0-18	19-26	27-54
Despersonalización	0-5	6-9	10-30
Realización personal	0-33	34-39	40-48

BIBLIOGRAFÍA

1. Maslach C, Schaufeli WB, Leiter MP. Job burnout. Annu Rev Psychol 2001; 52: 397-422.

2. <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2f%2fid%2f%2f129180281>
3. Maslach C, Jackson SE, Leiter MP. Maslach burnout inventory manual. 3rd ed. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1996.
4. Whippen DA, Canellos GP. Burnout syndrome in the practice of oncology: results of a random survey of 1,000 oncologists. *J Clin Oncol* 1991; 9(10): 1916-1920.
5. Whippen DA, Zukerman EL, Andersen JW. Burnout in the practice of oncology: Results of a follow-up survey. *J Clin Oncol* 1994; 22: 532s, [suppl]
6. Allegra CJ, Hall R, Yothers G. Prevalence of Burnout in the U.S. Oncology Community: Results of a 2003 Survey. *J Oncol Practice* 2005; 1(4): 140-147.
7. Shanafelt TD, Gradishar WJ, Kosty M, Satele D, Chew H, Horn L, et al. Burnout and Career Satisfaction Among US Oncologists. *J Clin Oncol* 2014; 32: 678-686.
8. Paiva CE, Martins BP, Paiva BSR. Doctor, are you healthy? A cross-sectional investigation of oncologist burnout, depression, and anxiety and an investigation of their associated factors. *BMC Cancer* 2018; 18(1): 1044. doi: 10.1186/s12885-018-4964-7.
9. Banerjee S, Califano R, Corral J, de Azambuja E, De Mattos-Arrunda L, Guarneri V, et al. Professional burnout in European young oncologists: results of the European Society for Medical Oncology (ESMO) Young Oncologists Committee Burnout Survey. *Ann Oncol* 2017; 28: 1590-1596.
10. Dieci MV, Massari F, Giusti R, Inno A, Lombardi G, Noto L, et al. Gender influence on professional satisfaction and gender issue perception among young oncologists. A survey of the Young Oncologists Working Group of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM). *ESMO Open* 2018;3:e000389. doi:10.1136/esmoopen-2018-000389
11. Medisauskaite A, Kamau C. Prevalence of oncologists in distress: Systematic review and meta-analysis. *Psychooncology* 2017; 26(11): 1732-1740. doi: 10.1002/pon.4382. Epub 2017 Feb 17.
12. Allegra CJ, Hall R, Yothers G. Prevalence of Burnout in the U.S. Oncology Community: Results of a 2003 Survey. *J Oncol Practice* 2005; 1(4): 140-148.
13. Kash KM, Holland JC, Breitbart W. Stress and burnout in oncology. *Oncology* 2000; 14: 1621-1633.
14. Armstrong J and Holland J. Surviving the stresses of clinical oncology by improving communication. *Oncology* 2004; 18: 363-368.
15. DeFrank RS & Cooper CL. Worksite stress management interventions: Their effectiveness and conceptualisation. *J Managerial Psychology* 1987; 2(1), 4-10.

FÓRMULAS MAGISTRALES

María Dolores Mediano Rambla.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

María del Carmen Álamo de la Gala.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Lourdes Sevilla Ortega.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

La Formulación Magistral ha sido durante siglos una parte fundamental de la actividad profesional de los médicos y farmacéuticos y, hasta hace pocas décadas, la única vía a través de la que se elaboraban de forma apropiada los medicamentos para su uso medicinal. El desarrollo de la industria farmacéutica amplió notablemente las posibilidades de investigación y producción a gran escala de medicamentos, lo que ha supuesto un avance trascendental hacia una medicina más universalizada. Así lo reconocen las modernas farmacopeas, que la destacan como una parte esencial de la práctica médica y farmacéutica, equiparando sus monografías a las de medicamentos de fabricación industrial¹.

La tendencia actual en la innovación dentro de las ciencias biomédicas pasa por el paradigma de la medicina molecular; es decir, por la profundización en el conocimiento de los mecanismos patogénicos a escala molecular, encuadrados en un amplio mapa que los interconecta entre sí y con el propio genoma humano. En este ámbito, la formulación magistral adquiere un protagonismo especial al aportar un medio personalizado de enfocar el tratamiento farmacológico, al adecuar el medicamento a las características fisiopatológicas únicas que cada persona presenta.

Además la formulación magistral ha evolucionado al ritmo del resto de elementos de la farmacoterapia, incorporando nuevas formas farmacéuticas y procedimientos farmacotécnicos a pequeña escala, y rigurosos controles de calidad para las materias primas (principios activos y excipientes) y para los productos acabados.

CONCEPTOS Y DEFINICIONES.

Importancia, Tipos de Fórmulas, Requisitos

Pero, ¿a qué nos referimos realmente cuando hablamos de fórmulas magistrales²? Cabe destacar tres conceptos básicos:

- Definimos **fórmula magistral** como el medicamento destinado a un paciente individualizado, preparado por un farmacéutico o bajo su dirección, prescrito por un facultativo, dispensado en una farmacia o servicio farmacéutico y dando información al usuario. Se trata de un medicamento destinado a un paciente individualizado, preparado por un farmacéutico, o bajo su dirección, para cumplimentar expresamente una prescripción facultativa detallada de los principios activos que incluye, según las normas de correcta elaboración y control de calidad establecidas al efecto, dispensado en oficina de farmacia o servicio farmacéutico
- Se define **preparado oficial** como el medicamento elaborado y garantizado por un farmacéutico o bajo su dirección, dispensado en una farmacia o servicio de Farmacia, enumerado en el Formulario Nacional, preparado para su entrega directa a los enfermos.
- Se define **fórmula magistral tipificada** como la fórmula magistral recogida en el Formulario Nacional, por razón de su frecuente uso y utilidad.
Por decirlo de alguna forma, con el medicamento de origen industrial es el paciente el que "se adapta" al medicamento (dosis y formas farmacéuticas predeterminadas, con independencia de las características personales de cada paciente), frente a la fórmula magistral, hecha a la medida de cada paciente específico y donde es el medicamento el que "se adapta" al paciente.

Se recomienda el uso de la fórmula magistral cuando:

- Se necesita utilizar un principio activo que no está disponible como especialidad farmacéutica.
- Se necesita ajustar la dosis, forma farmacéutica o vía de administración a las necesidades de un determinado paciente.
- Uno de los componentes del excipiente no es bien tolerado por el paciente (determinados aditivos, colorantes, lactosa, etc.)
- Se necesita una sustancia en una forma farmacéutica no disponible en el mercado.

En definitiva, con el uso de las fórmulas magistrales podemos cubrir lagunas terapéuticas y facilitar la individualización de los tratamientos, pero deben cumplir los mismos requisitos de calidad que cualquier otro comercializado. Por tanto, es imprescindible que se elaboren en base a las normas de correcta elaboración y control de calidad que establece la normativa vigente, preparadas con sustancias reconocidas legalmente en España según las directrices del Formulario Nacional, con toda la información necesaria para su correcta identificación, conservación y utilización, y debidamente identificadas con el nombre del farmacéutico responsable de la preparación.

MARCO LEGAL

Con respecto al marco legal de las formulaciones magistrales²⁻⁴, debemos de hacernos tres preguntas: cuándo, cómo y dónde.

- ¿Cuándo? Podemos elaborar una fórmula magistral tras obtención de una receta de prescripción médica para un paciente o cuando esté descrita en el formulario nacional.
- ¿Dónde? En una farmacia o en un servicio de farmacia hospitalaria público o privado.
- ¿Cómo? Utilizando sustancias de *acción o indicación* reconocida en España y según las directrices del Formulario Nacional, según las Normas de correcta elaboración y Control de calidad. Debe figurar información sobre el farmacéutico, composición, conservación y la segura utilización según la Real Farmacopea Española RFE.
- También debe figurar un código para la uniformidad, la calidad, la composición y la riqueza de las sustancias medicamentosas y excipientes. Se incluirá monografías ordenadas y codificadas de las sustancias Medicinales y excipientes con denominación científica, métodos de análisis y procedimientos Generales de preparación y acondicionamiento.

