

**Gipuzkoako Lurralde Historikoan onkologiaren arloan Ikerkuntzan eta Garapenean (I+G) lankidetzan jarduteko hitzarmen markoa**

**Convenio marco de colaboración en actividades I+D en oncología en el Territorio Histórico de Gipuzkoa**

# **PROTOCOLO PARA EL TRATAMIENTO DE LAS URGENCIAS ONCOLÓGICAS EN EL ÁREA SANITARIA DE GIPUZKOA**



**EUSKO JAURLARITZA  
GOBIERNO VASCO**

**OSASUN SAILA  
DEPARTAMENTO DE SANIDAD**



**institutu onkologikoa  
instituto oncológico**

- 
- 
- 
- 
- 

**gipuzkoa donostia kuxaren gizarte-ekintza  
obra social de la caja gipuzkoa san sebastián**

***PROTOCOLO PARA EL TRATAMIENTO  
DE LAS URGENCIAS ONCOLÓGICAS  
EN EL ÁREA SANITARIA DE GIPUZKOA***

**Coordinador:**

**Dra. Arrate Plazaola.**

Sº de Oncología Médica. I. Oncológico.

**Becario:**

**Dr. José María Urraca de la Serna.**

Oncólogo Radioterápico.

**Colaboradores:**

**Dra. Arantza Agullo García.**

Sº de Urgencias. H. Donostia.

**Dr. Jose Antonio Arresti Sánchez.**

Sº de Oncología Radioterápica. Sº de Urgencias I. Oncológico.

**Dra. Mª Jose Blanco Balerdi.**

Unidad de Psicología Oncológica. Asociación Española Contra el Cáncer

**Dra. Mari Carmen Barrera Portillo.**

Sº de Radiología. R.M. Osatek.

**Dr. José Antonio Carrera Macazaga.**

Sº de Hospitalización a Domicilio. H. Donostia.

**Dr. Juan Pablo Ciria Santos.**

Sº de Oncología Radioterápica. H. Donostia.

**Dra. Cristina Churruca Galaz.**

Sº de Oncología Médica. H. Donostia.

**Dra. Elena García Retegui.**

Sº de Anestesiología- Reanimación y Terapia del dolor. H. Donostia.

**Dr. Miguel Angel Goenaga Sánchez.**

Sº de Hospitalización a Domicilio. H. Donostia.

**Dra. Irema Hernández Morillo.**

Unidad de Psicología Oncológica. Asociación Española Contra el Cáncer.

**Dr. Jon Iza Beldarrain.**

Sº de Traumatología. H. Donostia.

**Dr. Lorenzo Ponz González.**

Sº de Anestesiología- Reanimación y Terapia del dolor. I. Oncológico.

**Dr. Guillermo Rejas Aísa.**

Sº de Neurocirugía. H. Donostia.

**Dr. Jesús Rosa Nieto.**

Sº de Oncología Radioterápica. I. Oncológico.

**Dr. Francisco Rodríguez Arondo.**

Unidad de Enfermedades Infecciosas. H. Donostia.

**Dr. Juan José Satrústegi Galdona.**

Sº de Oncología Médica. I. Oncológico.

**Dra. María José Tamés Alonso.**

Sº de Farmacia. I. Oncológico.

**Dr. Ignacio Ventura Huarte.**

Sº de Urgencias. H. Donostia.

## **PRESENTACIÓN**

Cada día son más los pacientes oncológicos y los tratamientos que reciben. El aumento en la incidencia de cáncer y la accesibilidad a los tratamientos han hecho que estas patologías adquieran un importante peso específico dentro del conjunto de la atención urgente.

En nuestro medio podemos asegurar la atención global de este tipo de pacientes y los procesos que les afectan con los recursos habituales. Sin embargo, esta atención podría mejorarse uniendo las fuerzas de todo el personal implicado, uniformando los criterios y sobre todo, estableciendo unos procedimientos estandarizados que agilicen los procesos y reviertan, no sólo en una mejora en la atención al paciente, sino también en un aprovechamiento óptimo de los medios con los que contamos.

El primer paso para alcanzar estos fines ha sido poner en contacto a representantes de las especialidades implicadas para debatir, compartir opiniones y, a la vez, diseñar una guía de actuación en las urgencias oncológicas.

Nos parece importante la confección de un documento base sustentado en una búsqueda bibliográfica sobre procedimientos, utilizados actualmente y en desarrollo, y la evidencia científica sobre su utilidad. Así, hemos tratado de especificar en cada actuación recomendada, el nivel de evidencia y el grado de recomendación en base a los criterios publicados por la *Canadian Task Force on the Periodic Health Examination* en 1979 (Ver tablas adjuntas).

**Tabla I: Niveles de Evidencia.**

| <b>NIVEL DE EVIDENCIA</b> | <b>CRITERIOS</b>   |
|---------------------------|--|
| <b>I</b>                  | Procedente de al menos un estudio aleatorizado, controlado y bien diseñado.                              |
| <b>II-1</b>               | Procedente de estudios controlados y bien diseñados sin aleatorización.                                  |
| <b>II-2</b>               | Procedente de estudios de cohortes o casos-controles bien diseñados preferiblemente de más de un centro. |
| <b>II-3</b>               | Procedente de comparaciones entre tiempos y lugares con/sin intervención.                                |
| <b>III</b>                | Opiniones autorizadas basadas en la experiencia, estudios descriptivos o recomendaciones de comités      |

**Tabla II: Grados de Recomendación.**

| <b>GRADOS DE RECOMENDACIÓN</b> | <b>CRITERIOS</b>  |
|--------------------------------|---|
| <b>A</b>                       | Existe gran evidencia (Nivel I) que recomienda la actuación en cuestión.                  |
| <b>B</b>                       | Existe moderada evidencia (Nivel II) que recomienda la actuación en cuestión.             |
| <b>C</b>                       | Existe una pobre evidencia (Nivel III) que recomienda o rechaza la actuación en cuestión. |
| <b>D</b>                       | Existe moderada evidencia (Nivel II) que rechaza la actuación en cuestión.                |
| <b>E</b>                       | Existe gran evidencia (Nivel I) que rechaza la actuación en cuestión.                     |

Esperamos que la guía resultante sea eminentemente práctica, que su uso se generalice en el área sanitaria de Gipuzkoa y que sea tan solo un paso más para la consecución de una práctica médica uniforme y basada en los conocimientos más recientes.

**Fdo.: Dra. Arrate Plazaola.**  
**Sº de Oncología Médica del Instituto**  
**Oncológico de San Sebastián. Coordinadora.**

## ÍNDICE

---

|   | Pág. |
|---|------|
| <b><u>COMPRESIÓN MEDULAR</u></b> .....  | 8    |
| <b>Introducción</b> .....   | 8    |
| <b>Incidencia</b> .....   | 8    |
| <b>Fisiopatología</b> .....   | 9    |
| <b>Presentación clínica</b> .....   | 10   |
| <b>Diagnóstico diferencial</b> .....  | 12   |
| <b>Diagnóstico radiológico</b> .....  | 13   |
| <b>Diagnóstico etiológico</b> .....   | 16   |
| <b>Factores pronósticos</b> .....   | 16   |
| <b>Tratamiento</b> .....  | 17   |
| <b>Introducción</b> .....   | 17   |
| <b>Tratamiento esteroideo</b> .....   | 17   |
| <b>Tratamiento radioterápico</b> .....  | 18   |
| <b>Tratamiento quirúrgico</b> .....   | 21   |
| <b>Dolor de espalda en el paciente con cáncer</b> .....                       | 23   |
| <b>Esquema diagnóstico en el paciente con cáncer y dolor de espalda</b> ..... | 24   |
| <b>Algoritmo terapéutico en la compresión medular</b> .....                   | 25   |
| <b>Recomendaciones</b> .....  | 26   |
| <b>Anexo I: Escalas de función motora</b> .....                               | 26   |
| <b>Anexo II: Criterios de inestabilidad de la columna.</b> .....              | 27   |
| <b>Anexo III: Modelo de recogida de datos</b> .....                           | 27   |
| <b>Bibliografía</b> .....   | 29   |
| <br><b><u>DOLOR EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO</u></b> .....                       | 31   |
| <b>Introducción</b> .....   | 31   |

|  |    |
|--|----|
| <b>Síndromes más frecuentes de dolor oncológico</b> .....  | 31 |
| <b>Principios básicos de la utilización de analgésicos en el dolor oncológico</b> .....  | 37 |
| <b>Valoración del dolor</b> .....  | 41 |
| <b>Manejo de urgencia del dolor en el paciente oncológico</b> .....  | 42 |
| <b>Administración de mórficos por vía oral</b> .....   | 44 |
| <b>Administración parenteral de mórficos</b> .....   | 47 |
| <b>Tratamiento coadyuvante</b> .....   | 50 |
| <b>Técnicas y vías especiales</b> .....  | 52 |
| <b>Abordaje psicológico del dolor</b> .....  | 54 |
| <b>Bibliografía</b> .....  | 58 |
| <br>   |    |
| <b><u>FIEBRE Y NEUTROPENIA</u></b> .....   | 60 |
| <b>Introducción</b> .....  | 60 |
| <b>Definición</b> .....  | 60 |
| <b>Etiología</b> .....   | 61 |
| <b>Diagnóstico</b> .....   | 62 |
| <b>Tratamiento</b> .....   | 64 |
| Profilaxis antibiótica .....   | 65 |
| Tratamiento antibiótico empírico. ....   | 67 |
| Vancomicina en el tratamiento empírico. ....   | 69 |
| Novedades en el tratamiento de la neutropenia febril .....   | 71 |
| Tratamiento antifúngico .....  | 74 |
| Tratamiento con factores estimulantes de colonias. ....  | 75 |
| <b>Recomendaciones</b> .....   | 77 |
| <b>Anexo I: Esquemas terapéuticos recomendados y dosificación</b> ..   | 78 |
| <b>Anexo II: Propuesta de esquema terapéutico hospitalario con alta precoz y control por servicio de atención domiciliaria</b> ..... | 81 |
| <b>Anexo III: Tratamiento del paciente con neutropenia y fiebre</b> ..   | 82 |
| <b>Bibliografía</b> .....  | 83 |
| <br>   |    |
| <b><u>SÍNDROME DE VENA CAVA SUPERIOR</u></b> .....   | 86 |
| <b>Introducción</b> .....  | 86 |
| <b>Diagnóstico clínico</b> .....   | 87 |
| <b>Diagnóstico diferencial</b> .....   | 88 |

|   |    |
|---|----|
| <b>Diagnóstico radiológico</b> .....        | 88 |
| <b>Diagnóstico etiológico</b> .....         | 89 |
| <b>Tratamiento</b> .....                    | 90 |
| Actitud urgente .....                       | 90 |
| Algoritmo de actuación urgente .....        | 91 |
| Tratamiento de soporte .....                | 91 |
| Tratamiento etiológico .....                | 92 |
| <b>Recomendaciones</b> .....                | 94 |
| <b>Anexo I: Algoritmo terapéutico</b> ..... | 95 |
| <b>Bibliografía</b> .....                   | 96 |

## **COMPRESIÓN MEDULAR**

### **INTRODUCCIÓN**

El término compresión medular, para algunos autores, agrupa a las lesiones compresivas que afectan tanto a la médula espinal como a las raíces y plexos nerviosos, sin embargo, otros hacen uso de este término para referirse a los casos de afectación del canal medular exclusivamente.

La columna vertebral es la localización más frecuente de las metástasis óseas y la compresión medular es su complicación más grave.

Dentro de los procesos oncológicos, se trata de una de las complicaciones neurológicas más frecuentes, por detrás de las metástasis cerebrales. También es una de las más graves y de las que requieren mayor rapidez en el diagnóstico y tratamiento para tratar de evitar las gravísimas secuelas que deja si no se soluciona tempranamente.

La clave en el devenir de este proceso es el estado neurológico del paciente al detectarse e iniciar el tratamiento y, en concreto, la capacidad para la deambulación.

Basándonos en una revisión de las principales evidencias existentes en la literatura, trataremos en los siguientes apartados de dar respuesta a las preguntas más comunes e importantes sobre esta urgencia oncológica.

### **INCIDENCIA**

Se estima que la compresión medular se produce en aproximadamente un 5% de los pacientes con neoplasias diseminadas pero en autopsias de pacientes oncológicos aparece hasta en un 10%. Hasta un 60% de estos casos se dan en pacientes con neoplasias de mama, pulmón o próstata siendo la incidencia en estos tumores de hasta un 7,4%. Otros tumores con incidencias menores pero también importantes son los carcinomas renal y tiroideo, sarcomas, linfomas, melanoma y mieloma múltiple. Los tumores pediátricos más frecuentes son sarcomas y neuroblastomas. Se espera que estas incidencias vayan aumentando debido al aumento de la supervivencia de los pacientes oncológicos.

Existe una gran variación entre distintas series para determinar el porcentaje de casos en los que esta es la forma de presentación inicial de una neoplasia y las cifras varían entre el 8% y el 47%. La media de tiempo transcurrido desde el diagnóstico de un tumor hasta la compresión medular depende del tipo de tumor. Así, mientras en neoplasias de pulmón es baja y no supera el medio año, en otros tumores tarda más en manifestarse, pudiendo alcanzar 1,7 años en el caso del carcinoma de próstata y hasta 4,6 años en el de mama.

El nivel medular más afectado es el torácico (70%) seguido del lumbar (20%) y el cervical (10%). Entre un 10% y un 38% de los pacientes tienen más de un nivel afecto lo cual habremos de tener en cuenta a la hora del diagnóstico y tratamiento.

## **FISIOPATOLOGÍA**

Recordaremos inicialmente, y para comprender mejor la fisiopatología, que la médula espinal discurre por el interior del canal medular de la columna vertebral. Tiene menor longitud que éste por lo cual sólo alcanza la médula hasta el cuerpo L-2 donde finaliza en el cono medular y la cola de caballo que son las raíces nerviosas que descienden para salir del canal por sus niveles correspondientes. El aporte nutricional de las raíces es en un 50% de origen vascular y en un 50% procedente del líquido cefalorraquídeo. Interesa destacar que la circulación a la que nos referimos es de tipo terminal para entender los mecanismos patogénicos que citaremos a continuación.

Podemos estudiar la fisiopatología de la compresión radiculomedular a dos niveles, macroscópico y microscópico.

### **A. Lesión macroscópica.**

Los mecanismos posibles son:

1. Compresión medular progresiva por invasión del tumor desde el arco posterior, el cuerpo vertebral, o por una masa extraósea que se introduce por el foramen intervertebral no acompañándose de inestabilidad de columna.
2. Compresión medular por inestabilidad secundaria a la deformación vertebral por fallo mecánico. Se trata en general de lesiones del cuerpo vertebral con una destrucción ósea importante y con entrada de material óseo y discal en el canal vertebral.
3. Cifosis vertebral progresiva a nivel torácico que comprime la médula.
4. Lesiones intradurales e intramedulares que son minoritarias.

### **B. Lesión microscópica.**

Puede darse a nivel medular o radicular. Como las dos estructuras neurológicas son diferentes el mecanismo lesional también es diferente:

1. Compresión medular.

Los estudios en animales de experimentación sugieren varios mecanismos para explicar las lesiones medulares.

- a. Estasis venoso y edema: La invasión o la compresión venosa epidural originan un estasis venoso responsable de la aparición de edema en el parénquima medular. Se trata de un edema vasogénico precedido de la producción de prostaglandinas. Esto hace suponer que la Prostaglandina E-2 tienen un papel mediador consistente en aumentar la permeabilidad de la membrana celular.