El Formulario Nacional contiene las Fórmulas Magistrales Tipificadas y los preparados Oficinales con sus indicaciones y sus prospectos, las monografías de las materias primas que intervienen en su composición y normas de correcta preparación y los PNT. Está probado por el Ministerio de Sanidad y actualizado periódicamente y los Servicios de farmacia, los distribuidores y los laboratorios deben poseer un ejemplar actualizado.

Esta normativa está regulada por el Real Decreto 175/2001 del 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales; y la Ley 44/2003 de 21 de noviembre de ordenación de profesiones sanitarias, por la que los profesionales tienen el deber de prestar una atención sanitaria técnica y profesional adecuada a las necesidades de salud de las personas que atienden, de acuerdo con el estado de desarrollo de los conocimientos científicos de cada momento y con los niveles de calidad y seguridad que se establecen en esta Ley y el resto de normas legales y deontológicas aplicables. Además de la Orden SCO/3123/2006 por la que se actualiza el Formulario Nacional.

En cuanto a si existe una formación específica en formulación magistral para los profesionales, el programa de formación de la especialidad de Farmacia Hospitalaria incluye las técnicas de elaboración y control de fórmulas magistrales, tanto estériles como no estériles. En el programa se trata de manera exhaustiva la elaboración y control de la quimioterapia. Asimismo, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria ha colaborado con el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad en la redacción de una Guía de Buenas Prácticas de preparación de medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria que fue publicada en el año 2014. La Guía pretende ser una herramienta para que las autoridades competentes de las comunidades autónomas puedan acreditar a los servicios de farmacia de los hospitales que así lo deseen, demostrando, de este modo, que la preparación de medicamentos se realiza de conformidad con los principios y directrices de las buenas prácticas.

FORMULAS MAGISTRALES EN ONCOLOGIA:

La formulación magistral realizada en los servicios hospitalarios de farmacia es una práctica muy común. De hecho, un porcentaje importante de los pacientes hospitalizados no podría ver cubiertas sus necesidades terapéuticas sin la elaboración particularizada de medicamentos en dichos servicios farmacéuticos: preparados personalizados para nutrición enteral y parenteral, preparaciones de citostáticos y mezclas de citotóxicos, combinaciones específicas para cuidados paliativos y tratamiento del dolor, mezclas endovenosas, tratamiento de colectivos específicos de pacientes, adaptaciones de medicamentos para ensayos clínicos, preparación de radiofármacos, etc. Desde el punto de vista terapéutico, el uso más frecuente de las fórmulas magistrales se produce en el ámbito de la dermatología, pero la oncología se añade de una forma cada vez más importante⁵.

Es importante reflejar las grandes mejoras que se han realizado en oncología durante las últimas décadas, y que sin duda han supuesto un cambio radical no sólo en la percepción del cáncer, sino en las posibilidades reales de supervivencia y la tasa de curación. Afortunadamente, a pesar del aumento del número de pacientes diagnosticados, la mortalidad está disminuyendo en la mayoría de tumores. Esto es debido a avances en el tratamiento, pero también a las medidas de prevención y diagnóstico precoz.

En Oncología, como en cualquier otra área, las fórmulas magistrales cumplen el papel de individualizar un tratamiento para un paciente concreto, según sus características y necesidades, cuando no existe una alternativa terapéutica comercializada. Pero además, juegan un papel fundamental adecuando pautas de tratamiento y formulaciones específicas adaptadas a las necesidades especiales de los pacientes, como por ejemplo las dosificaciones pediátricas o formulaciones líquidas para pacientes con problemas de deglución. La ventaja fundamental es poder individualizar la dosis, forma farmacéutica, vía de administración, excipientes, etc, además de mejorar el cumplimiento del tratamiento, aumentar las probabilidades de éxito y reducir los efectos secundarios.

La oncología es quizás una de las especialidades que más se beneficia de la formulación magistral gracias a la elaboración de las quimioterapias a medida del paciente a nivel hospitalario, pero también es muy importante en el día a día del paciente oncológico y su seguimiento con el médico de familia, el oncólogo y el farmacéutico formulista. Existen farmacéuticos dedicados exclusivamente a la formulación magistral y con una formación específica en este campo.

En nuestra especialidad, los tratamientos de quimioterapia y radioterapia, pueden dar lugar a efectos secundarios tales como mucositis, onicopatías, dermatitis, hiperpigmentaciones, foliculitis, fibrosis, erosiones y ulceraciones, reacciones de hipersensibilidad y fotosensibilidad, etc. Y es precisamente en este campo, donde las fórmulas magistrales cobran una importancia vital, en el control de las toxicidades producidas por los fármacos oncológicos, que además afectan de manera importante a la calidad de vida del paciente. Se suelen realizar formulaciones de medicamentos para adaptar dosis o necesidades concretas de un paciente, y en definitiva cualquier formulación adaptada a las necesidades de un paciente concreto, de forma que se puede realizar su seguimiento y readaptar permanentemente la formulación a las nuevas prescripciones de forma directa y personalizada.

FORMULACIONES MÁS UTILIZADAS EN ONCOLOGÍA

En este apartado, comentaremos las fórmulas magistrales utilizadas en pacientes oncológicos para el control de múltiples síntomas producidos por tratamientos quimioterápicos o radioterápicos, secundarios a su patología tumoral o a complicaciones derivadas de la misma enfermedad⁶⁻¹¹.

1. Anosmia y ageusia. Aunque no se les haya dado gran importancia, las alteraciones en el olfato y en el gusto son efectos secundarios comunes secundarios a citostáticos como el cisplatino, los taxanos y la ciclofosfamida. Provocan un deterioro nutricional en los pacientes y para paliarlo se pueden recomendar:

a. Anosmia.

- Clorofila al 0,05% en pomada nasal y/o colutorio.
- Alcanfor 12%, Mentol 2%, Salicilato de metilo 5% en pomada nasal.

b. Ageusia.

- Saliva artificial.
- Suplementos de sulfato de Zinc 45 mg/5h cápsulas.

2. Diaforesis o hiperhidrosis. Se asocia comúnmente a tratamiento hormonal en pacientes con cáncer de mama y próstata. Son de gran interés las formulaciones magistrales que contengan fármacos con efecto antiinflamatorio y anticolinérgico:

- Aluminio cloruro 20 % solución tópica.
- Amitriptilina 2,5 mg/ml jarabe.
- Atenolol 2 mg/ml solución oral.
- Clonidina 0,1 mg/ml jarabe.
- Gabapentina 100 mg/ml suspensión oral.
- Propranolol 1 mg/ml jarabe.

3. Fisuras anales:

- Nitroglicerina al 0,2%-0,4% en vaselina.
- Diltiazem al 2% en gel o ungüento.
- Nifedipino al 0,2 % en pomada rectal.

4. Mucositis. La inflamación de la mucosa oral o del tracto gastrointestinal se puede acompañar o no de lesiones ulcerosas. Su gran prevalencia en pacientes en tratamiento oncológico ha motivado el desarrollo de múltiples formulaciones en varias presentaciones adaptadas a las necesidades del paciente:

a. Formulaciones en colutorios:

- Borato sódico 3%, lidocaína 1% y miel rosada 20% en cocimiento de Llantén.
- Clobetasol 0,05% y nistatina 100.000 UI/ml.
- Clorhexidina 0,12%, lidocaína 1% y nistatina 100 UI/ml.
- Difenhidramina 0,1%, lidocaína 1%, misoprostol 0,0024% y triamcinolona 0,1%.
- Hidrocortisona 1 mg/ml, tetraciclina 25 mg/ml y nistatina 25.000 UI/ml.
- Misoprostol 0,0024% y lidocaína 1%.
- Nistatina 100.000 UI/ml y lidocaína 2% Colutorio.
- Tetraciclina 2,5%, dexametasona 0,1%, clorfeniramina 0,2% y sucralfato 2%.
- Tetraciclina 1,25%, difenhidramina 0,125% y nistatina 20.000 UI/ml.

b. Formulaciones en gel:

- Lidocaína compuesta en suspensión bucal y lidocaína viscosa al 2%.
- Triamcinolona 0,1% gel adhesivo oral.
- Triamcinolona 0,5% y lidocaína 1% gel adhesivo oral.

c. Otras formulaciones:

- Tetracaína 0,2% piruletas.
- Nistatina piruletas.
- Nistatina polos helados.

5. Náuseas y vómitos. Presentes en gran parte de los pacientes oncológicos, se utilizarán fórmulas magistrales con diferentes fármacos en función de su etiología:

- Alprazolam 1 mg/ml jarabe.
- Dexametasona 1 mg/ml jarabe. Útil en los vómitos inducidos por quimioterapia, los secundarios a hipertensión intracraneal y en caso de obstrucción intestinal.
- Granisetron 0,2 mg/ml suspensión oral.
- Lorazepam 2 mg/ml suspensión.
- Olanzapina 1 mg/ml solución. Especialmente útil en caso de vómitos inducidos por opioides, con eficacia moderada en vómitos secundarios a quimioterapia.
- Ondansetrón 0,8 mg/ml jarabe y ondansetrón 8 mg supositorio. Especialmente útil en caso de ser secundarios a quimioterapia, al igual que el granisetron.
- Prednisona 5 mg/ml jarabe.

6. Proctitis ulcerativa. Aparece tras el tratamiento radioterápico de los tumores rectales.

- Sucralfato 100 mg/ml enema.

7. Prurito. Además de ser secundario a tratamientos quimio-radioterápicos, que provocan sequedad cutánea, también puede ser consecuencia de alteraciones tiroideas, biliares, tumores hematológicos o síndrome carcinoide. También se empleará un tratamiento u otro en función de la etiología:

- Calamina alcanforada 1% loción.
- Cimetidina 60 mg/ml jarabe.
- Famotidina 8 mg/ml jarabe.
- Granisetron 0,2 mg/ml suspensión oral.
- Lidocaína 2%, alcanfor 0,5% y mentol 0,5% emulsión.
- Lidocaína 2%, hidrocortisona 0,5% y difenhidramina 2% loción.
- Naltrexona 1 mg/ml suspensión. Utilizar con precaución en caso de pacientes con tratamiento opioide al poder provocar síndrome de abstinencia.
- Ondansetrón 0,8 mg/ml jarabe y ondansetrón 8 mg supositorio.
- Ranitidina 5 mg/ml jarabe. Los antihistamínicos son útiles únicamente en el prurito moderado por histamina, no en el de origen neuropático.

8. Radiodermatitis. Puede consistir en un enrojecimiento inicial de la piel y conducir a descamación, prurito, dolor e incluso pérdida de solución de continuidad de la misma. Se pueden emplear:

- Lidocaína HCl 1%, difenhidramina HCl 2% y dexametasona 0.5%.
- Cimetidina al 4% en gel, loción o crema emoliente.

9. Sequedad vaginal. Frecuente también tras tratamiento hormonal:

- Vitamina E 200UI/ml en crema vaginal.

10. Tenesmo rectal. Se trata de un síntoma frecuente en tumores rectales y tras su tratamiento radioterápico.

- Diltiazem 12 mg/ml jarabe.

11. Tenesmo vesical. Frecuentemente es secundario a cistitis rádica o a infiltración vesical. Aunque con escasa evidencia científica, pueden utilizarse:

- Amitriptilina 2,5 mg/ml jarabe.
- Oxibutinina 1,25 mg/ml solución inyectable para instilación intravesical.

12. Úlceras neoplásicas. Se producen por afectación tumoral primaria o metastásica. Su limpieza debe realizarse de forma cuidadosa y se pueden utilizar múltiples formulaciones para el control del sangrado, el dolor y la infección:

- Gentamicina 1 mg/ml solución acuosa.
- Lidocaína 2%, misoprostol 0,0024%, fenitoína 2,5% y metronidazol 2% gel.
- Metadona 0,1%, lidocaína 2% y metronidazol 5% emulsión.
- Metronidazol 1% solución tópica.
- Metronidazol 2% y lidocaína 2% gel.
- Metronidazol 5 mg/ml y neomicina 10 mg/ml solución para irrigación.
- Misoprostol 0,0024, metronidazol 2% y pentoxifilina 5% ungüento.
- Morfina gel, indicada únicamente para el control del dolor.
- Pasta de azúcar, en caso de que no existan signos de infección.

13. Xerosis seca. Se presenta en más del 90% de los pacientes a lo largo de su enfermedad y en muchas ocasiones se asocia además a mucositis.

- Pilocarpina 5 mg en piruletas o en solución oral. Utilizar 5 ml cada 8 horas, como enjuague bucal. Como principal efecto secundario puede producir hiperhidrosis.
- Rosa mosqueta, alantoína y vitamina E en bálsamo labial.
- Saliva artificial.
- Saliva artificial con lidocaína al 2%.

CONCLUSIONES.

- Las principales utilidades de la Formulación Magistral pueden resumirse en: cubrir lagunas terapéuticas, desabastecimiento o retiradas de la producción industrial de medicamentos, facilitar la administración de fármacos y el cumplimiento farmacoterapéutico y personalizar tratamientos adaptándolos a las características particulares de cada paciente.
- La actual normativa técnico-legal que regula la calidad de la formulación magistral es igual de exigente y rigurosa que la correspondiente a los medicamentos fabricados industrialmente. Esto incluye desde los principios activos y el resto de materias primas, hasta la elaboración y etiquetado.
- Las fórmulas magistrales se dispensan con información que garantiza su identificación y conservación, así como su uso.
- Sin duda puede aprovechar mucho mejor las posibilidades que ofrece la formulación para lograr un mejor acceso de los pacientes a medicamentos desabastecidos, medicamentos no adaptados para determinadas vías de administración, medicamentos no comercializados en España, etc. Todo ello siempre con la máxima evidencia de su utilidad.

IDEAS CLAVE PRESCRIPCIÓN RACIONAL DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES:

La responsabilidad sobre la prescripción y el uso racional de las fórmulas magistrales queda depositada en los profesionales sanitarios implicados en su utilización. Por este motivo, a la hora de prescribir y dispensar fórmulas magistrales es especialmente importante ajustarse a unos criterios de uso racional.

Tabla 1.- PRESCRIPCIÓN RACIONAL DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES

PRESCRIPCIÓN RACIONAL DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES	
Utilizarlas para cubrir vacíos terapéuticos o adaptar los medicamentos a pacientes concretos	No estará justificada la prescripción de una fórmula magistral cuya composición en principios activos y forma farmacéutica sea igual que la de una especialidad ya comercializada.
No prescribir principios activos que han sido retirados del mercado por su mala relación beneficio/riesgo.	Asociar más de dos principios activos sólo en aquellos casos en los que esa asociación este claramente indicada.
No prescribir más cantidad de la necesaria (Uso incorrecto, encarecimiento del producto, etc.).	Considerar siempre las posibles incompatibilidades.
Elegir la forma farmacéutica y el excipiente más adecuado.	Facilitar siempre al paciente las instrucciones de uso (Obligatorio mediante prospecto a entregar por el farmacéutico formulista).