- b. Liberación de sustancias citotóxicas y edema: La disminución del edema tras la administración de inhibidores de los receptores del glutamato, que no inhiben la síntesis de prostaglandinas, hace pensar que existe un componente citotóxico que contribuye al edema.
- c. Isquemia: La compresión arterial puede producir infarto medular tras un periodo de isquemia breve.

La paraplejia de evolución rápida parece ser debida a lesión arterial con infarto medular. La paraplejia de evolución lenta estaría relacionada con estasis venoso.

## 2. Compresión radicular

La lesión puede ser por mecanismo directo (deformación de las fibras e invasión de la vaina de mielina), pero el mecanismo más frecuente es el indirecto, de origen nutricional.

Los efectos de la compresión son menores cuando ésta es progresiva. La compresión de la cola de caballo da un cuadro de paraplejia flácida sin automatismo medular y su evolución es más lenta dada la mayor resistencia de las raíces con relación a la médula espinal.

## **PRESENTACIÓN CLÍNICA**

En la compresión medular, es la clínica la que nos orienta al diagnóstico y la que nos sugiere realizar las pruebas necesarias para confirmarlo.

Siempre será importante tener en cuenta que nos encontramos ante un paciente oncológico para, en primer lugar, intentar descartar aquellos procesos que de manera más grave pueden condicionar su calidad de vida o incluso su supervivencia y uno de estos, sin duda, es la compresión medular. El intervalo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico definitivo del cuadro es muy variable, entre días y meses, pero se estiman unas 7-8 semanas de media.

Vamos a intentar en este apartado definir con claridad los distintos síntomas y formas de presentación, así como el modo de diferenciarlos de los correspondientes a otros tipos de patología:

- I. El síntoma más temprano y frecuente, presente en al menos un 90-95% de los casos, es el dolor de espalda con o sin irradiación a través de una raíz nerviosa. Se exacerba con los movimientos, las maniobras de val-salva, la extensión de miembros inferiores y la flexión cervical, simulando la patología discal degenerativa, pero puede diferenciarse porque, mientras esta última remite o mejora con el reposo en decúbito, el dolor de la compresión medular típicamente empeora por la noche cuando el paciente se encuentra recostado en la cama y mejora al incorporarse.
- II. En segundo lugar aparece la sintomatología motora representada en la mayor parte de los casos por debilidad de extremidades inferiores. Está

presente en aproximadamente un 75% de los pacientes al diagnóstico. Inicialmente es más marcada en los grupos musculares proximales que en los distales aunque en su desarrollo se igualan. Sin tratamiento desencadenará una dificultad para la deambulación y finalmente una paraplejia. Sin embargo, en algunos casos la paraplejia puede presentarse bruscamente sin haber mostrado debilidad u otra sintomatología previamente.

Existen varias escalas de función motora que nos resultan de gran utilidad no sólo para definir el estado puntual de un paciente sino sobre todo para controlar la evolución a lo largo y al finalizar el tratamiento. Hacemos referencia a dos de ellas en el anexo I.

III. A continuación aparece la sintomatología sensitiva que es mucho menos frecuente como forma de presentación inicial. Sin embargo, cuando se presenta de inicio suele desarrollarse paralelamente a la debilidad. Se manifiesta por parestesias y/o pérdida de sensibilidad en extremidades inferiores. Inicialmente suele ser distal pero, en su desarrollo asciende hasta el nivel de la lesión medular.

IV. Las alteraciones del sistema nervioso autónomo también son relativamente frecuentes aunque nunca son forma exclusiva de presentación. Agrupan una serie de alteraciones entre las que se encuentran la pérdida del control de los esfínteres, bien sea en forma de pérdidas o de retención, y la impotencia.

V. Otras manifestaciones menos comunes son el síndrome de Horner (miosis, ptosis y enoftalmos) en casos de afectación cervical paraespinal y la ataxia por compresión de haces espinotalámicos.

VI. Finalmente, haremos referencia a algunos cuadros específicos para algunos niveles de compresión:

- **Metástasis cervical alta:** Son tan solo un 0,5% de las metástasis óseas espinales y en un 15% de los casos desarrollan compresión medular. Se presentan con dolor muy importante suboccipital y cervical posterior. Pueden llegar a desencadenar tetraplejia por subluxación atlanto-axial.
- **Metástasis torácica:** Su sintomatología es la clásica del cuadro con la característica de que el dolor irradia bilateralmente por la metámera correspondiente al nivel afecto.
- **Metástasis lumbares:** Diferenciaremos a continuación dos cuadros distintos de afectación lumbar.

|                                  | Lesión de cono medular   | Lesión de cauda equina  |
|----------------------------------|--|---|
| <b>Inicio</b>                    | Agudo y bilateral.   | Gradual y unilateral.   |
| <b>Dolor</b>                     | Poco frecuente, bilateral y simétrico en muslos y periné.        | Muy frecuente, severo y radicular afectando a periné, muslo, pierna, etc. |
| <b>Sintomatología Motora</b>     | Simétrica y poco marcada. Puede haber fasciculaciones.           | Asimétrica y marcada. Puede haber atrofia.                                |
| <b>Sintomatología Sensitiva</b>  | Bilateral y simétrica en silla de montar. Disociación sensitiva. | En silla de montar, unilateral y asimétrica.                              |
| <b>Sintomatología Autónoma</b>   | Marcada y de aparición temprana.                                 | Tardía.   |
| <b>Reflejos Osteo-tendinosos</b> | Aquíleo ausente y rotuliano conservado.                          | Aquíleo y rotuliano pueden estar ausentes.                                |

## **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

Una vez establecida la sospecha diagnóstica por la clínica realizaremos un esquema diagnóstico diferencial para valorar cuales serán las pruebas diagnósticas precisas. Aunque se trata de un proceso clínicamente muy característico, puede ser producido por distintos procesos. Haremos referencia a los más comunes en pacientes oncológicos.

## CAUSAS DE DISFUCIÓN DE MÉDULA ESPINAL EN PACIENTES CON CÁNCER

- Compresión Medular
  - Tumor
  - Absceso
  - Hematoma
  - Hernia discal
  - Hemangioma vertebral
- Proceso Intramedular
  - Metástasis
  - Absceso
  - Hematoma
  - Siringomielia
- Mielopatía
  - Post-Radioterapia
  - Post-Quimioterapia intratecal
  - Paraneoplásico
- Metástasis Leptomeníngea
- Aracnoiditis

## DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO

La confirmación del diagnóstico clínico está basada fundamentalmente en las pruebas de imagen. La mínima evidencia radiológica de compresión es la indentación del saco dural a nivel de los hallazgos clínicos.

### Radiografía simple:

La radiografía simple revela alteraciones en un 80-85% de los pacientes adultos con compresión medular.

Estas alteraciones suelen ser:

- Erosión o pérdida de pedículos.
- Lesiones líticas o blásticas.
- Colapso vertebral.
- Masas paraespinales.

Pueden presentarse en múltiples niveles, que no necesariamente indican el nivel de compresión medular.

No obstante, una radiografía simple normal no excluye el diagnóstico de compresión medular ya que, en un 15-25% de los casos no presentará alteraciones.

La radiografía simple es anormal en sólo un tercio de los casos de linfoma o de neoplasias infantiles debido a que la compresión en este tipo de tumores se origina frecuentemente a partir de masas paraespinales que invaden el canal a través de los agujeros de conjunción sin dar lugar a afectación ósea, por lo que no siempre se identifican.

Se ha correlacionado la probabilidad de extensión epidural con la extensión de la lesión vertebral encontrando que, cuando el colapso vertebral es mayor del 50%, el 87% de los pacientes tenían extensión extradural frente al 31% de aquellos con lesión pedicular y tan solo el 7% de aquellos con tumor limitado al cuerpo vertebral sin colapso.

Relacionando clínica y radiología, la incidencia de afectación epidural en pacientes sólo con dolor y con metástasis en la radiografía simple es mayor del 60% mientras que con radiografía simple normal es sólo de un 10%.

La sensibilidad y la especificidad para predecir enfermedad epidural son 91% y 86% respectivamente.

#### **Gammagrafía ósea:**

Es más sensible que la radiografía simple para la detección de metástasis (excepto para el mieloma múltiple) pero menos específica. No es una técnica de imagen que se utilice en situaciones de urgencia en pacientes con sospecha de compresión medular.

#### **Tomografía axial computarizada (TAC):**

La TAC es superior al resto de las técnicas de imagen a la hora de evaluar detalladamente la matriz ósea. Nos da información no sólo de las vértebras, sino también de los espacios paravertebrales. Es más sensible y específica que la radiografía simple y la gammagrafía para caracterizar una lesión como benigna o maligna. Cuando en la TAC se visualiza discontinuidad ósea alrededor del canal espinal, existe una alta probabilidad de crecimiento tumoral epidural.

En aquellos casos en los que tanto la RM como la mielografía estén contraindicadas o no estén disponibles, la TAC con contraste intravenoso puede ayudar a localizar la masa epidural.

Sus desventajas son:

- Imágenes axiales únicamente (pueden obtenerse reconstrucciones en otros planos).
- Notable exposición a radiaciones ionizantes (debe limitarse a unos niveles seleccionados).
- Consumo de tiempo elevado.
- Cansancio del paciente para estudios largos.

### **Mielografía:**

Hasta hace pocos años ha sido considerada la técnica de elección.

Requiere la realización de punción lumbar e inyección de contraste intratecal. En caso de ausencia de paso de contraste más allá del nivel de compresión es necesario realizar una punción cervical o suboccipital para poder ver los bordes superior e inferior de la lesión compresiva. Cuando existen dos o más niveles de compresión puede llegar a ser imposible estudiar el área implicada mediante mielografía.

Supone la realización de una técnica invasiva, se asocia a incomodidad y a complicaciones potenciales por la punción (infección, sangrado y riesgo de deterioro neurológico yatrogénico).

Las lesiones paravertebrales pueden pasar inadvertidas y precisar otros estudios. La combinación de la TAC y la mielografía (mielo-TAC) es una excelente arma diagnóstica tan efectiva como la RM para la detección de masas epidurales y paravertebrales y debe ser utilizada cuando la RM no está disponible o está contraindicada.

A favor de la mielografía hay que tener en consideración la posibilidad que nos ofrece de obtener LCR para su análisis citológico.

### **Resonancia magnética (RM):**

Hoy en día, la RM es la técnica estándar en las situaciones de urgencia con clínica de compresión medular por los siguientes motivos:

- Técnica no invasiva.
- Buena visualización de los discos y las vértebras.
- Identificación de lesiones en la médula ósea antes de producirse la destrucción cortical.
- Posibilidad de evaluar toda la columna vertebral por su gran capacidad multiplanar y amplio campo de visualización.
- Detección de masas paravertebrales.
- Buena evaluación del estado de la médula espinal

El uso de gadolinio intravenoso permite una mejor valoración del espacio epidural y de la presencia de lesiones extramedulares intradurales, intramedulares o leptomeníngicas.

La sensibilidad que alcanza es del 93% y la especificidad del 97%. La exactitud diagnóstica está estimada en un 95%.

Las circunstancias limitantes para el uso de la RM son:

- Falta de disponibilidad de RM.
- Falta de colaboración por parte del paciente.
- Larga duración de los estudios.
- Claustrofobia.

- Efecto electro-magnético de la RM sobre objetos metálicos sensibles a un imán. Está contraindicada en pacientes con marcapasos, algunas válvulas cardíacas metálicas, etc..

Como previamente se ha mencionado, estos pacientes son candidatos a estudio mediante mielografía o mielo-TAC.

### **DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO:**

Será preciso únicamente en aquellos pacientes en los que, por no tener antecedentes de cáncer o por encontrarse libres de enfermedad durante largo tiempo, no tengamos certeza de la etiología neoplásica o incluso del tipo histológico.

En principio, lo más conveniente será obtener este diagnóstico realizando una biopsia por vía quirúrgica que al mismo tiempo nos permita resolver el problema compresivo si este se ha presentado clínicamente. Si no hay clínica neurológica, ni se espera que su presentación sea inminente, otra alternativa es la realización de una biopsia percutánea quirúrgica.

Otras alternativas serían la punción aspiración o biópsica dirigida por TAC pero no existe suficiente soporte en la literatura como para considerarlas técnicas de uso general.

### **FACTORES PRONÓSTICOS:**

El principal factor pronóstico encontrado en nuestra revisión bibliográfica es el estado funcional, sobre todo en referencia a la deambulación del paciente antes de efectuarse el tratamiento. A mejor estado funcional en el momento del diagnóstico, mejor respuesta al tratamiento.

También incide de manera importante sobre el pronóstico la velocidad de instauración de la clínica. Así, los pacientes que se deterioran en las 48 horas previas al tratamiento no responden en absoluto al tratamiento con radioterapia. Un lento desarrollo predice un mejor efecto terapéutico.

La dosis total de radiación, el número de fracciones o el tiempo global del tratamiento no influye en los resultados.

Respecto a la técnica quirúrgica se han realizado estudios con resultados prometedores utilizando técnicas quirúrgicas más agresivas que la habitual laminectomía descompresiva, pero también han presentado una morbilidad y mortalidad importantes por lo cual su indicación habrá de ser mejor establecida con nuevos estudios que nos proporcionen un grado alto de evidencia.

Otro factor que sí ha demostrado influencia pronóstica sobre la supervivencia es el tipo histológico tumoral, resultando favorables el mieloma, linfoma y carcinoma de mama y desfavorables el cáncer de primario no filiado y el carcinoma de pulmón. Sin embargo, este factor parece indirecto e influenciado por la duración del periodo entre el diagnóstico tumoral y la presentación de la compresión.

## **TRATAMIENTO:**

### **Introducción:**

El tratamiento de la compresión medular está basado en la experiencia por la inconsistencia de los estudios controlados.

Se trata de un tratamiento paliativo cuyo objetivo es el control del tumor local para conservar o recuperar la función neurológica, sobre todo la deambulación, y la disminución o resolución del dolor.

La mayoría de los autores están de acuerdo en que el principal factor pronóstico sobre la supervivencia y el estado neurológico posterior es el estado ambulatorio del paciente en el momento del diagnóstico.

La experiencia clínica en cuanto al tratamiento hace que la actitud terapéutica se dirija a diferenciar grupos teniendo en cuenta:

- 1- Presentación clínica.
- 2- Tipo histológico.
- 3- Evolución clínica.
- 4- Estabilidad de la columna.
- 5- Tratamientos previamente efectuados.

No existen estudios que comparan Radioterapia y Cirugía en iguales condiciones.

Desglosaremos a continuación las distintas alternativas terapéuticas y presentaremos unas recomendaciones ajustadas a las evidencias existentes en el momento actual.

### **Tratamiento Esteroides:**

Esta es la primera medida terapéutica y aporta su acción oncolítica, antiinflamatoria y antiedema. Debe iniciarse en cuanto se sospeche compresión medular con posible déficit motor dada la rapidez en la instauración de los síntomas.

La droga de elección es la dexametasona, aunque se han empleado otras. La elección de la dosis necesaria ha causado controversia en los últimos años al haberse comparado en algunos estudios dosis convencionales de 10 mg frente a altas dosis de choque de 100 mg y estas frente a abstención terapéutica. También se han comparado altas dosis diarias fraccionadas de 96 mg frente a dosis menores en torno a 16-24 mg. El estudio que enfrenta diferentes dosis de corticoide ha sido criticado por un inadecuado diseño y, aunque en él no se lograba probar mejoría con el uso de dosis más elevadas, hoy en día se recomienda utilizar altas dosis para los pacientes de alto riesgo con clínica en progresión.

Existen estudios aleatorizados para radioterapia con y sin corticoides siendo más beneficiosa la asociación de radioterapia y corticoides al obtener como resultado un mayor número de pacientes ambulatorios.

El tratamiento esteroideo no parece tener ninguna función en aquellos pacientes que conservan la función neurológica y cuya única clínica sea el dolor.

Después de efectuado el tratamiento, con radioterapia o cirugía, la dexametasona debe ser retirada escalonadamente en cuanto las circunstancias clínicas lo permitan.

De los estudios publicados se puede concluir que:

- 1- No existe ningún estudio aleatorizado que compare dexametasona con otros corticoides. El nivel de recomendación de uso de dexametasona sería C (consensuado con la mayoría de las recomendaciones de expertos).
- 2- Pacientes sin déficit neurológico o sospecha de instauración no precisan tratamiento esteroideo. Nivel de evidencia II-2. Grado de recomendación D.
- 3- Radioterapia acompañada de altas dosis de dexametasona (96 mg) en bolus seguido por 24 mg vía oral durante 3 días y retirada escalonada en 10 días son más efectivas que el mismo esquema de tratamiento pero sin dexametasona. La toxicidad de este esquema es elevada, cerca del 11%. El grado de recomendación de este esquema es A.
- 4- Altas versus moderadas dosis de dexametasona no han sido adecuadamente estudiadas.
- 5- **La mayoría de los autores recomiendan altas dosis de dexametasona cuando existe un rápido deterioro neurológico, moderadas dosis cuando no se produce esta circunstancia y no habrá indicación de administrarse cuando no existen síntomas neurológicos.**

#### **Tratamiento Radioterápico:**

Los efectos de la radioterapia sobre la compresión medular, fueron establecidos desde el año 1966. Se trata de un tratamiento con una eficacia probada y conocida pero también limitada como comprobaremos. Además la tasa de complicaciones es muy baja.

Analizaremos en este apartado algunos datos que nos ayuden a obtener conclusiones para uniformizar los tratamientos de los casos de compresión medular en nuestra área sanitaria.

La respuesta del dolor se alcanza en cerca del 85% de los casos, entendiéndose como mejoría o remisión subjetivas. Esta tasa de respuesta es superior a la obtenida con cirugía.

En pacientes ambulantes antes de administrarse el tratamiento radioterápico, alrededor de un 80% permanecen ambulantes tras el tratamiento. Sin embargo, de los pacientes no ambulantes, tras el tratamiento tan solo entre el 16 y el 47% recuperarán la capacidad para la deambulación según distintas series. Finalmente, para pacientes pléjicos, los resultados publicados oscilan entre el 0 y el 14% de respuestas y esta última cifra viene siempre asociada a tumores de histología favorable.

Analizando la velocidad de instauración de la clínica y su relevancia pronóstica en tratamientos con radioterapia encontramos que cuando la sintomatología ha tenido una instauración progresiva en más de 14 días el 93% de los pacientes mejora su función motora o permanece estable tras el tratamiento. Este porcentaje desciende al 10% cuando el desarrollo de los síntomas se produce en menos de 14 días. Finalmente, cuando el deterioro de la función se produce en 48 horas o menos la tasa de respuesta es del 0%.

La restitución de la función neurológica en pacientes con parálisis completa es muy variable y puede retrasarse algún tiempo después del tratamiento con radioterapia. Se han descrito casos de entre 3 y 18 meses para mejorar su situación clínica. El dolor mejora entre el 3º y 10º días posteriores al tratamiento.

Según el tipo de tumor, la radioterapia produce excelentes resultados en linfomas y mielomas, buenos en tumores de próstata y mama y malos en los de pulmón. Se consideran radiorresistentes tumores tipo sarcoma osteogénico, tumor óseo de células gigantes y algún autor incluye dentro de este grupo el melanoma aunque otros autores consideran que responde si utilizamos dosis suficientes.

Si existe colapso vertebral, especialmente en histologías desfavorables, los resultados de la radioterapia son malos y estará indicada la cirugía.

En cuanto al tratamiento específico con radioterapia no parece que la dosis total ni el fraccionamiento ni el número de fracciones o el tiempo total de administración afecten los resultados.

Habitualmente se utilizan dosis medias de radiación, en torno a los 30 Gy, administradas con un fraccionamiento alto de aproximadamente 3 Gy diarios. Se utiliza un haz de radiación directo posterior incluyendo dentro de la zona a tratar el área afecta con un margen de 1-2 vértebras superior e inferiormente, un margen lateral que asegure una dosis homogénea en el área afecta y, si existen, las masas paraespinales. Según escuelas y circunstancias prescribiremos la dosis deseada o bien a la profundidad donde alcancemos toda la masa tumoral, o bien a la profundidad donde dicha masa produce la compresión sobre la médula espinal.

La radioterapia ha sido comparada con otros tratamientos en algunos estudios:

- En los años 80 se comparó radioterapia sola con laminectomía y radioterapia. El resultado del estudio fue positivo y con menor morbilidad para el grupo tratado sólo con radioterapia. La duración de la respuesta fue similar.
- Actualmente la tendencia es a estudiar tratamientos quirúrgicos más agresivos, dirigidos a eliminar la enfermedad local, y enfrentarlos a las terapias clásicas. Los resultados son esperanzadores pero su morbi-mortalidad es elevada por lo cual, y en ausencia de estudios randomizados y bien diseñados con resultados concluyentes, no podemos aconsejarlo como tratamiento generalizado.
- Se han planteado estudios aleatorizados con dexametasona y radioterapia frente a radioterapia sola con escaso número de pacientes y resultados no concluyentes.

De la revisión de los estudios publicados, que incluyen series no muy numerosas y casi siempre dispares, es difícil extraer conclusiones, sin embargo puede expresarse que:

- 1- La radioterapia no ha sido comparada adecuadamente con la moderna cirugía a través de estudios bien diseñados.
- 2- Los resultados de la radioterapia están en función de los factores pronósticos ya mencionados. Los datos acerca del valor del desarrollo del déficit motor previo a radioterapia y el estado funcional postratamiento han sido validados por diversos grupos de trabajo (RADES).
- 3- La supervivencia es muy corta en las series no seleccionadas y sólo alcanza 3,6 meses. En series seleccionadas para tumores de buen pronóstico para el tratamiento de RT los resultados publicados muestran supervivencias evidentemente superiores.

**4- El tipo de tumor primario tiene influencia en el intervalo entre el diagnóstico primario y la aparición de la compresión medular. Este intervalo tiene una función pronostica sobre la función neurológica previa al diagnóstico. Grado de evidencia II-1**

En conclusión, la radioterapia es el tratamiento de elección de la compresión medular en pacientes con neoplasias radiosensibles exceptuando las situaciones que indicaremos en el apartado de la cirugía como es la falta de diagnóstico etiológico, la inestabilidad de la columna, etc... por su eficacia comparable a otros tratamientos con prácticamente nulas complicaciones.

### **Tratamiento Quirúrgico:**

El tratamiento quirúrgico de la compresión medular aguda ha sido una medida terapéutica controvertida hasta hace poco tiempo. En la actualidad los criterios de cuándo operar y qué tipo de intervención quirúrgica realizar están asentados, aunque carecemos de estudios controlados que confirmen su eficacia de manera definitiva.

Habitualmente, tras la cirugía se procede a la administración de tratamiento radioterápico de la zona lesionada. Es preferible este orden para evitar las complicaciones quirúrgicas secundarias a la radioterapia previa.

En la revisión sistemática de la bibliografía sobre el tratamiento de la compresión medular por metástasis vertebrales realizada por Loblaw en 1998 se establecen las indicaciones para la cirugía, el nivel de evidencia en la bibliografía y el nivel de la recomendación siguiendo los criterios de la Canadian Task Force on the Periodic Health Examination Study de 1979.

| <b>Indicaciones:</b>  | <b>Evidencia</b> | <b>Recomendación</b> |
|---|------------------|----------------------|
| 1. Inestabilidad de columna (Ver anexo II).   | III              | C                    |
| 2. Compresión ósea de la médula espinal.  | III              | C                    |
| 3. Deterioro neurológico durante la radioterapia.   | III              | C                    |
| 4. Compresión en un área medular previamente tratada con radioterapia.                        | III              | C                    |
| 5. Tumores radiorresistentes  | III              | C                    |
| 6. Compresión medular en un paciente sin historia previa de cáncer o con episodio muy lejano. | III              | C                    |

Además de estas indicaciones, habrá que tener en cuenta, obviamente, que el estado general del paciente, supervivencia esperada (al menos 6 meses), edad, etc... no contraindiquen el tratamiento quirúrgico.

### **Procedimientos Quirúrgicos Básicos:**

**Descompresión:** Consiste en la liberación de la médula espinal o de la cola de caballo comprimidas. En la mayoría de los casos la compresión procede del cuerpo vertebral, lo que obliga a descomprimirla por abordaje anterior.

La laminectomía, utilizada como procedimiento casi único hasta hace pocos años, sólo está indicada en compresiones procedentes del arco posterior de la

vértebra. Es una intervención que, aplicada a compresiones anteriores, con frecuencia produce inestabilidad, con un 20% de agravación neurológica por lo que hay que asociarla a fijaciones de la columna con implantes metálicos. La laminectomía, utilizada inapropiadamente con anterioridad, es la causa del des prestigio de la cirugía en el tratamiento de la compresión medular aguda.

La eficacia de la cirugía es mayor en los déficits radiculares (82%) que en los déficits medulares (61%). Sólo un 37,5% de los déficits esfinterianos mejoran tras la cirugía.

**Estabilización:** Busca restablecer la capacidad de la columna para sopor tar la carga y proteger las estructuras nerviosas. Se realiza con implantes metálicos (tornillos y barras o placas) que fijan las vértebras sanas, puenteando la zona de lesión.

Cuando se practica la descompresión medular anterior (extirpación parcial o total de uno o varios cuerpos vertebrales), la instrumentación se acompaña de injertos óseos, cemento o implantes de diseño especial que sustituyen el fragmento extirpado.

Según se utilice un abordaje anterior o posterior el diseño del implante varía, pero no su finalidad.

El criterio que se sigue es descomprimir y estabilizar la columna en un solo tiempo quirúrgico y utilizando un solo abordaje. Sólo en el caso de metástasis en varios niveles es preciso hacer dos intervenciones, una por vía anterior para descomprimir la médula y otra por vía posterior para estabilizar la columna.

### **Resultados:**

Cuando se practica cirugía selectiva, esto es, descomprimiendo por vía anterior si la compresión procede del cuerpo vertebral y por vía posterior si procede del arco posterior, el resultado es la recuperación en 2 de cada 3 pacientes si hablamos en general. La eficacia es tanto mayor cuanto menor es la afectación neurológica. Así, en pacientes que únicamente presentan dolor, encontramos mejoría en el 91% y no presenta ninguno empeoramiento, mientras, de los pacientes que se presentan con plejia y déficit esfinteriano, sólo mejora el 22,5% y empeora un porcentaje similar quedando el resto estables. En las situaciones intermedias se presentan resultados también intermedios.

Presentamos los resultados para sintomatología neurológica de algunos estudios.

| AUTOR      | AÑO            | PACIENTES | % DE PACIENTES AMBULANTES |         |         |
|------------|----------------|-----------|---------------------------|---------|---------|
|            |                |           | ANTES                     | DESPUES | MEJORIA |
| SUNDARESAN | 1985           | 101       | 55                        | 78      | 70      |
| SIEGAL     | 1985           | 78        | 22                        | 69      | 54      |
| ONIMUS     | 1986           | 57        | 60                        | 86      | 65      |
| PERRIN     | 1987           |           |                           |         |         |
|            | Posterolateral | 200       | 37                        | 65      | 44      |
|            | Vía Anterior   | 21        | 38                        | 76      | 62      |
| O'NEIL     | 1988           | 33        | 27                        | 82      | 75      |
| HARRINGTON | 1988           | 77        | 19                        | 73      | 66      |
| GALASKO    | 1991           | 54        | 48                        | 85      | 71      |
| HAMMEMBERG | 1992           | 56        | 64                        | 84      | 76      |

Respecto al dolor, encontramos porcentajes de mejoría en los estudios revisados en torno al 80%. También indicaremos que la morbilidad encontrada varía entre un 10 y un 15% y la mortalidad entre un 7 y un 10%.

### **DOLOR DE ESPALDA EN PACIENTES CON CÁNCER:**

Se diferencian tres grupos según el riesgo de metástasis de columna y de compresión medular:

- **Grupo I (Pacientes con síntomas nuevos o signos progresivos de compromiso neurológico):**

Estos síntomas pueden haber estado presentes durante horas o días. Pueden incluir urgencia o incontinencia urinaria, debilidad, parestesias, alteraciones de la marcha, ausencia de reflejos o envolver niveles bilaterales o múltiples. Este grupo es el de mayor riesgo para desarrollar compresión medular en las siguientes horas o días. Necesitan de tratamiento con dexametasona a altas dosis, radiografía simple y RM. Aunque no tengan una compresión medular han de ser evaluados y tratados urgentemente, mientras conserven una función neurológica relativamente normal.

- **Grupo II (Pacientes con síntomas neurológicos estables):**

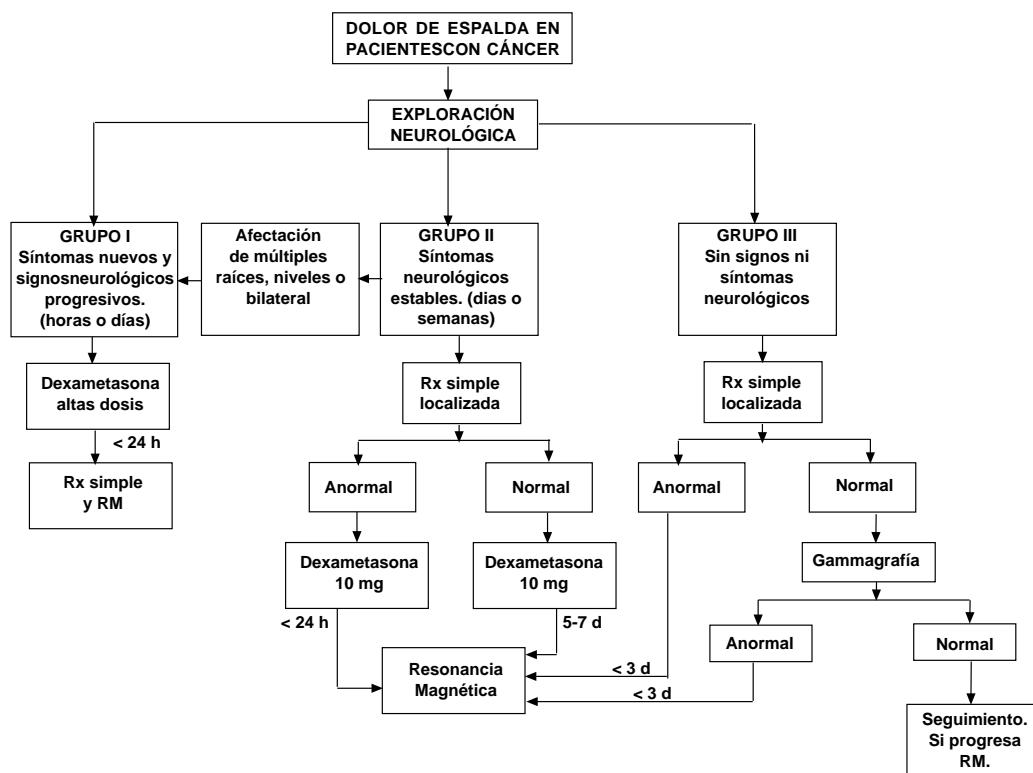
Son pacientes con dolor de espalda y síntomas neurológicos de muchos días o semanas de evolución. Incluye un Babinski aislado, dolor radicular, debilidad, cambios en la distribución de sensibilidad o en los reflejos de una raíz nerviosa. Si afecta a niveles múltiples, bilaterales o múltiples raíces, el paciente pasa a ser del grupo I. La evaluación en estos pacientes comienza con una radiografía simple centrada en el área sospechosa. Aquellos con radiografía positiva para enfermedad metastásica, presentarán compresión medular en un 60- 88%. Deben ser tratados con dexametasona y se ha de realizar una resonancia mag-

nética en menos de 24h o de urgencia. En estos pacientes es suficiente una dosis de 10mg de dexametasona y una resonancia del nivel de sospecha. Si la RM es compatible con metástasis, se ha de considerar el realizar el estudio de toda la columna vertebral. En los pacientes con radiografía simple normal, la compresión medular se produce en un 10-25%. Se ha de implantar el tratamiento con dexametasona y realizar una RM en los 5-7 días siguientes, siempre que los síntomas permanezcan estables.