BIBLIOGRAFIA

1. Mistry, P.; Batchelor, H. SPaeDD-UK project (Smart Paediatric Drug Development—UK) Evidence of acceptability of oral paediatric medicines: A review. *J. Pharm. Pharmacol.* 2017, 69, 361–376
2. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. (BOE núm. 178 de 27 de julio de 2006).
3. Orden SSI/23/2015, de 15 de enero, por la que se aprueba la quinta edición de la Real Farmacopea Española y la segunda edición del Formulario Nacional. (BOE núm.18 de 21 de enero de 2015).
4. Formulario Nacional. 2ª edición 2015. URL disponible en: https://tienda.boe.es/Farmacopea_index.html.
5. Compounding Today. Formulas. [fecha de último acceso 29 de mayo de 2019]. URL disponible en: <http://compoundingtoday.com/Formulation/>
6. Binson, G.; Venisse, N.; Bacle, A.; Beuzit, K.; Dupuis, A. Preparation and Physico-Chemical Stability of Dexamethasone Oral Suspension. *Pharm. Technol. Hosp. Pharm.* 2017, 2, 193–201.
7. Asociación Española de Farmacéuticos Formulistas. Formulación Magistral. [fecha de último acceso 29 de mayo de 2019] URL disponible en: <https://www.lasemi.es/Servicios/Buscador-fichas-tecnicas-120.html>
8. García Palomo, M. Formulación Magistral con PLO Gel en el tratamiento del dolor neuropático. *Boletín Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria*, 2013; 3 (2): 1-6.
9. Asociación de Formulistas de Andalucía [en línea]. 2012 [fecha de último acceso 30 de mayo de 2019]. URL disponible en: <http://www.formulistasdeandalucia.es/>
10. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Formulación Magistral [Base de datos en línea]. [fecha de último acceso 30 de mayo de 2019]. URL disponible en: <https://gruposedetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/>
11. Acofarma Distribución. Fichas Técnicas [en línea]. [fecha de último acceso 30 de mayo de 2019]. URL disponible en: <https://formulasmagistralesacofarma.com/>

GUÍA DE USO DE LA VÍA SUBCUTÁNEA

Ricardo Sánchez-Escribano Morcuende.

Unidad de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Beatriz Peláez Lorenzo.

Unidad de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Antonio del Arco Luengo.

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. CS Garrido Sur, Salamanca

La vía subcutánea (sc) constituye una estimable y eficaz alternativa para la hidratación y la administración de fármacos a los pacientes en situación de enfermedad terminal. Consiste en la administración de fármacos a través de catéteres alojados en la hipodermis, zona muy vascularizada y con pocos nociceptores, por lo que permite una elevada absorción de los compuestos sin fenómeno de primer paso hepático y con biodisponibilidad similar a vía intravenosa (iv) ^[1] presentando mayor comodidad para el paciente. Supone una alternativa especialmente útil en el ámbito de los cuidados paliativos (CP), por tres motivos fundamentales:

- **Sencillez**, permitiendo implicar a los familiares, con una mínima instrucción, en los cuidados del paciente, además, su escaso requerimiento de equipos y monitorización exhaustiva, facilita el empleo en medio extrahospitalario reduciendo sensiblemente el coste de los cuidados, manteniendo una eficacia similar a la vía iv.
- **Versatilidad**, pudiendo emplearse tanto en infusión continua como en bolus, en medio hospitalario como en domicilio, con la mayoría de fármacos empleados en cuidados paliativos, adaptándose a las necesidades específicas de cada paciente.
- **Baja tasa de complicaciones**, la mayoría locales y fácilmente solucionables incluso en medio domiciliario, por personal no sanitario.

El envejecimiento poblacional y el aumento de incidencia de enfermedades crónicas y oncológicas con incremento en la demanda de los CP intra y extrahospitalarios y en centros especializados, hace prioritario el empleo, desarrollo e investigación de la vía subcutánea como opción coste-efectiva y conveniente, siendo necesario implementar los esfuerzos sobre todo en el ámbito de la investigación clínica, para ofrecer mejores alternativas a los pacientes y sus familias.

Indicaciones y contraindicaciones de la vía subcutánea

Hasta un 60% de los pacientes oncológicos en CP serían candidatos a tratamiento por vía sc, aumentando su requerimiento según nos acercamos a fases finales ^[2]. Presenta ventajas sobre la vía intravenosa en cuanto a molestias de los pacientes, complejidad de cuidados, manejo en medio extrahospitalario, menores riesgos y coste. También es menos molesta y flexible (permite bolus e infusión continua, varios fármacos simultáneos) que la vía intramuscular y además, resulta, desde el punto de vista farmacológico, mucho más fiable que las vías transdérmica, rectal y sublingual, sobre todo en situaciones que requieren un abordaje complejo ^[3]. Sus indicaciones principales son:

- Incapacidad del paciente para tomar medicación por boca
- Negativa del paciente a tomar medicación
- Disfagia y/odinofagia
- Debilidad extrema
- Mal control analgésico
- Náuseas-vómitos persistentes
- Bajo nivel de conciencia
- Síntomas refractarios y proceso agónico
- Accesos venosos difíciles en paciente hospitalizado

De especial interés resulta el empleo en dolor mal controlado ya que puede considerarse una maniobra de "rotación opioide" al haberse demostrado menor incidencia de efectos adversos gastrointestinales con la administración continua de morfina por vía sc que en su administración iv, manteniendo similar eficacia analgésica ^[4].

Las contraindicaciones son relativas y se relacionan más bien con la localización del sitio de infusión y precauciones en situaciones específicas:

- Hipoalbuminemia severa, caquexia extrema, anasarca.
- Diátesis hemorrágica (coagulopatía, trombocitopenia severa).
- Hipoperfusión periférica, estados de shock.
- Alteraciones locales en la zona de punción: incisiones quirúrgicas recientes, radiodermatitis, infección o ulceraciones, infiltración tumoral, induración o edema.
- Negativa del paciente.

Aplicación práctica

Para el empleo de la vía sc se utilizan cánulas cortas, de 21 a 27G, siendo preferibles las recubiertas con teflon o las plásticas a las metálicas por asociar menores complicaciones locales y necesidad de recolocación^[5], las más extendidas son las del tipo "palomita". El abordaje se realiza en condiciones básicas de antisepsia, insertando la cánula con una incidencia de 45º, aspirando posteriormente para comprobar que no se ha canalizado un vaso y asegurando finalmente el acceso para evitar movilizaciones. Se debe cubrir con un apósito adhesivo transparente que permita vigilar la zona de inserción de la palomita. Conviene introducir suero fisiológico (0,2-0,5ml) para asegurar la dosis administrada evitando el espacio muerto en el catéter. En cuanto al lugar apropiado de punción se habrá de evitar articulaciones y prominencias óseas, zonas irradiadas recientemente, áreas edematosas, presencia de infecciones o infiltraciones tumorales. En general sitios de piel respetada con suficiente panículo adiposo y confortables para el paciente: la zona antetorácica, laterales de hombros, muslos y abdomen (zonas típicas de administración insulínica) son las preferibles, la zona interescapular puede ser útil en pacientes agitados para dificultar la extracción por el propio paciente y el abdomen es la zona más apropiada para la hidratación o hipodermoclisis^[6].

- La vía sc permite dos tipos de administraciones: **bolus** e **infusión continua**. La administración de bolus se puede aplicar directamente por cuidadores o personal sanitario o mediante dispositivos PCA (*Patient Controlled Analgesia*), las cánulas pueden permanecer entre 3-4 días con monitorización adecuada y recolocación en situaciones de dolor/irritación local/salida accidental. En infusión continua se conecta la cánula mediante sistemas de seguridad tipo "luer-lock" a dispositivos de infusión controlada como bombas mecánicas, elastoméricas, de jeringa o electrónicas, dichos dispositivos nos permiten infusión continuada a un ritmo entre 3-5ml/h, límite de absorción del tejido subcutáneo, recomendándose asociación de hialuronidasa (no comercializada en España en formulación parenteral) para ritmos mayores^[7,8]. La infusión continua resulta preferible en CP por permitir un control más adecuado evitando efectos pico-valle y una mayor comodidad con menores necesidades de recambio con duración de la cánula hasta 7 días (tabla 1).

En cuanto a las complicaciones suelen ser locales y poco frecuentes (irritación, induración, dolor, eritema, sangrado, fuga de medicación), siendo además fácilmente solucionables con vigilancia sencilla y reposicionamiento de la cánula^[9].

Tabla 1: Características diferenciales de la administración en bolus y la infusión continua

	Bolus	Infusión continua
Farmacocinética	Alcanza rápido niveles efectivos	Evita efecto pico-valle
Volúmen	2-3ml máx	Permite mayores volúmenes
Tipo de dolor	Agudo/irruptivo	Crónico/estable
Aplicación	Menores requerimientos	Mayor manipulación/monitorización
Fármacos	Más limitada	Permite mezclas
Coste	Menor	Mayor

Farmacopea por vía sc en cuidados paliativos

Por vía sc se puede emplear una gran variedad de fármacos, en general se prefieren fármacos hidrosolubles de pH neutro y no irritantes o necrosantes, que no precipiten y permitan el empleo en mezclas^[10]. Existe evidencia científica de calidad fundamentalmente sobre el empleo de opioides, sin embargo, escasean los estudios con otros fármacos como neurolépticos, benzodiazepinas, antiepilépticos o antibióticos o combinaciones de fármacos, con uso apenas sustentado por reportes anecdóticos y en la mayoría de casos, siquiera recogidos en ficha técnica (FT).

Los fármacos más empleados en CP por vía sc son morfina, midazolam, hioscina y metoclopramida.

Analgésicos opioides

Dentro de los opioides los más difundidos y con mayor experiencia en uso sc son la morfina y la hidromorfona (ésta última no disponible en España para administración parenteral), también existe buena evidencia con oxicodona, fentanilo, petidina y tramadol. No se recomienda el empleo de metadona sc por alta incidencia de irritación local.

En cuanto a la morfina sc es bioequivalente con la vía iv^[11], aunque requiere un mayor tiempo para alcanzar niveles terapéuticos plenos (15-30 minutos). Su uso preferible es en infusión continua en un ritmo entre 3-5ml/h, diluida en suero fisiológico (SF) o agua para inyección (API) y puede combinarse con otros fármacos como hioscina, midazolam, haloperidol, levomepromacina, metoclopramida (tabla 2).

Tabla 2. Principales mezclas de fármacos en infusión continua sc empleadas en CP

Fármacos
Morfina + hioscina
Morfina + hioscina+ haloperidol
Morfina + hioscina+ midazolam
Morfina + hioscina + levomepromacina
Morfina + levomepromacina + midazolam
Oxicodona + levomepromacina
Morfina + midazolam + metoclopramida + hioscina + haloperidol
Morfina + hioscina+ midazolam + haloperidol
Morfina + midazolam + metoclopramida + hioscina

Neurolépticos

El haloperidol, la levomepromacina (de segunda elección en sedación) y la metoclopramida son eficaces y bien tolerados por vía sc, tanto como antieméticos, como en sedación y tratamiento de la agitación, la clorpromazina está contraindicada en uso sc por asociarse a necrosis grasa.

Benzodiacepinas

El midazolam es el fármaco de elección para sedación, ansiolítico y anticonvulsivante, existe amplia experiencia de uso en infusión sc y combinación con otros fármacos. El diazepam está contraindicado para uso sc por ser liposoluble y precipitar con frecuencia.

Antiinflamatorios

El ketorolaco es el mejor tolerado por vía sc, también existe experiencia con diclofenaco y tenoxicam, no se recomienda mezclar con otros fármacos y el metamizol está contraindicado en vía sc por ser altamente irritativo. En cuanto a la dexametasona se puede utilizar por vía sc si bien ha de diluirse bien para administración continua por ser irritativa y se debe emplear por separado en distinto punto de infusión.

Antibióticos

Existen pocos datos sobre el uso de antibióticos por vía sc, la ceftriaxona tiene aprobado su uso en la FT francesa y existe alguna evidencia anecdótica sobre cefepime, ertapenem, ampicilina y tobramicina.

Otros

La **hioscina** es un antiespasmódico de uso muy extendido en CP para el control de secreciones, en obstrucción intestinal y estertores, por vía sc existe amplia experiencia, sobretodo en combinaciones, tanto con morfina como con midazolam y neurolépticos.

La **calcitonina**, empleada en tratamiento del dolor por metástasis óseas y el octreotido, empleado en obstrucción intestinal, tienen recogido en FT el uso sc.

La **Ketamina**, un anestésico con efecto antagónico del receptor NMDA, empleado en dolor neuropático, se ha empleado con buenos resultados por vía sc^[12], tanto sola, como rotación en dolor refractario o hiperalgesia, como coadyuvante a la morfina.

Hipodermocclisis: hidratación por vía sc

La hidratación en CP debe someterse a un uso individualizado sobretodo en pacientes en situación terminal. Su empleo puede aportar un control efectivo de síntomas ligados a la deshidratación como la sensación de sed, confusión, irritabilidad neuromuscular y la inquietud y agitación, además genera un efecto tranquilizador sobre los cuidadores y el propio paciente no desdeñable. Hay que balancear su uso pues puede por contra, aumentar el disconfort en pacientes comatosos, incremento de la frecuencia miccional y de las secreciones, edemas y ascitis y contrarrestar el efecto anestésico de la propia deshidratación.

La vía sc puede ser tan efectiva como la intravenosa en hidratación, aportando comodidad y sencillez. La infusión se realiza por gravedad, hasta 1000ml (preferible SF o Ringer lactato) en 4h⁽¹³⁾ o administraciones repetidas de 500ml en 1h.

Su empleo está contraindicado o debe realizarse con gran precaución en situaciones de sobrecarga hídrica como insuficiencia cardíaca, en shock, alteraciones hidroelectrolíticas graves, coagulopatía y en caquexia extrema.

CONCLUSIONES

- Indicada en casos de fallo de la vía oral
- Ventajas en coste-eficiencia, sencillez y flexibilidad a la vía iv
- Facilidad de manejo permitiendo implicación de familia/cuidadores
- Amplias posibilidades farmacológicas pero hacen falta estudios clínicos
- hipodermocclisis permite la hidratación confortable y segura en CP

BIBLIOGRAFÍA

1. Waldmann CS, Eason JR, Rambohul E, Hanson GC. Serum morphine levels: A comparison between continuous subcutaneous infusion and continuous intravenous infusion in postoperative patients. *Anaesthesia* 1984;39:768-71.
2. Millet M, García R. Utilización de la vía subcutánea en cuidados paliativos. [Internet]. La Coruña: Fisterra.com. Atención Primaria en la Red. [acceso 5 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://www.fisterra.com/>
3. Gallardo Avilés R, Gamboa Antiñolo F. Uso de la vía subcutánea en cuidados paliativos. Monografías SECPAL (Sociedad Española de Cuidados Paliativos) n.º 4. Madrid: SECPAL; 2013
4. Elsner F, Radbruch L, Loick G, Gärtner J, Sabatowski R. Intravenous versus subcutaneous morphine titration in patients with persisting exacerbation of cancer pain. *J Palliat Med.* 2005;8(4):743-50.
5. Currow D, Cooney N. Comparison of metal versus Vialon subcutaneous catheters in a palliative care setting. *Palliat Med* 1994; 8(4): 333-6
6. Matoses Chirivella C, Rodríguez Lucena FJ, Sanz Tamargo G, Murcia López AC, Morante Hernández M, Navarro Ruíz A. Administración de medicamentos por vía subcutánea en cuidados paliativos. *Farm Hosp.* 2015;39(2):71-9.
7. Mitten T. Subcutaneous drug infusions: a review of problems and solutions. *Int J Palliat Nur* 2001;7(2):75-85
8. Menahem S, Shvartzman P. Continuous subcutaneous delivery of medications for home care palliative patients-using an infusion set or a pump?. *Support Care Cancer* 2010;18:1165-1170
9. Bartz N, Klein C, Seifert A, Herget I, Osgathe C and Stiel S. Subcutaneous administration of drugs in palliative care: Results of a systematic observational study. *J Pain Sym Man* 2014;48(4):540-547
10. Kestenbaum GM, Vilches AO, Messersmith S, Connor SR, Fine PG, Murphy B, et al. Alternative routes to oral opioid administration in Palliative care: a review and clinical summary. *Pain Medicine* 2014;15:1129-1153.
11. Nelson KA, Glare PA, Walsh D, Groh ES. A prospective, within-patient, crossover study of continuous intravenous and subcutaneous morphine for chronic cancer pain. *J Pain Symptom Manage.* 1997;13(5):262-7.
12. Mercadante S, Lodi F, Sapio M, Calligara M, Serreta R. Long-term ketamine subcutaneous infusion in neuropathic cancer pain. *J Pain Symptom Manage.* 1995;10(7):564-8
13. Bruera E, Sala R, Rico MA, Moyano J, Centeno C, Willey J et al. Effects of parenteral hydration in terminally ill cancer patients: a preliminary study. *J Clin Oncol* 2005;23:2366-2371

APÉNDICE. FORMACIÓN ONLINE, WEBS, Y APPS DE INTERÉS

Natalia Ramírez Merino

En este anexo vamos a hacer un repaso de la formación disponible online, y las webs, y las apps de consulta en el ámbito de los Cuidados Continuos. Dado el mundo actual, en el que el acceso a la información online está en auge, es de interés poder aportar este repaso seleccionado para profesionales que sea de utilidad para nuestra práctica clínica de los Cuidados Continuos.