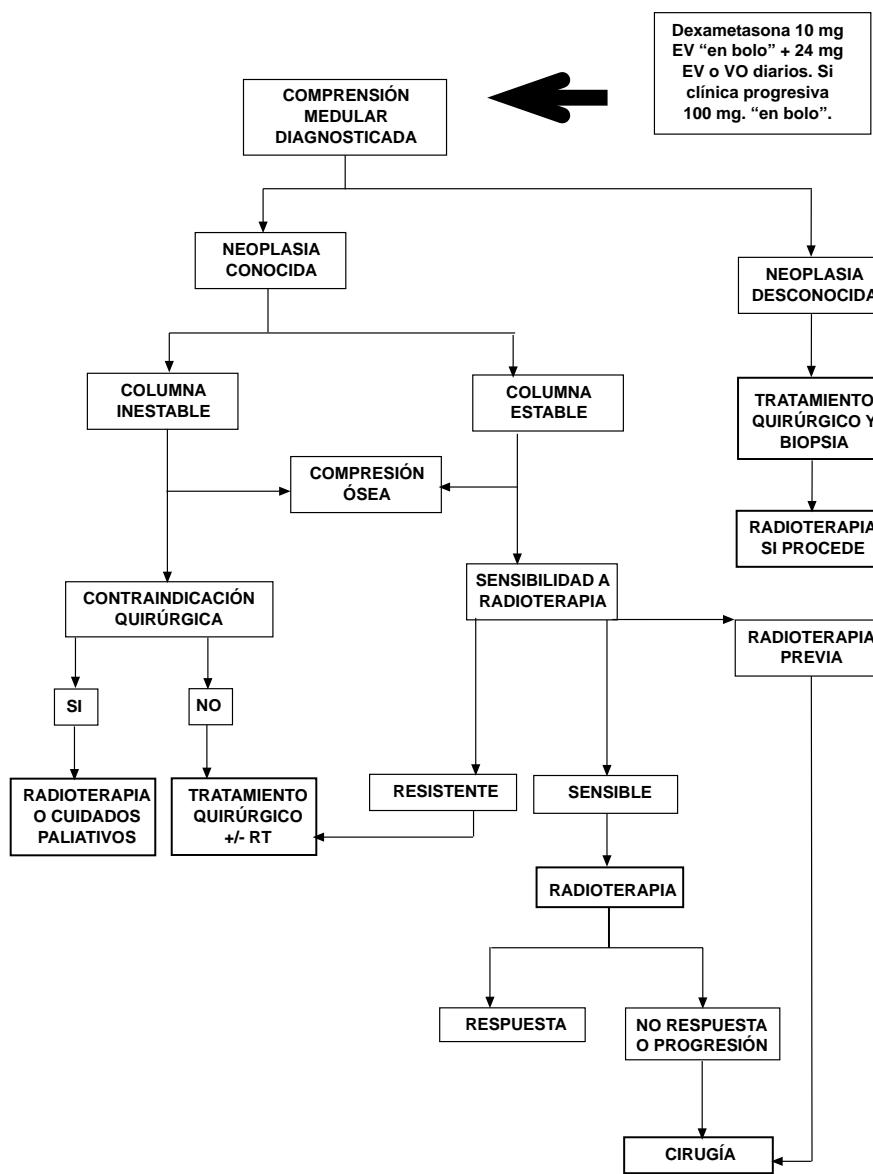
- **Grupo III (Pacientes sin síntomas o signos neurológicos y con dolor):**

Evaluárlas con radiografía simple. Si el estudio es normal, tratarlo de forma conservadora y un seguimiento de 3-5 días. Si la radiografía no es normal, es necesaria una RM en menos de 3 días, pero no urgentemente.

### ESQUEMA DIAGNÓSTICO EN EL PACIENTE CON CÁNCER Y DOLOR DE ESPALDA:



## ALGORITMO TERAPÉUTICO EN LA COMPRESIÓN MEDULAR:



## **RECOMENDACIONES:**

1. Debe sospecharse compresión medular en cualquier paciente oncológico que presente dolor de espalda y no retrasar su estudio y tratamiento.
2. La compresión medular es siempre una urgencia y el paciente debe ser remitido de forma preferente al centro hospitalario de referencia.
3. En caso de clínica neurológica presente habrá que enviar al paciente al servicio de urgencias de inmediato.
4. La prueba diagnóstica de elección es la RM por su elevada sensibilidad, especificidad, sencillez y comodidad.
5. El diagnóstico etiológico sólo será preciso en caso de no haber antecedente de neoplasia o si, por causas como un largo periodo de remisión de la enfermedad, resulta difícil atribuir a esta la complicación actual.
6. La evaluación terapéutica ha de ser multidisciplinar.
7. La primera medida terapéutica será el uso de corticoides como medida de sostén hasta el tratamiento definitivo y mejoría:
  - a. El corticoide utilizado será la dexametasona.
  - b. Se utilizarán altas dosis "en bolo" (100 mg) si existe clínica rápidamente progresiva, dosis bajas (10 mg) si la clínica es estable o progresiva lentamente y no administraremos corticoide si no presenta clínica neurológica.
  - c. Tras esta dosis inicial se mantendrán dosis diarias entre 16 y 32 mg de dexametasona por vía oral o parenteral.
  - d. La retirada del corticoide se realizará paulatinamente, una vez se haya efectuado el tratamiento definitivo y adaptándose a la clínica.
8. La radioterapia es el tratamiento de elección en tumores radiosensibles sin inestabilidad de columna o en aquellos en que esté contraindicado el tratamiento quirúrgico.
9. La cirugía estará indicada en casos de columna inestable, compresión por fragmento óseo, contraindicaciones a radioterapia (radiorresistencia, radioterapia previa, etc.), falta de diagnóstico etiológico o progresión clínica durante la radioterapia.
10. Debemos garantizar la accesibilidad a los tratamientos dentro de las primeras 12 a 24 horas después de la presentación de la clínica si esta es de progresión rápida.

## **ANEXO I: Escalas de función motora.**

Presentaremos dos escalas representativas de las múltiples existentes porque mientras la primera hace referencia de una manera bastante precisa al grado de debilidad de cada grupo muscular, la segunda es más representativa del estado neurológico, fundamentalmente motor, del paciente.

- A. Escala de función motora ASIA:
  - 0. Paraplejia completa.
  - 1. Contracciones musculares palpables o visibles.
  - 2. Movimiento activo sin gravedad.
  - 3. Movimiento activo contra gravedad.
  - 4. Movimiento activo contra resistencia leve.
  - 5. Movimiento activo contra resistencia fuerte.
  - NT. No Testable.
- B. Escala de función de cordón medular de Brice y Mac Kissock:
  - 1. Grado medio: Conserva capacidad de andar.
  - 2. Grado Moderado: Capacidad de mover piernas pero no de caminar.
  - 3. Grado severo: Únicamente conserva pequeña motilidad y sensibilidad residuales.
  - 4. Completa: Sin función motora ni sensitiva y con bajo nivel de función esfinteriana.

#### **ANEXO II: Criterios de inestabilidad de la columna:**

Se estima que entre un 10 y un 30% de los pacientes con compresión medular tienen inestabilidad clínica de columna y resulta de gran importancia identificarlos porque han de ser dirigidos hacia la opción quirúrgica.

Definiremos esta inestabilidad como la pérdida de la capacidad de las estructuras óseas para mantener la relación de la carga fisiológica del cuerpo y su trayecto por cualquier lesión, que provoque cambios estructurales, con la consecuente incapacidad deformativa o dolor.

Los criterios de inestabilidad son los siguientes:

- Destrucción de la columna anterior y media que produzca un colapso mayor del 50% de un cuerpo vertebral en altura.
- Colapso de dos o más cuerpos vertebrales adyacentes.
- Lesión tumoral que envuelve la columna media y posterior produciendo un cizallamiento anterior con deformidad.

#### **ANEXO III: Modelo de recogida de datos.**

Después de desarrollar el tema nos parece de gran importancia la correcta valoración de la situación clínica del paciente tanto antes de realizar cualquier tratamiento como en su evolución posterior. Por ello nos permitimos sugerir un modelo de ficha de recogida de datos que nos permita homogeneizar la información de manera que su uso interdisciplinario se vea facilitado. Los datos clínicos habría que repetirlos al diagnóstico, tratamiento, fin de tratamiento, un mes y al menos tres meses después de éste.

## **HOJA DE RECOGIDA DE DATOS PARA VALORACIÓN DE PACIENTES CON COMPRESIÓN MEDULAR**

### **Datos personales del paciente**

Apellidos:

Nombre:

Nº Historia:

Edad:

Sexo:

### **Datos del Tumor**

Fecha de diagnóstico:

Tipo Histológico:

Localización:

Estadio (TNM):

Tratamientos anteriores:

### **Clínica**

Fecha actual:

Fecha de inicio de clínica:

Sintomatología inicial:

Sintomatología actual:

Grado funcional actual (Escala Brice y Mac Kissock):

Función motora (ASIA 0-5):

|                                     |    |    |
|-------------------------------------|----|----|
| Flexores del codo (C5)              | D: | I: |
| Extensores de la muñeca (C6)        | D: | I: |
| Extensores del codo (C7)            | D: | I: |
| Flexores del 3º dedo de mano (C8)   | D: | I: |
| Abductor del 5º dedo de mano (T1)   | D: | I: |
| Flexores de la cadera (L2)          | D: | I: |
| Extensores de la rodilla (L3)       | D: | I: |
| Flexores dorsales del tobillo (L4)  | D: | I: |
| Extensores del 1º dedo del pie (L5) | D: | I: |
| Flexores plantares del tobillo (S1) | D: | I: |
| TOTAL (D+I)                         |    |    |

Clínica sensitiva:    Sí    No                      Nivel sensitivo:

Clínica SN Autónomo:    Sí    No                      Tipo:

Dolor:    Sí    No                              Escala subjetiva visual de 0 a 10:

Otros síntomas:

## **BIBLIOGRAFÍA:**

1. Fuller BG, Heiss J, Oldfield EH. Spinal Cord Compression. En: De Vita VT. Cancer: Principles and practice of oncology. 5<sup>a</sup> edición.
2. Tummala R. Spinal Cord Compression. En: Djulbegovic B, Sullivan DM. Decision Making in Oncology. Evidence-based management. New York. Churchill Livingstone 1997;431-5.
3. Quinn JA, De Angelis LM. Neurologic emergencies in the cancer patient. En: Lake DE, Hudis C. Oncologic Emergencies. Seminars in Oncology 2000 Jun; 27(3):311-21.
4. Loblaw DA, Lapierre NJ. Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: An evidence-based guideline. J Clin Oncol 1998; 16(4):1613-24.
5. Della-Giustina DA et al. Emergency department evaluation and treatment of back pain. Emergency Medicine Clinics of North America 1999 Nov; 17(4):877-93.
6. The optimal radiologic method for assessing spinal canal compromise and cord compression in patients with cervical spinal cord injury - Part I: an evidence-based analysis of the published literature.
7. American College of Radiology (ACR). "Metástasis óseas". Realizado en 1995. Revisado en 1999.
8. Verger E, Conill C, Vila A, Pomés J, Graus F, Biete A. Contribución de la resonancia magnética en el diagnóstico temprano de las metástasis epidurales. Med Clin 1992; 99:329-31.
9. Rades D et al. Prognostic significance of the time of developing motor deficits before radiation therapy in metastatic spinal cord compression: One year results of a prospective trial. UROBP on line 2000 Dec; 48(5):1403-8.
10. Helweg-Larsen S, Sorensen PS, Kreiner S. Prognostic factors in metastatic spinal cord compression: A prospective study using multivariate analysis of variables influencing survival and gait function in 153 patients. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2000; 46(5):1163-9.
11. Woolf SH, Battista RN, Anderson GM et al. Assessing the clinical effectiveness of preventive maneuvers: Analytic principles and systematic methods in reviewing evidence and developing clinical practice recommendations. J Clin Epi 1990; 43:891-905.
12. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H et al. Initial bolus of conventional versus high-dose dexametomidine in metastatic spinal cord compression. Neurology 1989;39:1255-7.
13. Makris A, Kunkler IH. The Barthel Index in assessing the response to palliative radiotherapy in malignant spinal cord compression: a prospective audit. Clin Oncol (R Coll Radiol) 1995;7(2):82-6.

14. Kovner F, Spigel S. Radiation therapy of metastatic spinal cord compression. Multidisciplinary team diagnosis and treatment. *J Neurooncol* 1999 Mar;42(1):85-92.
15. Findlay GFG. Adverse effects of the management of malignant spinal cord compression. *J Neurol Neurosurg Psych* 1984; 47:761-768.
16. Desforges J. Spinal cord compression from epidural metastases (review article). *The New England Journal of Medicine* 1992 Aug; 27:614-9.
17. Cybulski GR et al. Methods of surgical stabilitation for metastatic disease of the spine. *Neurosurgery* 1989; 25:240-52.
18. Sundaresan N et al. Surgical treatment of spinal cord compression from epidural metastasis. *J Clin Oncol* 1995;13(9):2330-95.

## **DOLOR EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO**

### **INTRODUCCIÓN:**

Según la definición de la asociación internacional para el estudio del dolor, este "es una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con una lesión real o potencial de los tejidos, o que se describe como producida por dicha lesión".

Queremos justificar la presencia de este tema dentro de una guía de urgencias oncológicas dado que, en nuestro medio, aunque nos ha resultado imposible obtener datos estadísticos fiables, la percepción es de que el dolor es el síntoma de los procesos oncológicos que mayor número de consultas a los distintos servicios de urgencias provoca.

Debemos tener claro todos los que tratamos a pacientes oncológicos que, si bien tenemos que intentar sanar cuando nos sea posible, tenemos el deber siempre de aliviar los síntomas morbosos y uno de los más importantes y de los que mayor sensación de enfermedad transmite es el dolor.

El dolor está presente en al menos el 75% de los pacientes con procesos oncológicos avanzados y se manifiesta en algún momento de la enfermedad en el 85% de los procesos oncológicos. Casi en un 80% de los casos la causa fundamental del dolor es el crecimiento tumoral siendo el hueso la localización más frecuente donde ese crecimiento produce este síntoma. Sin embargo, un análisis más profundo sería mucho más complejo, dado que en el 80% de los casos coexisten dos o más causas de dolor.