Hemos recorrido para ti las principales webs de referencia en continuos, y a continuación ofrecemos un listado organizado sobre el que podéis explorar y tener a manos una fuente de consulta relevante.

Programa de Edmonton, Canadá.

Fue uno de los primeros programas de Cuidados Paliativos en el mundo y ofrece muchos recursos de interés: www.palliative.org

“Edmonton Zone Palliative Care Program” (EZPCP) es un programa que coordina los servicios de cuidados paliativos en la región de salud de la zona Edmonton (en Canadá).

Edmonton es la capital de la provincia canadiense de Alberta.

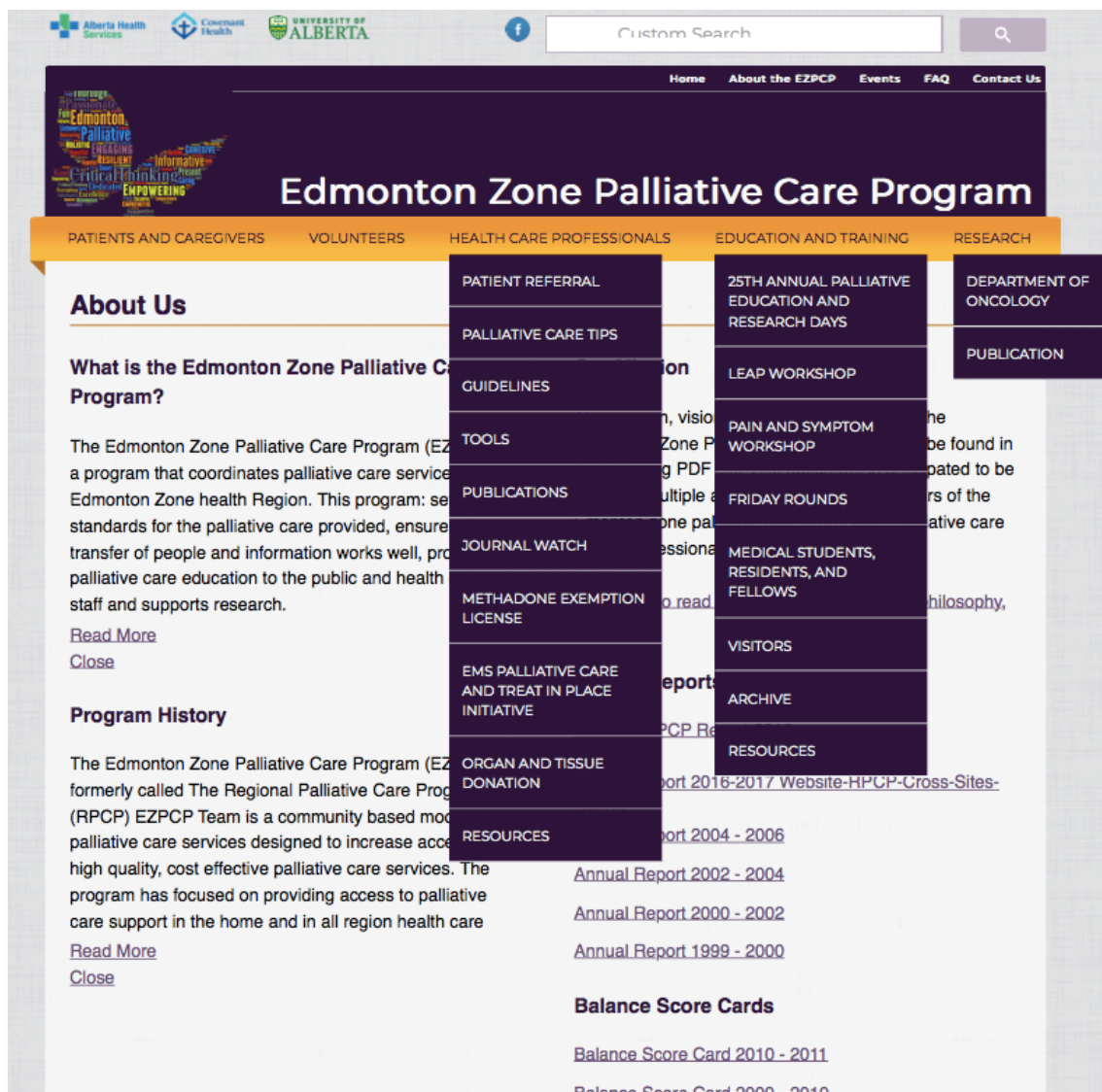
El sistema de salud canadiense es un ejemplo de organización en lo referente a estos cuidados, y desde 1995 se establece el “Edmonton Zone Palliative Care Program” (EZPCP), formalmente llamado “Regional Palliative Care Program” (RPCP).

Este programa establece los estándares de provisión de cuidados paliativos en el país, apoya la investigación en cuidados continuos, pero también tiene una función activa en aportar educación e información veraz tanto para pacientes como profesionales de salud.

Como se puede ver en la imagen de su web, se puede encontrar un apartado muy completo para profesionales sanitarios, y también educación y workshops de interés.

Quiero destacar:

- Guidelines de medicina basada en la evidencia donde se pueden consultar sus protocolos de manejo en pacientes paliativos en los aspectos siguientes: Manejo Farmacológico de Crisis Comicial aguda-crónica; Cuidados digestivos intestinales; Nutrición Parenteral domiciliaria; Hipercalcemia tumoral; Terapia subcutánea; Sedación Paliativa.
- Herramientas: disponibles online escalas como palliative performance scale, minimental, o tabla de equivalencia de opiáceos entre otros.
- Resources: donde encontrar un listado completo de fuentes de consulta, con acceso directo a sus webs.



EPEC - Education in Palliative and End-of-Life Care.

Un buen recurso para educación en Cuidados Paliativos: www.bioethics.northwestern.edu/programs/epec/

“Education in Palliative and End-of-life Care” (EPEC) es un programa americano cuya finalidad es que se logre que todos los pacientes reciban los cuidados paliativos que necesiten correctamente, y en este programa educan a profesionales de la salud de distintas especialidades en las competencias necesarias para la atención al final de la vida.

EPEC es un programa que comenzó su andadura en 1997, y es dependiente del “Center for Bioethics and Medical Humanities at Northwestern University Feinberg School” of Medicine, Chicago, Illinois, USA.

Esta web es absolutamente dedicada a profesionales de la salud que quieran formarse en Cuidados Continuos. En ella se pueden encontrar conferencias (siempre en el estado americano), y tienen un programa de formación a distancia por módulos que combina sesiones didácticas, videos, ejercicios prácticos, y sesiones interactivas. Los módulos tienen un coste individual y asequible, y completando su formación otorgan a los participantes el certificado de “EPEC Trainer” para poder implementar los cuidados paliativos en su institución de origen.

Northwestern Medicine
Feinberg School of Medicine

Medicina del noroeste | Northwestern University
CENTRO DE NOTICIAS | PERFILES DE LA FACULTAD

Traducida

Mostrar original Configuración

Centro de Bioética y Humanidades Médicas.

Search Center for Bioethics and Humanities

Acerca de Sobre bioética y humanidades médicas Educación Investigación Atención al paciente

Nuestro centro busca mejorar el campo de la medicina apoyando la educación, la investigación y la colaboración interdisciplinaria en bioética y humanidades médicas.