Es muy importante conocer que contamos con múltiples medidas multidisciplinarias entre los tratamientos oncológicos y los farmacológicos esenciales que nos permitirán controlar incluso el 85-90% de los procesos dolorosos sin precisar tratamientos más agresivos o complejos y, hemos de aceptar que, hoy en día no alcanzamos estas cifras.

En este texto pretendemos que, además de reflejar las ideas básicas y más importantes para el manejo del dolor, avance un paso más y nos ayude a comprender y resolver la urgencia que para el paciente supone su sintomatología dolorosa.

### **SÍNDROMES MÁS FRECUENTES DE DOLOR ONCOLÓGICO:**

Previamente al estudio de los diferentes síndromes conviene recordar que, desde el punto de vista fisiopatológico, se pueden distinguir cuatro tipos de dolor oncológico: somático, visceral, neuropático y simpático.

**Dolor Somático:** Se produce por activación de nociceptores a nivel superficial (piel) o a nivel profundo (músculo esquelético y hueso). Es el tipo de dolor más frecuente en los pacientes con cáncer. Es un dolor bien localizado, constante y descrito como punzante u opresivo. Son ejemplos de este tipo el dolor de las metástasis óseas, el dolor muscular y el dolor postoperatorio.

**Dolor Visceral:** Se produce por activación de nociceptores viscerales. Es un dolor mal localizado, constante y sordo. A menudo referido a zonas alejadas de la lesión, como el dolor de hombro que aparece en la irritación diafragmática de los tumores hepáticos. Muchas veces se acompaña de náuseas y vómitos. Otros ejemplos son los carcinomas pancreáticos y de colon.

**Dolor Neuropático:** Se produce por lesión directa a nivel del sistema nervioso periférico y/o central secundaria a infiltración tumoral, cirugía, quimioterapia o radioterapia. Es un dolor severo, urente y/o paroxístico. Puede acompañarse de déficits sensitivos, motores y autonómicos. Son ejemplos de este tipo de dolor la plexopatía braquial y lumbosacra, la compresión medular y el dolor post-toracotomía.

**Dolor Simpático:** Puede asociarse a cualquiera de los tres tipos de dolor. Es un dolor severo, constante y quemante. Se acompaña de disestesia, alodinia, hiperpatía y cambios sudomotores, vasomotores y tróficos.

El dolor por cáncer a menudo es experimentado como varios tipos diferentes de dolor, siendo lo más frecuente la combinación de los tipos somático y neuropático. Durante el curso de la enfermedad, el dolor va cambiando como resultado de la progresión tumoral o por regresión tras tratamiento. Estos cambios pueden ocurrir rápidamente e ilustran la naturaleza dinámica del dolor oncológico.

El dolor asociado al cáncer puede deberse a múltiples causas, que podemos agrupar de la siguiente manera:

## **SÍNDROMES DOLOROSOS**

### **A. Por efecto directo del tumor**

- Metástasis óseas
  - Síndrome por invasión de la base del cráneo
  - Síndrome vertebral
  - Dolor óseo generalizado
- Infiltración o compresión del tejido nervioso
  - Radiculopatías
  - Polineuropatías
  - Plexopatías
  - Compresión medular espinal
  - Metástasis leptomeníngreas
  - Cefaleas por metástasis cerebrales o tumor primario
- Dolor muscular
- Dolor visceral abdominal

### **B. Asociados al tratamiento antineoplásico**

- Postcirugía
  - Dolor post-toracotomía
  - Dolor post-mastectomía
  - Dolor post-disección cervical radical
  - Dolor post-nefrectomía
  - Muñón y miembro fantasma doloroso
- Relacionado con la quimioterapia
  - Polineuropatía dolorosa
  - Necrosis ósea aséptica
  - Pseudorreumatismo
  - Mucositis dolorosa
- Secundario a radioterapia
  - Agudo: mucostis, proctitis, cistitis, etc.
  - Fibrosis (plexos braquial y lumbosacro)
  - Mielopatía rígida
  - Osteorradionecrosis

### **C. Sin relación con el tumor ni su tratamiento o indirectamente relacionados**

- Neuralgia post-herpética
- Osteoporosis
- Osteopatía hipertrófica
- Poliomiositis paraneoplásica, etc.

## **A. Dolor por efecto directo del tumor:**

### **Dolor por metástasis:**

Es el más frecuente y representa entre un 60% y un 80% de los casos. En la mayoría de los casos se debe a invasión ósea o del tejido nervioso, pero también puede haber dolor por infiltración de tejidos blandos, obstrucción de vísceras huecas u oclusión vascular.

Las metástasis óseas son una de las causas más frecuentes de dolor tumoral y son clínicamente evidentes en un 20 % de los pacientes con cáncer y en un 70% de las autopsias. Los tumores primarios que las producen con más frecuencia son los de próstata, mama, tiroides, pulmón y riñón. La aparición de dolor por estas lesiones se cree que está en relación con la producción de prostaglandinas, sobre todo PG E<sub>2</sub>, lo que está avalado clínicamente por la eficacia del tratamiento con AINES. El diagnóstico se realizará por la clínica (dolor constante, intenso y profundo que aumenta por la noche, con los movimientos o la carga y puede acompañarse de espasmos musculares) y debe confirmarse con pruebas complementarias, siendo la prueba de elección la gammagrafía ósea, que detecta lesiones incluso cuando la destrucción ósea es inferior al 10%. Dicha prueba puede dar falsos negativos en lesiones predominantemente osteoclásticas o tras radioterapia. En otros casos estará indicada la realización de radiografías simples del área afectada, aunque se necesita un 40% de descalcificación antes de que la lesión pueda objetivarse. Otras pruebas más específicas son TAC o RMN.

Según la localización de las metástasis se han descrito varios síndromes, algunos de los cuales plantean problemas de diagnóstico:

- *Síndromes por invasión de la base del cráneo:* Incluyen los síndromes orbital, parasellar, de la fosa craneal media, del clivus, del foramen yugular y del cóndilo occipital. Producen cefaleas de distinta localización (periorbitaria, en vértex, occipital, etc.), neuralgias (del trigémino, del glosofaríngeo) y signos neurológicos por afectación de pares craneales.

- *Síndromes vertebrales:* Su diagnóstico requiere una gran agudeza clínica y debe ser lo más precoz posible ya que en muchas ocasiones el dolor vertebral precede a la compresión de estructuras nerviosas adyacentes y, si se deja evolucionar, puede ocasionar déficit neurológicos severos e irreversibles. El dolor suele ser intenso, de características somáticas o, si existe compromiso nervioso, neuropáticas y, también, localizado, con irradiación metamérica o referido, planteando problemas diagnósticos (metástasis en L1: Dolor referido a articulaciones sacroiliacas o crestas ilíacas; metástasis en C2: Dolor referido a occipucio; metástasis en C7 -T1: Dolor interescapular).

- *Dolor óseo generalizado:* Las metástasis óseas múltiples son la causa más frecuente de dolor óseo generalizado en pacientes oncológicos. Menos frecuentemente ese dolor se debe a invasión de la médula ósea por células malignas tanto en neoplasias hematológicas como en tumores sólidos.

### **Dolor secundario a compresión o infiltración del tejido nervioso:**

Tiene características neuropáticas. Puede manifestarse en forma de mono-neuropatía o radiculopatía, polineuropatía y plexopatía.

En el primer caso se encuentran los dolores producidos por masas paraespinales, lesiones de pared torácica o de costillas (invasión de nervios intercostales) y masas retroperitoneales.

Las polineuropatías dolorosas son raras y suelen asociarse a neoplasias hematológicas. Puede tratarse de un síndrome paraneoplásico que precede, incluso en años, a la aparición de tumor.

Algunas lesiones retroperitoneales infiltran el plexo celiaco y producen un dolor sordo, profundo, localizado en epigastrio o espalda y que responde de manera excelente al bloqueo del plexo celiaco.

La plexopatía braquial neoplásica casi siempre se asocia a tumores pulmonares (síndrome de Pancoast) y también a cáncer de mama y linfomas. Clínicamente se manifiesta por dolor en hombro o en brazo, generalmente irradiado por cara cubital hasta la mano, ya que suele afectar con más frecuencia a la porción inferior del plexo C8 - T1, a diferencia de la plexopatía post-radiotherapy, que suele afectar a la porción superior del plexo C5 - C6.

La plexopatía lumbo-sacra, suele asociarse a tumores de recto, cérvix, sarcomas y linfomas. Se manifiesta por dolor en la espalda o en la pierna ipsilateral.

La invasión o compresión de la médula espinal constituye una emergencia y se requiere una gran destreza para su diagnóstico precoz, ya que el primer síntoma en el 90% de los casos suele ser dolor de espalda, apareciendo los síntomas neurológicos de forma insidiosa.

En las metástasis leptomeníngreas el dolor es un síntoma en menos de la mitad de los pacientes y puede manifestarse por cefaleas, dolor de espalda, dolor segmentario similar a una radiculopatía o dolor no segmentario. En pacientes con cáncer, con dolor y signos neurológicos no explicados por otras causas, debe considerarse la realización de examen del líquido cefalorraquídeo.

La cefalea que acompaña a los tumores intracraneales primarios o metástásicos suele aumentar por las mañanas, con la tos o el esfuerzo y no suele ser muy intensa.

### **Dolor muscular:**

Puede ocasionar calambres, mialgias o síndromes miofasciales. En la zona dolorosa existe hiperpatía, puntos trigger y, si es agudo, puede acompañarse de contractura muscular. Puede ser secundario a la enfermedad subyacente o un síndrome paraneoplásico. Debe tratarse con relajantes musculares, infiltraciones con anestésico de los puntos dolorosos, fisioterapia o estimulación transcutánea (TENS).

**Dolor visceral:**

Por irritación del peritoneo parietal, obstrucción de vísceras huecas, distensión capsular de vísceras sólidas, irritación química o isquemia aguda. Los más característicos son el dolor asociado a cáncer de páncreas y el dolor pélvico. El primero es de localización epigástrica, irradiado a la espalda, se alivia en posición fetal y empeora al tumbarse y suele acompañarse de otros síntomas. Puede responder al bloqueo del plexo celiaco. El dolor pélvico acompaña a neoplasias de colon o ginecológicas, es de características viscerales y a veces neuropáticas por invasión perineal. En tumores rectales, anales o de vulva puede haber, además, masas exofíticas, ulceradas o fistulizadas que ocasionan un dolor intratable con las medidas habituales y que requiere la administración de antibióticos, bloqueos neurolíticos y opiáceos por vía parenteral o espinal.

**B. Síndromes dolorosos asociados al tratamiento antineoplásico:****Dolor postquirúrgico:**

*Síndrome de dolor post-toracotomía:* Este tipo de dolor, puede deberse a recurrencia o progresión tumoral o a lesión de estructuras de la pared torácica (costillas o nervios) durante la toracotomía. Al tratamiento analgésico habitual deben asociarse fármacos adyuvantes y medidas especiales como TENS o bloqueos anestésicos intercostales.

*Síndrome de dolor post-mastectomía:* Aparece en un 5% de mujeres tras mastectomía y se debe a la lesión de la rama cutánea del nervio intercostobraquial, rama del nervio espinal T1-T2. Se manifiesta por un dolor neuropático en cara torácica anterior, axila y brazo que lleva a inmovilizar el miembro afecto y puede desarrollar de forma secundaria un hombro congelado o una distrofia simpático refleja. Su tratamiento debe incluir el uso de antidepresivos tricíclicos, antiepilepticos, TENS, fisioterapia, capsaicina tópica e incluso bloqueos anestésicos del ganglio estrellado o supraescapulares. Se plantea el diagnóstico diferencial con una plexopatía braquial postradioterapia o por recurrencia tumoral axilar. El inicio tras la cirugía, el antecedente de axilectomía previa, la ausencia de linfedema y el no haber recibido radioterapia previa sobre la región axilo -supraclavicular nos orientarán en el diagnóstico.

*Dolor post-disección radical cervical:* Este dolor obliga al diagnóstico diferencial entre recurrencia tumoral, lesión quirúrgica de nervios cutáneos cervicales o de tejidos blandos y/o efectos tardíos de la radioterapia, y puede agravarse por la presencia de infección. Se puede acompañar de dificultad para elevar el hombro por lesión del nervio espinal.

*Síndrome de dolor post-amputación:* Puede manifestarse en forma de muñón doloroso debido a neuroma postraumático o de miembro fantasma doloroso.

**Dolor post-nefrectomía:** Se debe a la lesión de la rama cutánea de la raíz L1 y se manifiesta por disestesias o pesadez en flanco, cara anterior de abdomen e ingle.

**Dolor asociado al tratamiento con quimioterapia:**

Puede manifestarse como una polineuropatía dolorosa. Puede aparecer después del tratamiento con vincristina, cisplatino o taxol. Suele ser mixta y dosis dependiente.

La necrosis aséptica de la cabeza femoral o humeral, la osteopenia y el seudorreumatismo esteroideo (síndrome constitucional, mialgias y artralgias por reducción de dosis de esteroides) son complicaciones asociadas al tratamiento con esteroides.

La mucositis dolorosa aparece de una a dos semanas tras comenzar el tratamiento citostático y es más severa si el paciente ha recibido o recibe radioterapia. Requiere uso de analgésicos potentes, enjuagues con soluciones anestésicas, antibióticos y dieta adecuada.

**Dolor asociado al tratamiento con radioterapia:**

Al cabo de unas sesiones puede aparecer dolor agudo secundario a mucositis oral, proctitis o cistitis entre otras causas.

Un tiempo después de terminado el tratamiento puede presentarse un dolor crónico secundario a fibrosis, por ejemplo del plexo braquial (suele afectar a la parte superior del plexo C5 - C6, y se asocia a linfedema y cambios en la piel), o del plexo lumbosacro en pacientes sometidos a radioterapia pélvica.

La mielopatía rígida y la osteorradionecrosis (cabeza femoral, humeral o mandíbula) son complicaciones raras en la actualidad debido a los avances en este tipo de tratamiento.

**C. Dolor no asociado al tumor ni a su tratamiento o indirectamente asociado:**

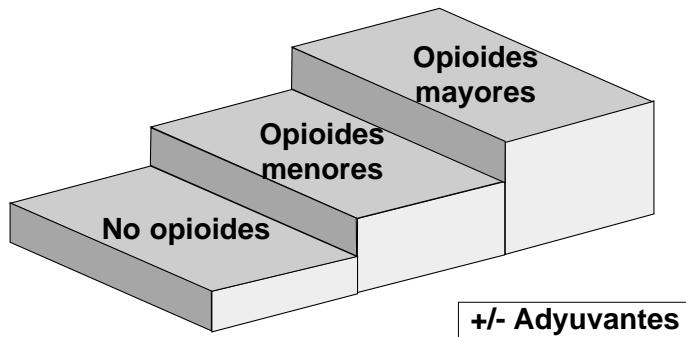
Encontramos síndromes miofasciales, dolor secundario a herpes zoster o neuralgia postherpética, osteoporosis con aplastamientos vertebrales. Algunos síndromes paraneoplásicos pueden manifestarse por dolor como polimiositis o dermatomiositis que cursan con mialgias, artritis reumatoide y polimialgia reumática que ocasionan mialgias y artralgias, o la osteoartropatía hipertrófica que produce dolor óseo.

**PRINCIPIOS BÁSICOS DE LA UTILIZACIÓN DE ANALGÉSICOS EN EL DOLOR ONCOLÓGICO:**

Los principios básicos para la utilización de analgésicos en el dolor oncológico siguen siendo invariables desde la primera formulación de la OMS en 1986, y han sido validados en siguientes documentos de la citada organización (1990 y 1996). Son los siguientes:

1. Utilizar los analgésicos de forma regular y no " a demanda".
2. Deben utilizarse a las dosis correctas, individualizándolas para cada paciente.
3. Deben ser prescritos a intervalos fijos, de acuerdo con la duración de acción.
4. La vía oral se considera de elección. Las vías parenterales no representan ninguna ventaja y se restringen a pacientes que no puedan usar esta vía o en los que no sea posible controlar el dolor de forma eficaz por vía oral.
5. Sigue siendo válida la escalera terapéutica propuesta por la OMS, en la que intervienen 4 grupos de medicamentos: analgésicos no opioides, opioides menores, opioides mayores y adyuvantes.

### Estrategia terapéutica de la OMS



6. Lo que determina el paso de un escalón a otro es la ineficacia del escalón anterior para controlar el dolor cuando se han alcanzado las dosis máximas.
7. La pauta posológica depende de la farmacocinética y farmacodinámica del medicamento elegido (ver tablas I, II y III).

**Tabla 1. Analgésicos del primer escalón**

| Medicamento                     | Dosis               | Dosis max/día* |
|---------------------------------|---------------------|----------------|
| <b>Ac. acetil salicílico</b>    | 500-1000 mg c/4-6 h | 4000 mg        |
| <b>Paracetamol</b>              | 500-1000 mg c/4-6 h | 4000 mg        |
| <b>Naproxeno</b>                | 500 mg c/8-12 h     | 1500 mg        |
| <b>Metamizol<br/>(Dipirona)</b> | 575-2000 mg c/6-8h  | 8000 mg        |
| <b>Diclofenaco</b>              | 50 mg c/8h          | 150 mg         |

\* Algunos autores indican como dosis máxima diaria para ac. acetil salicílico y paracetamol 6000 mg.

**Tabla II. Analgésicos del 2º escalón**

| Medicamento                  | Dosis            | Dosis max/día* |
|------------------------------|------------------|----------------|
| <b>Codeina</b>               | 30-60 mg c/4-6 h | 360 mg         |
| <b>Dihidrocodeina</b>        | 60-180 mg c/12 h | 360 mg         |
| <b>Tramadol gotas*</b>       | 50-100 mg /6-8 h | 400 mg         |
| <b>Codeina + paracetamol</b> | 1-2 comp /4-6h   | 8 comp         |

\* Contiene 200 mg de sacarosa por cada 100 mg de tramadol.

\* Cada pulsación del envase equivale a 5 gts=12,5 mg.

\* Es la presentación de elección para pacientes sondados en este escalón.

**Tabla III. Analgésicos del 3º escalón**

| Medicamento     | Presentaciones  | Dosis                      | Dosis max/día |
|-----------------|---|----------------------------|---------------|
| <b>Morfina</b>  | Liberación inmediata<br>(Comprimidos de 10 y 20 mg.)                          | A partir de 10 mg/4h (a)   | No hay        |
|                 | Liberación sostenida(comp. o caps. de 10, 30, 60, 100 y 200 mg.) (b)          | A partir de 30 mg/12h (c)  | No hay        |
|                 | Liberación controlada en 24h<br>(caps. de 30, 60, 90, 120, 150 y 200 mg.) (b) | A partir de 60 mg/24h      |               |
| <b>Metadona</b> | Comprimidos 5 mg  | A partir de 5 mg/8-12h (d) | No hay        |

- (a) Se puede eliminar la dosis de las 4 h dando doble dosis a las 24 h.  
En pacientes debilitados puede iniciarse con 5 mg/4h.  
(b) No se pueden triturar ni fraccionar.  
(c) En pacientes debilitados o cuando se ha saltado el 2º escalón puede iniciarse con dosis menores (p.e. 10 mg/12h).  
(d) Su interés es limitado. En la práctica queda reducido a pacientes con intolerancia a la morfina o los que requieren rotación de opioides.

8. La utilización simultánea de 2 medicamentos del mismo escalón no reporta ningún beneficio y por lo tanto se debe evitar, con las siguientes excepciones:

- Codeina administrada como rescate en tratamientos con dihidrocodeina de acción sostenida.
- Morfina de liberación inmediata como rescate en tratamientos con parches de fentanilo transdérmico.

Tampoco se recomienda la combinación de fármacos del 2º y 3º escalón. En el 2º y 3º escalón, ocupados por los opioides débiles y

potentes, se recomienda añadir los analgésicos del 1º ( no opioides), ya que actúan por mecanismos distintos.

9. En todos los pacientes, además de la pauta fija, se deben prescribir dosis de rescate, teniendo en cuenta que:
  - Cuando sea posible se utilizará el mismo medicamento en una forma de liberación rápida.
  - La dosis de rescate debe estimarse entre un 10-15% de la dosis diaria pautada y puede repetirse cada hora.
  - La utilización de un número elevado de dosis de rescate en 24 horas (más de 3) indica la necesidad de reevaluar la dosis pautada.
  - En pacientes con dolor incidental (p.ej. relacionado con la movilización), la dosis de rescate se administra previamente y hay que educar al paciente y a su entorno para que se eviten las maniobras o circunstancias que provoquen dolor siempre que sea factible.
10. Siempre que sea posible se evitará la polifarmacia, ya que la incidencia de efectos secundarios aumenta exponencialmente al aumentar el número de medicamentos. Por tanto, es importante retirar temporal o definitivamente los fármacos no esenciales.
11. Al iniciar un tratamiento, se empezará con el escalón 1 ó 2 para dolores leves o moderados y con el escalón 3 para dolores severos.
12. Para iniciar un tratamiento o para titular dosis se preferirá el uso de formas de liberación rápida. Una vez establecida la dosis, se puede administrar la misma dosis en 24 horas en formas de liberación sostenida. En pacientes con dolor severo, mal controlado con técnicas habituales, puede titularse rápidamente la dosis con bombas PCA de administración subcutánea o endovenosa.
13. Aunque la vía de elección para el tratamiento del dolor crónico por cáncer es la vía oral, la utilización de vías alternativas se hace necesaria cuando:
  - No es posible utilizar la vía oral (pacientes con náuseas y vómitos persistentes, disfagia severa, coma, etc.).
  - Se consigue un mal control por vía oral: (demasiados comprimidos por toma, duración de acción muy corta, etc.).

### **VALORACIÓN DEL DOLOR:**

Uno de los principales motivos de que no tratemos el dolor todo lo bien que podríamos es la dificultad para valorar, en su justa medida, este y su respuesta al tratamiento.

Es un gran problema que parte de la subjetividad del dolor, las dificultades para expresarlo y la interpretación que demos a lo que se nos comunica.

El primer paso para resolverlo es dejar de intentar interpretar lo que se nos expresa y medirlo mediante algún método objetivo y fiable.

Para ello, a lo largo del tiempo se han diseñado diferentes métodos de medición. Se han diferenciado los multidimensionales de los unidimensionales:

- **Métodos multidimensionales:** Se presentan como cuestionarios y escalas más o menos complejos que reúnen factores de intensidad del dolor, modo de percibirlo, características, factores agravantes y atenuantes, afectación psicológica, afectación del estado general, interferencia con la actividad habitual, respuesta al tratamiento, etc. Algunos de los más conocidos son el cuestionario de dolor de McGill y la tarjeta de medición del dolor del Memorial Sloan Kettering Cancer Center.
- **Métodos unidimensionales:** Son muy diversos y recogen individualmente los factores más importantes del dolor. Los más comunes valoran localización, componente afectivo del dolor y, sobre todo, intensidad del dolor. Estos últimos son los más usados y entre ellos encontramos escalas verbales, visuales analógicas y numéricas de graduación entre otras. Frente a las escalas de intensidad del dolor se crearon otras de mejoría del dolor al tratamiento en un intento de homogeneizar los resultados y evitar la subjetividad del paciente. Sin embargo, algunos estudios han probado la falta de equivalencia entre la mejoría del dolor y las graduaciones de este antes, durante y después del tratamiento.

Durante los últimos años se le ha dado mucha importancia a la medición del dolor y sus cambios para la evaluación de nuevos fármacos dado que es imprescindible este dato para obtener resultados fiables. Sin embargo, en la práctica clínica diaria estos métodos están poco implantados y se utiliza más el interrogatorio clásico.

Recomendamos una evaluación inicial completa y multidimensional seguida de mediciones frecuentes con cuestionarios o escalas más sencillas y prácticas.

### **MANEJO DE URGENCIA DEL DOLOR EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO:**

Trataremos en este apartado de describir situaciones habituales que presentan los pacientes oncológicos, por aparición o exacerbación del dolor, y de esquematizar el modo de actuación más correcto.

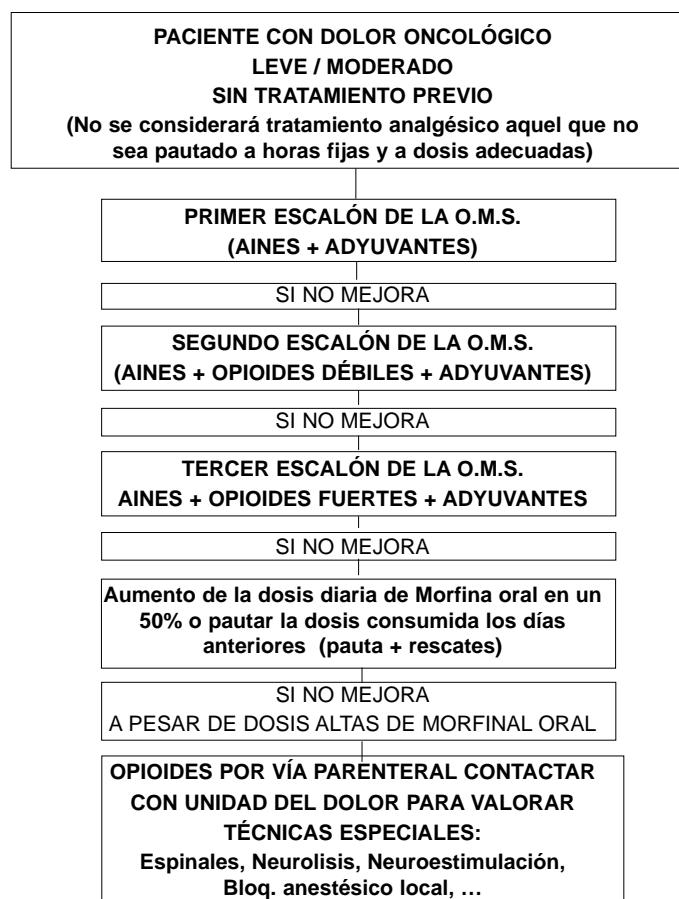
**Paciente oncológico con dolor severo:** Comenzar por tercer escalón de la OMS. Utilizar fórmulas de liberación rápida. Preferiblemente utilizar la vía endovenosa para titular dosis en centro hospitalario.

**Paciente oncológico con dolor e intolerancia oral:** Utilizar la vía parenteral en cada escalón y, una vez alcanzado el tercer escalón, utilizar parches de fentanilo transdérmico en lugar de morfina oral ( $mg/h$  fentanilo  $\times 2 = mg/día$  de morfina oral). Lo ideal sería, al pasar al tercer escalón, instaurar una infusión continua subcutánea o intravenosa de morfina y, una vez calculada la dosis necesaria, convertir a parches de fentanilo.

**Dolor neuropático:** Suele ser severo y difícil de controlar. Se utilizan opioides a pesar de no ser tan eficaces como en el dolor nociceptivo. Son útiles los antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivantes, corticoides, bloqueos simpáticos (sobre todo cuando se asocia a dolor simpático), neuroestimulación (transcutánea e invasiva), cordotomía percutánea, etc.

**Dolor somático y visceral:** Utilizar escalera de la OMS. Los bloqueos neurolíticos pueden ser útiles en determinados casos (bloqueo del plexo celiaco en cáncer de páncreas). La cordotomía percutánea puede estar indicada en el dolor intratable unilateral, somático o visceral, por debajo de la cintura. El dolor por metástasis óseas suele ser un dolor severo que, a menudo precisa iniciar el tratamiento analgésico directamente por el tercer escalón de la OMS. Responde bien a opioides + AINES y se asocia a dolor incidental (con la movilización). Puede beneficiarse de radioterapia, corticoides, difosfonatos en metástasis osteolíticas y cloruro de estroncio<sup>89</sup> en metástasis osteoblásticas.

#### ALGORITMO PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR ONCOLÓGICO



## **ADMINISTRACIÓN DE MÓRFICOS POR VÍA ORAL:**

El abordaje del tratamiento sistémico del dolor en el cáncer sigue una estrategia escalonada de acuerdo con la escalera analgésica de la OMS como ya hemos comentado. La vía de administración del tratamiento idónea será la oral.

Hemos comentado previamente las normas generales para el correcto uso de los medicamentos y el tratamiento adecuado del dolor. Abordaremos en este tema más específicamente el uso de los mórficos orales y sus peculiaridades.

Los mórficos son los analgésicos más potentes con que contamos, pero la política sanitaria, los prejuicios y nuestra persistente omisión impide una prescripción óptima.

Se pueden clasificar por su potencia analgésica en débiles y potentes y por su acción sobre los receptores, que explica sus efectos, en:

**Agonistas:** Codeína, Morfina, Meperidina, Metadona.

**Agonistas parciales:** Buprenorfina.

**Agonistas-antagonistas:** Pentazocina.

**Antagonistas:** Naloxona.

**Mórficos débiles:** Indicados en el dolor moderado. Tienen techo analgésico a partir del cual el aumento de dosis no produce mayor efecto.

**Codeína:** Comprimidos que se deben tomar después de las comidas. Posología adultos: 30-60 mg/4 h. Dosis máxima de 360 mg/día.

**Dihidrocodeína:** Comercializada en comprimidos de liberación retardada de 60 y 90 mg que no se deben masticar. Posología para adultos: 60-180 mg/12 h. Dosis máxima de 360 mg/día.

**Tramadol:** Comercializado en diversas formas galénicas, incluyendo gotas, que facilitan su administración en casos de dificultad para la deglución, y fórmulas de liberación prolongada. Posología: 50 a 100 mg/6-8 horas. Dosis máxima de 400 mg/día.

**Paracetamol + Codeína:** También comercializado en diversas formas. Posología cada 4-6 horas con dosis máxima día de cada componente. También hay en el mercado combinaciones de otros AINES con codeína y su uso es similar.

**Efectos adversos:** Estreñimiento, náuseas, vómitos, cefaleas, vértigo y somnolencia.

**Interacciones:** con anticolinérgicos aumenta el estreñimiento y/o retención urinaria y con depresores del SNC aumentan su acción depresora.

**Mórficos fuertes:** Indicados en el dolor severo. No tienen techo analgésico.

**Morfina oral:**

Formas comerciales de liberación inmediata:

Solución oral preparada en farmacia a concentración 1-2 mg/ml.

Comprimidos de 10 y 20 mg.

Posología adultos: A partir de 10 mg/4 horas.

Formas comerciales de liberación sostenida:

Comprimidos de 5, 10, 30, 60, 100 y 200 mg.

Microgránulos de 10, 30, 60 y 100 mg.

Posología adultos: Habitualmente a partir de 30 mg/12 horas.

Nuevas formas comerciales de liberación controlada:

Cápsulas de 30, 60, 90, 120, 150 y 200 mg.