LEER EL MENSAJE DEL DIRECTOR

Noticias

Ahora aceptamos propuestas para 2019-20 subvenciones piloto / exploratorias y de desarrollo de programas

Eventos

Estados como Georgia, Ohio y Alabama están desafiando la autonomía de las mujeres y la ley establecida - Katie Watson en NY Daily

NMH Ethics presenta una ronda de Schwartz - TBA
23 de julio de 12:00 a 1:00 p.m.
Grandes Rondas de Seguridad del Paciente - TBA

Palliative Drugs

La mejor web sobre medicamentos en cuidados paliativos: www.palliativedrugs.com

Palliativedrugs.com ofrece información esencial, especializada, e independiente sobre fármacos utilizados en cuidados continuos para profesionales de la salud.

Esta web británica es creada en el año 2000 por dos médicos ingleses, y en 2018 la compañía entró a formar parte de la "Royal Pharmaceutical Society". Una vez dado de alta en su web completando su formulario específico, tienes acceso a The Bulletin board, Document library, News, Surveys and the Syringe Driver Survey Database (SDSD), y también dispone de libros a la venta online.

Drug names | Abbreviations | FAQ | About us | Contact us | Press news

palliativedrugs.com
Essential independent drug information for palliative and hospice care

SEARCH

Home Formulary Store SDSD Document library Bulletin board Latest additions News Testimonials

PCF Palliative Care Formulary

NO ACCESS TO PALLIATIVE FORMULARY ON THIS SITE
For access login via MedicinesComplete – see Formulary tab for details

Access

To register for access, click here

Username

Password

LOGIN

Forgotten your password? Click here

Follow @palliativedrugs

Palliative Care Formulary (6e)

Welcome to the Palliativedrugs.com website

Palliativedrugs.com provides essential independent information for health professionals about drugs used in palliative and hospice care. It includes unauthorized indications and routes, and details about the administration of multiple drugs by continuous subcutaneous infusion.

Access to Palliative Care Formulary ONLY via MedicinesComplete from 1 February 2019. Take action now for continued access

We are moving access to the Palliative Care Formulary from this website to the MedicinesComplete platform of the Royal Pharmaceutical Society. Once you've logged into Palliativedrugs.com the instructions on how to access the new service are on the Formulary tab of this site.

Only access to the Palliative Care Formulary is moving over to the MedicinesComplete platform. The Bulletin board, Document library,

CALLING ALL MEMBERS

Please complete our short survey:
NSAIDs – what do you use?

LATEST ADDITIONS

- 11th June 2019 On-line PCF updated monographs summary (May 2019) [Read more](#)
- 5th June 2019 SDSD compatibility reports [Read more](#)
- 16th May 2019 On-line PCF updated monographs summary (April 2019) [Read more](#)
- 15th May 2019 PCF Topical Products for haemorrhoids updated [Read more](#)

Psicología y Cuidados Paliativos.

Una buena web sobre Psicología en Cuidados Paliativos: www.psicologiacuidadospaliativos.pbworks.com/w/page/19571938/FrontPage

Es una web académica y exclusiva para profesionales sanitarios. Con el objetivo de compartir con otros profesionales y fomentar la investigación específica en los aspectos psicológicos en Cuidados Paliativos.

No es una página para pacientes. No es una página comercial.

Destacar, como se puede ver en su visual adjunta, que en ella se incluyen: las principales guidelines de cuidados continuos, y acceso a artículos de las principales revistas científicas sobre cuidados paliativos. Y también se aborda la investigación en este ámbito, lo cual es de interés e importancia para los profesionales sanitarios.

VIEW EDIT

FrontPage

last edited by Carolina Casañas i Comabella 4 months, 1 week ago Page history

ASPECTOS PSICOLÓGICOS EN CUIDADOS PALIATIVOS
por Carolina Casañas i Comabella
(última actualización: enero 2013)

Bienvenido/a a esta página sobre Psicología y Cuidados Paliativos.

El objetivo de esta página es compartir con otros profesionales aspectos sobre este campo de investigación, con la intención de fomentar la investigación específica en aspectos psicológicos en Cuidados Paliativos. Esta es una página de contenidos puramente científicos y académicos. Esta no es una página para pacientes. Esta no es una página comercial.

Con el propósito de llegar al mayor número posible de usuarios/as, esta wiki se puede encontrar en 3 versiones: castellano, catalán e inglés.

Esta página se divide en dos secciones, una sobre psicología y Cuidados Paliativos, y otra sobre temas de investigación. Cada una contiene distintos subapartados en los que puedes encontrar:

- **Psicología y Cuidados Paliativos:**
 1. [Aspectos psicológicos básicos de los Cuidados Paliativos.](#)
 2. [Fuentes de información](#) en Cuidados Paliativos.
 3. [Guías](#) sobre Cuidados Paliativos.
 4. [Bibliografías](#) (ver folders, a la derecha).
 5. Revistas científicas relacionadas con Cuidados Paliativos (ver sidebar, a la derecha).
 6. [Artículos](#) de autores publicados en periódicos o revistas no científicas.
 7. [Congresos](#) sobre Cuidados Paliativos.
 8. Asociaciones de Cuidados Paliativos.
 9. [Investigación en Cuidados Paliativos.](#)
- **Investigación:**
 1. [Métodos de investigación.](#)
 2. [Revisión sistemática de literatura científica.](#)
 3. Enlaces sobre investigación.
 4. [Zotero](#) (herramienta para organizar tus referencias bibliográficas).
 5. [WorldCat.](#)

Contactar: CarolinaCC@UOC.edu

To join this workspace, request access.
Already have an account? [Log in!](#)

Navigator
LOADING...

Pages Files options

SideBar
Revistas científicas sobre Cuidados Paliativos:
Específicas o muy relacionadas con Cuidados Paliativos:

- [Palliative Medicine \(en inglés\)](#)
- [Medicina Paliativa](#)
- [Psycho-Oncology \(en inglés\)](#)
- [Journal of Pain and Symptom Management \(en inglés\)](#)
- [Revista Bioética I Debat](#)
- [Social Science & Medicine \(en inglés\)](#)
- [The Lancet Oncology \(en inglés\)](#)
- [Age and Ageing \(en inglés\)](#)

Generales, aunque de interés:

- [JAMA \(en inglés\)](#)
- [The Lancet \(en inglés\)](#)
- [BMJ \(en inglés\)](#)

Recent Activity

- [FrontPage](#)
edited by Carolina Casañas i Comabella
- [Sobre la autora](#)
edited by Carolina Casañas i Comabella
- [Sobre la autora](#)
edited by Carolina Casañas i Comabella
- [Sobre la autora](#)
edited by Carolina Casañas i Comabella


NHPCO - National Hospice and Palliative Care

Recurso interesante y curioso pues se trata de una organización americana que sirve de vínculo entre pacientes, familias, y los proveedores de salud en Cuidados Paliativos: www.nhpc.org

NHPCO fue fundada en 1978 y es la mayor organización nacional americana para proveedores y profesionales que trabajan en el ámbito de los Cuidados Paliativos, y trabaja para expandir y mejorar el acceso de los pacientes en la etapa final de la vida.

El sistema americano de salud es un sistema sanitario privado y con gran empoderamiento de los pacientes, debido a estas características suyas diferenciales frente al sistema conocido por nosotros en España, tiene sentido e importancia la NHPCO. En esta una web se representa a todos los hospices americanos, y se ofrecen las herramientas para que los pacientes puedan escoger entre éstos, en función de los servicios que ofrece cada uno, hasta de localización geográfica.

Para los profesionales sanitarios contiene mucha información de interés incluyendo sus estadísticas y los Fast Traks (pequeños resúmenes sobre diversos temas), y en su web dan acceso a formación especialista tanto asistencia a conferencias, como participación más dinámica en webinars, como programas formativos completos.



Education

NHPCO is recognized as a leading provider of high-quality education specific to hospice and palliative professionals. From face-to-face conferences to online learning to webinars, you're in control of your own professional development. Keep your skill set competitive and fresh with content taught by the most innovative, inspiring, and creative leaders in the field. NHPCO members receive discounts on all educational programs.