Posología adultos: Habitualmente a partir de 60 mg/24 horas.

**Metadona:** Comprimidos de 5 mg.

Posología: A partir de 5 mg/8-12 h.

**Buprenorfina:** Comprimidos de 0,2 mg. Vía sublingual.

Posología: 0.2-0.4 mg/8 h.

**Fentanilo transdérmico:** parches de 25, 50 y 100 µgr/h.

Posología: Inicio con 25 mg/h en pacientes deteriorados o sin tratamiento previo. En el resto usar dosis a partir de 50 mg/h, cada 72 horas.

**Efectos adversos:** Estreñimiento, sedación, náuseas, vómitos, mareos, retención urinaria y depresión respiratoria.

**Interacciones:** Con barbitúricos aumenta la depresión sobre el SNC. También con otros psicofármacos. La rifampicina, difenilhidantoína y carbamazepina disminuyen las concentraciones plasmáticas de la metadona.

**Farmacología:**

Los efectos farmacológicos y mecanismo de acción de los mórficos son cualitativamente parecidos, tanto por vía oral como por otras vías, y se producen por la fijación en receptores específicos. Tienen una acción central predominante, pero la forma de administración, su farmacocinética, y las variaciones inter e intra individuales tienen particular relevancia en la práctica clínica.

La morfina se absorbe con facilidad a partir del tubo digestivo, pero el contenido del mismo y su metabolismo de primer paso por parte del hígado determina que sólo una fracción de dosis administrada llega a la circulación general en forma activa, siendo la biodisponibilidad muy variable (desde el 15% al 65%) entre distintos sujetos pero, en cambio, relativamente constante para un mismo individuo.

Además de la farmacocinética, la transformación en dos compuestos al ser metabolizado por el riñón como morfina-3 glucurónido y morfina-6 glucuróni-

do, éste activo, hace que los ajustes de morfina oral siempre tienen que ser individualizados.

#### **Recomendaciones generales para el uso de morfina oral:**

A parte de las indicaciones generales para el correcto uso de los tratamientos analgésicos que hemos explicado en apartados anteriores, valoraremos y evaluaremos metódicamente:

- La situación evolutiva de la enfermedad y su extensión.
- El conocimiento de síndromes dolorosos (aproximadamente el 75% de los dolores son debidos al cáncer por invasión de estructuras óseas, nerviosas, viscerales, etc. y el 25% restante es secundario a tratamientos).
- Las urgencias oncológicas ( Hipercalcemia, síndrome de vena cava superior, compresión medular, taponamiento cardíaco...).
- Prever, en lo posible, las crisis dolorosas.

#### **Forma de inicio:**

El inicio de analgesia oral con morfina está indicado en el dolor moderado y severo por cáncer.

Si previamente el paciente no recibía tratamiento opioide, se comienza con 5 mg cada 4 horas (30 mg/día). Se programan dosis de rescate de 5 mg y se revisará cada 2-3 días.

Si el paciente ha seguido la estrategia del 1º y 2º escalón se empezará con 10 mg cada 4 horas (60 mg/día) y dosis de rescate de 10 mg ajustándose cada 2-3 días.

La necesidad de más de tres dosis de rescate al día obliga a aumentar las dosis entre 33-50%. El aumento sucesivo de dosis nos tiene que hacer pensar que el dolor no es sensible a mórficos o precisa más medicación coadyuvante.

#### **Efectos secundarios:**

Los efectos secundarios de la morfina son conocidos, predecibles y controlables y, tratándolos, rara vez impiden su utilización.

El estreñimiento es el efecto adverso más común. Hay que tratarlo profilácticamente con laxantes. Se recomiendan los de tipo osmótico (lactulosa o lactitol) o senósidos hasta conseguir un tránsito intestinal adecuado.

Los vómitos hay que tratarlos, si se sospecha origen central, con haloperidol (2-5 mg por la noche) o bien metoclopramida, si se sospecha gastroparesia.

La sedación es también común en los primeros días. Se recomienda suprimir fármacos que la favorecen como barbitúricos o tranquilizantes. Si es importante, se probará a reducir las dosis intentando mantener la analgesia.

Cuando la excesiva sedación supone un problema se añade metilfenidato (comprimidos de 10 mg en toma única por la mañana).

La depresión respiratoria, con tratamiento progresivo y crónico, es poco común y, en cualquier caso sólo suele presentarse al iniciar el tratamiento. Si es tolerable, lo apropiado es mantener el tratamiento con vigilancia dado que este efecto suele ceder tras los primeros días pero, si es importante, lo indicado será la sustitución del tratamiento. En caso de urgencia, el efecto se revierte con naloxona.

La tolerancia se presenta habitualmente obligando a aumentar paulatinamente las dosis si que hayan cambiado las circunstancias causantes del dolor. Sin embargo, la adicción no es común en este tipo de tratamientos pese a lo cual, hay que prever un descenso escalonado de las dosis si hay un tratamiento etiológico que haga remitir el dolor o se administra un antagonista.

Otros efectos secundarios a prever y tratar, si se presentan, son:

- Sequedad de boca: Medidas tópicas.
- Sudoración: Puede tratarse con dexametasona si es molesta.
- Prurito: Tratamiento antihistamínico.
- Mioclonias: Se tratan con anticonvulsivos del tipo del clonacepam.
- Efectos secundarios más tardíos pueden ser la disforia y el delirio que se tratan con neurolépticos.

#### **Control de tratamiento:**

Una vez ajustada la dosis diaria, se puede cambiar fórmulas de liberación sostenida o parches transdérmicos que harán más cómodo el tratamiento distanciando las tomas. Las fórmulas de liberación sostenida también precisan de programar dosis de rescate con fórmulas de liberación inmediata, que nos sirven también para el seguimiento y ajuste de las dosis diaria.

Si se presenta dolor incidental, se pauta la dosis de rescate previamente al factor desencadenante.

En algunos casos las fórmulas de liberación sostenida no cubren las 12 horas previstas y se indica una frecuencia de administración cada 8 horas.

#### **Rotación de opioides:**

Nos referimos con esta denominación al intercambio entre opioides para mejorar el equilibrio entre la analgesia y los efectos secundarios. Puede haber situaciones de especial sensibilidad por sospecha de rápido desarrollo de tolerancia que puedan indicar el cambio de opioide.

El más habitual es el cambio entre metadona y morfina y hay que llevar un control para estabilizar las dosis.

### **ADMINISTRACIÓN PARENTERAL DE MÓRFICOS:**

La vía de elección para el tratamiento del dolor oncológico es la oral por su funcionalidad y comodidad, pero en ocasiones se hace necesaria la utilización de vías alternativas por diversos motivos como son:

- Respuesta parcial del dolor con la administración oral.
- Incapacidad para la ingesta (vómitos, disfagia, etc.).
- Estados confusionales.
- Situación agónica.
- Pacientes con crisis de dolor que requieren dosis adicionales por vía parenteral por su rapidez en producir el efecto analgésico.

Las vías alternativas más comúnmente usadas son:

- **Transdérmica:** Útil para fármacos lipofílicos como el fentanilo. Se trata de una cómoda alternativa al tratamiento oral, no sólo en situaciones de incapacidad para la vía oral, sino también como tratamiento crónico por su fácil aplicación, efectividad y reducidos efectos secundarios. Su defecto es la escasez de principios activos presentes en esta forma de administración. También debe tenerse en cuenta que no es una vía de rápida absorción ni acción.
- **Rectal:** Es otra alternativa para tratamiento del dolor no agudo, dado que su velocidad de absorción no supera a la de la vía oral. No es conveniente abusar de ella dado que no puede ser considerada como una forma de administración agradable para el paciente.
- **Parenteral:** Es la alternativa más habitual en situaciones agudas en las que se precisa rapidez de acción del fármaco, cuando el paciente está ingresado y es portador de una vía o cuando los fármacos que precisa el paciente no están presentes en otras formas y no son sustituibles. Diferenciaremos tres modalidades con sus peculiaridades.
  - **Intramuscular:** No se recomienda porque es dolorosa. Se utiliza ocasionalmente cuando se pretende una acción muy sostenida en el tiempo y no se puede usar la vía oral. Es más común con algunos adyuvantes que con analgésicos propiamente dichos. Contraindicada en pacientes con coagulopatías.
  - **Subcutánea:** El efecto analgésico comienza a los 10-15 minutos de su administración y dura 3-4 horas. Esto hace esta vía útil en tratamientos a largo plazo frente a la vía endovenosa que requiere mayor frecuencia de administración.
  - **Intravenosa:** El efecto comienza en 5 minutos y dura 2-3 horas. Su mayor utilidad es para las urgencias dolorosas.

#### **Vía subcutánea:**

Presenta igual eficacia que la vía endovenosa con escasos efectos secundarios.

Es de elección cuando es necesaria una vía parenteral excepto si se precisa una rapidez de acción superior.

La relación de potencia entre la vía oral y la subcutánea es 2:1, por lo que al pasar un tratamiento oral a la vía subcutánea habrá que reducir un 50% la dosis diaria.

Si el inicio del tratamiento con morfina se realiza por esta vía la dosis de inicio sería 5-10 mg/4 horas.

**Métodos de administración subcutánea:**

- Punción intermitente cada 4 horas: Incómoda por los repetidos pinchazos pero muy útil en situaciones agudas y subagudas.
- Acceso permanente:
  - Bolos cada 4 horas.
  - Perfusionación continua: La perfusión continua de opioides por vía subcutánea, mediante la utilización de una bomba permite conseguir niveles más estables de analgesia. Las bombas actuales permiten, además, la autoadministración de dosis de rescate. Presenta menor número de efectos secundarios porque conlleva una dosis diaria menor. Por ello y por la autonomía que ofrecen al paciente se les considera el 4º escalón de la escala analgésica

La vía subcutánea permite, además, la administración de diversos fármacos entre analgésicos, adyuvantes y otras medicaciones útiles en este tipo de pacientes (Ver tabla).

**Indicaciones de la vía subcutánea en el paciente oncológico:**

| INDICADOS   | CON RESERVAS                  | CONTRAINDICADOS                                       |
|---|-------------------------------|---|
| MORFINA<br>METOCLOPRAMIDA<br>HALOPERIDOL<br>HIOSCINA<br>MIDAZOLAM<br>TRAMADOL<br>RANITIDINA<br>KETAMINA | DEXAMETASONA<br>LEVOPROMAZINA | DIAZEPAM<br>METAMIZOL<br>DICLOFENACO<br>CLORPROMAZINA |

### **Vía endovenosa:**

Con igual eficacia que la vía subcutánea, la vía endovenosa presenta mayor riesgo de efectos secundarios, mayor dificultad de acceso y mayor incomodidad para el paciente. Se utiliza generalmente en pacientes portadores de un acceso venoso periférico o central que se precisa para sueroterapia o por otros motivos. También, como ya hemos comentado, cuando se precisa alcanzar el efecto deseado en un tiempo muy corto, inferior al que se consigue con las otras vías de acceso.

Se prefiere esta vía sobre la subcutánea en pacientes con:

- Edemas.
- Mala perfusión periférica.
- Trastornos circulatorios.
- Intolerancia local al acceso subcutáneo.
- En pacientes con coagulopatía no está contraindicada la administración subcutánea en perfusión continua muy lenta.

### **Métodos de administración endovenosa:**

Por esta vía la potencia relativa con la vía oral se estima en 1:3, es decir, por vía endovenosa se debe administrar 1/3 de la dosis total diaria oral, en bolos cada 4 horas o en perfusión continua.

### **TRATAMIENTO COADYUVANTE:**

Nos referiremos en este apartado a los fármacos que se administran conjuntamente con los analgésicos, por sus efectos sobre el control del dolor, en pacientes con cáncer:

1. Antidepresivos.
2. Anticonvulsivantes.
3. Anestésicos locales y capsaicina.
4. Benzodiacepinas y neurolépticos.
5. Bifosfonatos.
6. Corticoides.

### **Antidepresivos:**

Los antidepresivos tricíclicos se utilizan como coadyuvantes analgésicos en el dolor neuropático que se presenta en forma de disestesias. Esta actividad analgésica debe separarse de su efecto antidepresivo o sedativo.

Aunque la elección de las drogas es empírica, el más usado es la amitriptilina a dosis de 25 mg administrándose el tratamiento por la noche. Puede ir aumentándose hasta 150 mg/día. Sus efectos secundarios más importantes son la sedación, hipotensión, taquicardia o retención urinaria. Un control electrocardiográfico descartará contraindicaciones por bloqueo cardíaco.

### **Anticonvulsivantes:**

Son conocidos por su actividad analgésica en dolor de origen neuropático, principalmente con características lancinantes. Se pueden añadir a los antidepresivos tricíclicos. Los más utilizados son:

- La carbamacepina, comenzando con 200 mg por la noche e incrementando las dosis cada 2 ó 3 días.
- El clonacepam, comenzando con 0.25 mg. Tiene también efectos sedantes y ansiolíticos.
- El valproato sódico, comenzando con dosis bajas ya que como efecto secundario puede producir náuseas o dolores epigástricos.
- La gabapentina es una medicación que ha resultado efectiva en estudios realizados, doble ciego, para neuralgia post-herpética. Se comienza con dosis de 300 mg que se van incrementando hasta 800 mg/6h. Es bien tolerado. Los efectos secundarios son somnolencia y ataxia y debe ajustarse a la función renal.

### **Anestésicos locales:**

En dolor mucocutáneo puede usarse la anestesia tópica (gel de lidocaina o xilocaina). Tienen especial relieve en el dolor por mucositis oral para permitir la toma de alimentación oral e incluso la higiene bucal.

La capsaicina local es activa en el dolor neuropático cutáneo (crema al 0,25%).

### **Benzodiacepinas y neurolépticos:**

Es frecuente la necesidad del uso de ansiolíticos para el control del dolor. Las benzodiacepinas se utilizan, además, en espasmos musculares y también en sedación.

Entre los neurolépticos, los más usados son las fenotiacinas.

### **Bifosfonatos y calcitonina:**

Los bifosfonatos son utilizados en el dolor óseo además de en el manejo de la hipercalcemia, siendo el pamidronato por vía endovenosa el más efectivo actualmente. Diversos autores atribuyen a los bifosfonatos un efecto analgésico directo al margen del secundario a la remineralización ósea.

### **Corticosteroides:**

El efecto coanalgésico de los corticosteroides está comprobado en situaciones de compresión neural, hipertensión intracraneal, infiltración de tejidos blandos o distensión de vísceras, es decir cuando el dolor es por efecto masa o por edema vasogénico.

Reducen la inflamación por inhibición de prostaglandinas y también parece que puede influir en bloqueos axonales al disminuir la concentración de neuroquininas.

La dexametasona es el corticoide más utilizado a dosis entre 4-8 mg diarios excepto en situaciones concretas, como la compresión medular, en que se utilizan dosis más altas.

La metilprednisolona se utiliza habitualmente a dosis entre 8 y 40 mg.

La prednisona se utiliza habitualmente a dosis entre 10 y 50 mg.

### **TÉCNICAS Y VÍAS ESPECIALES:**

El tratamiento con fármacos por vías habituales, especialmente la oral, sigue siendo la primera opción para el alivio del dolor oncológico. No obstante, existen otras técnicas útiles para el tratamiento del dolor oncológico, así como vías especiales de administración de fármacos, a las que podemos recurrir si fracasan las medidas habituales.