IN THIS SECTION

- Conferences**
Schedule and links to current and upcoming conferences.
[Learn more →](#)
- Contact Education**
[Learn more →](#)
- Hospice Compliance Certificate Program**
Successful programs today need to know the basics of healthcare compliance, including developing a compliance program, compliance risk assessment, compliance policies and procedures...
[Learn more →](#)
- Hospice Manager Development Program**
Hospice MDP is the only comprehensive management training program available that provides hospice-specific information and helps managers develop the skills they need.
[Learn more →](#)
- Tools and Resources**
Guidelines, articles, competencies and publications developed for the hospice and palliative care field.
[Learn more →](#)
- Webinars**
Participate in affordable, ground-breaking, informative live Webinars.
[Learn more →](#)

IAHPC – International Association for Hospice and Palliative Care. Asociación Internacional de Cuidados Paliativos.

Ofrece muchos recursos de interés, especialmente las definiciones más importantes en cuidados paliativos y tratamientos de soporte: www.hospicecare.com/home/

IAHPC es una organización que tiene su origen en el International Hospice Institute fundado por Josefina Magno MD, en 1980. Más adelante fue creciendo con la unión de otras asociaciones independientes y adquirió así una perspectiva internacional, formando a día de hoy su Consejo de Dirección doctores de USA, Australia, Argentina, y Alemania.

Su objetivo no es perseguir un modelo único de Cuidados Paliativos, sino promover que cada país con su propio sistema sanitario y sus recursos desarrolle el mejor modelo de provisión de Cuidados Continuos.

Es una web principalmente destinada para profesionales sanitarios, y en ella podemos encontrar diccionario-definiciones en Continuos, publicaciones de interés, incluyendo un Manual de Cuidados Paliativos, y también formación y workshops de interés.

The screenshot shows the IAHPC website interface. At the top left is the IAHPC logo. The navigation menu includes: About us, What we do (highlighted), Policy and Ethics, Members' section, Contact us, Join us / Renew, and Donate. Below the navigation is a grid of four columns: IAHPC Programs, IAHPC Projects, IAHPC Resources, and IAHPC Publications. Each column lists various services and resources. Below the grid is a large banner image of a dandelion seed head. At the bottom left, there is a section titled 'What is Palliative Care?' with a 'Read more' button. At the bottom right, there is a 'Tweets' section by @IAHPC, featuring a tweet from IAHPC about Hospice Africa's Dr Anne Merriman on BBC Northwest Tonight.

EAPC – European Association for Palliative Care. Asociación Europea de Cuidados Paliativos

www.eapcnet.eu/home

The European Association for Palliative Care se inició en Milan - Italy en 1988. Su misión es la promoción el desarrollo de los Cuidados Paliativos en Europa. Sus pilares fundamentales son la educación, la investigación y la práctica basada en la evidencia dentro de Continuos.

Como Sociedad Europea de Cuidados Paliativos incluye en su web:

- Formación. Calendario con todos los eventos de interés para la participación de los profesionales dedicados a Cuidados Continuos,
- Publicaciones: EAPC Newsletters, EAPC Journals, EAPC Documents.
- Sección para miembros.
- Investigación y proyectos de interés.

The screenshot shows the EAPC website interface. At the top left is the EAPC logo with the tagline "One Voice, One Vision in Palliative Care". The navigation menu includes Home, About Us, Research, Membership, Events, EAPC Groups, Publications, and Contact Us. The 'Publications' menu is open, listing: EAPC 2019 eposters, EAPC Newsletters, EAPC Journals, EAPC Documents in Other Languages, Directories, National Guidelines, and EAPC Publications. The main content area is titled "About the EAPC" and contains text describing the organization's role in lobbying and providing a forum for palliative care issues. It also includes a link to "Our history, read more" and a section titled "What is palliative care?" which defines palliative care as active, total care for patients whose disease is not responsive to curative treatment, addressing physical, psychosocial, and spiritual needs.

SECPAL - Sociedad Española de Cuidados Paliativos

www.secpal.com

Sociedad fundamental para todos los profesionales que nos dediquemos o tengamos interés en Cuidados Continuos en España, y también de consulta para familiares y pacientes.

En su web se incluyen los siguientes apartados:

- Sección de Socios
- Biblioteca: Monografías SECPAL, Guías de Cuidados Paliativos, Guías temáticas, Revista de Medicina Paliativa.
- Directorio: Directorio de Recursos de Cuidados Paliativos (CP) en España. Documento actualizado y útil para profesionales y para paciente y familias, con la existencia de recursos por cada comunidad. Primero, identificando los recursos en CP existentes en España, con un modelo de registro, y segundo analizando la situación de los CP en España para una mejor gestión y desarrollo.
- Eventos: Jornadas de Formación, Másteres, Cursos.
- Enlaces a webs de interés, muchas de la cuales son las incluidas en la selección de este anexo.
- Grupos de Trabajo: Normativa. Grupo de Voluntariado. Grupo Comunidades Compasivas. Grupo Comunidades Compasivas. Grupo Musicoterapia. Grupo Trabajo Social.

SECPAL
Sociedad Española de Cuidados Paliativos

Registrarme acceso usuarios

Buscar

SECPAL Socios Biblioteca Directorio Eventos Enlaces Grupos de Trabajo

Aval Científico SECPAL
Cursos de Cuidados Paliativos
Solicita nuestro aval científico
por tus publicaciones aval.
Utilización del logo e imagen SECPAL
Disponibles para su utilización
o alta de nuevos recursos

AECPAL
WEB InfoCuidadosPaliativos
Grupo Espiritualidad
Hazte Socio
Ventajas de hacerme Socio
Noticias

ARTÍCULOS DE IMPACTO
Consulta y descarga las últimas revisiones de una selección de los mejores artículos científicos publicados en las principales revistas relacionadas con Cuidados Paliativos.

GUÍA DE CUIDADOS PALIATIVOS
Consulta la última Guía de Cuidados Paliativos.

Día mundial de los Cuidados Paliativos

SEOM – SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Y por supuesto no podíamos finalizar este repaso sin incluir aquella formación en Continuos dependiente de Oncología y sociedades oncológicas, por lo que es imprescindible recoger la web de: www.seom.org

SEOM - Sociedad Española de Oncología Médica es una sociedad científica de ámbito nacional, sin ánimo de lucro, constituida por más de 2.500 profesionales del ámbito de la Oncología, y cuyo objetivo es mejorar la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento del cáncer.

Dentro del marco SEOM podemos encontrar en su web la presencia los Cuidados Continuos, destacando:

- La SECCION DE CUIDADOS CONTINUOS, incluyendo los documentos de interés de dicha sección,
- Publicaciones en Continuos: Guía GADO para el abordaje interdisciplinar del dolor oncológico; Libro Hospitales de Día en Oncología; 2ª Edición Manual SEOM Cuidados Continuos (que se actualizará con este manual); etc
- Dentro de Formación: Cursos SEOM para residentes en Cuidados Continuos, en Valencia.

[Inicio](#) / [Institucional](#) / [Secciones](#) / [Cuidados Continuos](#)

Sección SEOM de Cuidados Continuos



Comité Ejecutivo

- **Dr. Ramón de las Peñas Bataller.** Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón. *Coordinador*
- **Dra. Cristina Grávalos Castro.** Hospital Universitario 12 de octubre (Madrid). *Vocal*
- **Dr. Pedro Pérez Segura.** Hospital Clínico Universitario San Carlos (Madrid). *Vocal*
- **Dr. Carlos Jara Sánchez.** Hospital Universitario Fundación Alcorcón (Madrid). *Vocal*
- **Dr. Alberto Carmona Bayonas.** Hospital J.M. Morales Meseguer (Murcia). *Vocal*
- **Dra. Olga Donnay.** Hospital Universitario de la Princesa (Madrid). *Vocal*
- **Dra. Ana Casas.** Complejo Hospitalario Virgen del Rocío. *Vocal*
- **Dr. Javier Pérez Altozano.** Hospital Virgen de los Lirios, Alcoy (Alicante). *Vocal*
- **Dra. Carmen Beato Zambrano.** Hospital Virgen Macarena (Sevilla). *Vocal*
- **Dra. Margarita Majem Tarruella.** Hospital de la Santa Creu I Sant Pau de Barcelona. *Vocal Representante JD*

[Documentos de la Sección](#)

[Formación](#)

SEOM
Sociedad Española
de Oncología Médica