Entre las técnicas no farmacológicas, citaremos las siguientes: Masaje, movilización pasiva, ejercicio moderado, aplicación de calor o frío, inmovilización en caso de dolor incidental provocado por determinados movimientos o cambios posturales, neuroestimulación eléctrica transcutánea (TENS), acupuntura (casos muy seleccionados) y técnicas de relajación. No incluimos el apoyo psicológico especializado, que es abordado en otro apartado de ésta guía.

Estas técnicas deben ser aplicadas únicamente por personal experto, pero la mayoría de ellas no precisan de ingreso hospitalario para su aplicación.

Existen, por el contrario, otras técnicas y vías especiales de administración de fármacos que exigen un entorno hospitalario y especialistas médicos especialmente entrenados. Resumimos a continuación sus variantes y sus indicaciones con el único objeto de dar a conocer todas las posibilidades que pueden ofrecerse al paciente afecto de dolor oncológico no controlable con las técnicas y las vías habituales.

Estas técnicas y vías especiales son: Bloqueos nerviosos; Neurolisis (química, quirúrgica o con radiofrecuencia); Corpectomía percutánea; Neuroestimulación cerebral profunda; Administración de opiáceos (u otros fármacos) por vía intradural, por vía epidural, o por vía intraventricular e intracisternal; Hipofisectomía química.

Todas ellas no solamente requieren personal médico debidamente entrenado y especializado, sino además personal de enfermería especialmente capacitado para aplicar los cuidados de enfermería que exige el seguimiento de los pacientes a los que se ha aplicado alguna de estas técnicas.

Las técnicas neuroablativas o la administración de fármacos por vía medular o intraventricular, no deben ser aplicadas en los siguientes casos:

- 1) Pacientes no motivados, pacientes no colaboradores, o aquellos cuyas funciones cognitivas no resultan suficientes para comprender los riesgos y beneficios de éstas técnicas.

- 2) Cuando no se disponga de una infraestructura y recursos adecuados durante las 24 horas del día.

Respecto a la elección entre la **vía epidural** o la **vía intradural** para la administración de fármacos por vía medular, ésta vendrá determinada en parte por la supervivencia estimada del paciente. En caso de una expectativa de vida mayor de 3 a 6 meses es preferible la vía intradural porque los catéteres epidurales pueden llegar a obstruirse con el tiempo y, además, porque si se desarrolla tolerancia, al precisarse dosis progresivamente mayores, por vía epidural será más probable la aparición de efectos secundarios.

Deberá realizarse siempre un bloqueo de prueba antes de insertar el catéter para documentar la eficacia terapéutica del procedimiento.

Las **técnicas neuroablativas** podrán aplicarse:

- 1) Cuando la administración de fármacos por vía sistémica no haya proporcionado alivio del dolor.
- 2) Cuando hayan fracasado las vías epidural o intradural.
- 3) En caso de afectación somática selectiva (p. ej. metástasis costales) o afectación visceral (p. ej. cáncer de páncreas).

Debe realizarse siempre un bloqueo anestésico pronóstico previamente a la realización de las técnicas neuroablativas, pero debe hacerse en un mismo acto para garantizar que las fibras nerviosas destruidas van a ser exactamente las que hayamos bloqueado con el anestésico.

#### **Radioterapia:**

En la evaluación y enfoque terapéutico del dolor en pacientes con cáncer, atendiendo al hecho de que el crecimiento tumoral es una de las principales causas, habrá que tener en consideración en primer lugar las posibilidades de las terapias oncológicas. No creemos que este sea el soporte adecuado para extendernos con los diversos tratamientos oncológicos dado que, en general, estos tratamientos se realizarán sólo si tienen indicación dentro de su proceso y, además, nunca podrán ser considerados tratamientos de urgencia.

Síharemos referencia a la radioterapia por ser, de los tratamientos oncológicos, el que tiene mayor papel en el control del dolor como tal, sin influir necesariamente en el desarrollo de la enfermedad, y por su relativamente rápido efecto.

La radioterapia está indicada:

- Siempre que se encuentre relación causal entre el proceso neoplásico y el dolor.
- En tumores, al menos, moderadamente radiosensibles.

- Cuando el estado general del paciente no lo contraindique por una evolución rápida e incontrolable o incomodidad para los desplazamientos o la realización del propio tratamiento.

Atendiendo al tipo de procesos, la primera indicación de la radioterapia la encontramos en las metástasis óseas que, como ya conocemos, son el primer proceso generador de dolor en los pacientes neoplásicos. Incluso el dolor óseo neuropático responde bien a la radioterapia. También está indicada en el dolor pélvico por neoplasia de recto localmente avanzada e infiltrante. En otras situaciones, como afectación visceral, tumores de la esfera O.R.L. y otras, la indicación es menos clara y se adaptará a las circunstancias particulares de paciente y tumor.

Algunas de las ventajas de la radioterapia son sus escasos efectos secundarios y contraindicaciones y también es de gran importancia su efecto sobre las lisis óseas para evitar la fractura.

Respecto a la realización del tratamiento, únicamente indicaremos que se realiza sobre la zona afecta con amplio margen, variable según lo delicado de la localización, y que, frente a esquemas previos de duraciones hasta de varias semanas, actualmente se tiende a esquemas cortos de en torno a 1-1,5 semanas con dosis diarias mayores entre 3 y 4 Gy. Esto se debe a que los estudios más recientes han demostrado igualdad de resultados y duración con estos esquemas menos incómodos. También algunos estudios aleatorizados recientes han mostrado similares efectos con tratamientos de una sola fracción de 6-8 Gy, pero no está tan clara la duración del efecto aunque presentan como ventaja la posibilidad de reirradiar la misma zona con dosis en torno a 4 Gy con muy buenos efectos.

Con radioterapia se alcanzan respuestas del dolor hasta en un 80-90% de los casos y son completas hasta en el 35%. La duración es muy variable pero algunos estudios muestran que se mantiene la respuesta hasta la resolución completa del cuadro o el fallecimiento en un 65-75% de los pacientes. La demora en la respuesta se estima entre 3 y 10 días después de la realización del tratamiento, por tanto, será preciso asociar tratamiento farmacológico.

En resumen, la radioterapia es un tratamiento oncológico altamente efectivo en la resolución del dolor debido a crecimiento o infiltración tumoral y ha de ser tenido siempre en consideración dado que reduce el uso de fármacos y sus efectos secundarios son mínimos.

### **ABORDAJE PSICOLÓGICO DEL DOLOR:**

"El dolor no es sólo el ejemplo más evidente y movilizador de la unidad psicosomática del hombre, sino también de la inedudable relación social y del compromiso situacional con la estructura médico-asistencial" (Schavelzon, 1988).

En numerosas ocasiones, al médico se le requieren soluciones para necesidades que van más allá de lo físico.

Cuando un enfermo oncológico se queja de dolor o cuando su familia nos lo comunica, están haciéndonos referencia al *sufrimiento*. Esta palabra amplía nuestra comprensión más allá de los referentes puramente orgánicos del dolor, y abre la posibilidad de un tratamiento global enfocado desde diferentes disciplinas clínicas. Analizaremos en este apartado los principios de la Psicología de la Salud en el ámbito del cáncer.

En la práctica cotidiana del profesional sanitario aparecen dificultades ante la toma de conciencia de que la experiencia del enfermar no es igual para todos los individuos, ni existen fórmulas universales para abordar los problemas. Se trata, más bien, de una experiencia cuyo significado es construido por el propio individuo y por el grupo al que pertenece. El contenido que enfermo y familia otorgan a la enfermedad es el resultante del juego de tres influencias (Kleimann, 1988): la alteración fisiológica, la experiencia subjetiva de quien enferma y la enfermedad como expresión de condiciones sociales. Todo esto se refleja en la narración que hacen respecto al proceso de enfermedad. Es entonces cuando surge la pregunta ¿Cómo podemos dar respuestas a necesidades tan diversas?

#### **Modelo de Intervención en Crisis:**

La teoría de la crisis dentro de una estructura general de sistema queda resumida de la siguiente manera (Slaikeu, 1988):

*"Antes de un suceso de crisis, el individuo (persona-sistema), se encuentra estable, seguro, funcionando adecuadamente como un miembro de un sistema familiar/social que está alojado en un ambiente comunitario, que es parte de una amplia cultura social. El suceso precipitante (enfermedad física ó lesión) choca sobre la persona, familia, comunidad o sistema cultural. Este interactúa con la personalidad del individuo, un proceso medido en términos de cinco subsistemas CASIC (Conductual, Afectivo, Somático, Interpersonal y Cognoscitivo). La reacción del sujeto en cambio afecta a los otros suprasistemas (familia, comunidad, etc.). En el sentido más inmediato, el cónyuge, hijos y amigos cercanos se involucran íntimamente en la crisis. Sólo como probable, sin embargo, vecinos, compañeros de trabajo, y la comunidad completa se afectan. A los pocos días siguientes al transtorno de crisis, las oportunidades para la primera ayuda psicológica de la familia y comunidad existen. En las semanas subsecuentes, las etapas se dirigirán a restablecer el enfrentamiento y por último resolver la crisis...finalmente ocurrirá el equilibrio ya sea para la salud o enfermedad. La resolución de todas las crisis individuales tendrá un efecto considerable sobre la salud total de la familia, amigos, comunidad y sociedad en general."*

La enfermedad física y las lesiones son sucesos que desafían la habilidad del individuo y de la familia para enfrentarlos y adaptarse. La enfermedad

oncológica se trata de una situación de crisis circunstancial. Este suceso interactúa simultáneamente con los recursos personales del individuo y con las estrategias de afrontamiento del propio sistema familiar.

La intervención en crisis está definida como "Un proceso de ayuda dirigida a auxiliar a una persona para soportar un suceso traumático de modo que la probabilidad de debilitar los efectos (estigmas emocionales, daño físico, etc.) se aminore y la probabilidad de crecimiento (nuevas habilidades, perspectivas, etc.) se incremente".

Hay dos tipos de Intervención en Crisis: de primer orden ó Primera Ayuda Psicológica, y de segundo orden ó Terapia en Crisis. En el ámbito sanitario, resulta necesario realizar intervenciones en crisis de primer orden, es decir, facilitar la primera ayuda psicológica.

Ya que como característica de toda crisis se presenta la calidad de urgencia, el bienestar físico y psicológico se ven amenazados, requieren de acción inmediata y el profesional de la salud resulta ser el más accesible para valorar necesidades, establecer prioridades de intervención y realizar las derivaciones que considere más oportunas.

Los objetivos de toda Intervención en Crisis de primer orden están dirigidos a:

1. Informar.
2. Orientar.
3. Dar soporte emocional.

La Primera Ayuda Psicológica en ámbitos sanitarios debe contar con los siguientes componentes:

- Hacer contacto psicológico.
- Examinar las dimensiones del problema.
- Explorar posibles soluciones.
- Ayudar a tomar una acción concreta.
- Seguimiento para comprobar el progreso.

Desde esta perspectiva teórica, se alienta al profesional a reconducir su atención centrada en la enfermedad y sus consecuencias hacia un contexto más amplio de las experiencias generales de vida.

#### **Claves para el adecuado control del dolor del paciente con cáncer:**

1. ESCUCHE y ENTIENDA EL SIGNIFICADO DEL DOLOR.
  - Sólo la persona que tiene dolor sabe lo que es ése dolor.
  - No presuponga lo que le sucede al otro. ¡Pregúntele!
2. EXPLORE POSIBLES OBSTÁCULOS O CREENCIAS IRRACIONALES.
  - Dolor equivale a cáncer diseminado.
  - Temor a la adicción a los mórficos.

- "Nadie quiere oír hablar de mi dolor".
- "Reservaré las medicinas hasta que el dolor sea intenso".

**3. SEA SENCILLO Y CLARO SI DEBE PROPORCIONAR INFORMACIÓN.**

- Se necesita tiempo para controlar el dolor.
- Efectos secundarios de los medicamentos para el dolor.

**4. PROPONER UN PLAN PARA EL CONTROL DEL DOLOR.**

- Compruebe que le han comprendido.
- Favorezca la adhesión terapéutica (comprometa al paciente en la solución de su problema).

**5. REALICE ANOTACIONES DE LOS NIVELES DEL DOLOR PERCIBIDOS POR EL PACIENTE.**

**6. AJUSTE EL PLAN ACORDE A LAS NECESIDADES CAMBIANTES.**

- Prevenir aparición del dolor.
- Anticipar posibles cambios en las prescripciones para el dolor.

## BIBLIOGRAFÍA:

1. Dinwoodie WR, LaPerriere JA, Rodriguez C, Brune M. Pain Management. En: Djulbegovic B, Sullivan DM. Decision making in oncology: evidence based management. New York: Churchill Livingstone Inc., 1997; 385-98.
2. Palmeiro R. Aspectos generales del dolor: Revisión del problema. En: Díaz-Rubio E, Casado A. Dolor en el paciente canceroso. Madrid: ELA, 1996; 9-30.
3. Bonica JJ, Ventafrida V, Twycross R. Cancer pain. The management of pain (2th ed.). Philadelphia : Ed. Lea & Febirger, 1990.
4. Patt RB. Classification of cancer pain and cancer pain syndroms. Cancer pain, Philadelphia: Ed. J B Lippincott, 1993.
5. Portenoy R K. Cancer pain. Epidemiology and Syndroms. Cancer, 1989; 63: 2298 - 307.
6. World Health Organization: Cancer pain relief. Geneva, 1986.
7. World Health Organization: Cancer pain relief and palliative care. Geneva, 1990.
8. World Health Organization: Cancer pain relief: With a guide to opioid availability. Geneva, 1996.
9. Farrar JT. What is clinically meaningful: Outcome measures in pain clinical trials. Clin J Pain. 2000; 16 (2 suppl): S106-12.
10. Angst MS, Brose WG, Dyck JB. Anesthesiology. 1999 Jul; 91 (1): 34-41.
11. Aliaga L. Protocolos de la Unidad del Dolor del Hospital Universitario de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona, 1995.
12. Jacox A. Et al. New clinical practice guidelines for the management of pain in patients with cancer. N. Eng. J. Med. 1994; 330: 61-75.
13. Henry McQuay. Opioids in pain management. Lancet 1999; 353: 2229-32.
14. Jané F. Farmacología de los opioides orales. En: Aliaga L. Actualizaciones en el tratamiento del dolor. Opioides orales. 1993. Ed MCR S.A. Barcelona.
15. Hanks G W. et col. Morfina en el dolor canceroso: formas de administración. Revisión. BMJ 1996; 312: 823-826.
16. Practice guidelines for cancer pain management. Anesthesiology 1996. May;(5): 1243-57.
17. Fortnightly Review. Morphine in cancer pain: modes of administration. BMJ. 312(7034): 823-826, March 30, 1996.
18. Levy, Michael H. Drug Therapy: Pharmacologic Treatment of Cancer Pain. New England Journal of Medicine. 335(15):1124-1132, October 10, 1996.

19. Practice guidelines for cancer pain management. *Anesthesiology*, 1996. 84(5); 1243–57.
20. Verger E, Conill C. Indicaciones de la radioterapia paliativa. En: Biete Solá A. *Radioterapia en el tratamiento del cáncer*. Barcelona: Doyma 1990; 135-42.
21. Roos DE. Continuing reluctance to use single fractions of radiotherapy for metastatic bone pain:an Australian and New Zealand practice survey and literature review. *Radiother Oncol*. 1999 Aug; 52 (2): 123-7.

## **FIEBRE Y NEUTROPENIA**

### **INTRODUCCIÓN:**

Dentro de los procesos oncológicos, las infecciones son las complicaciones más importantes, por su frecuencia y gravedad. Esta última es debida a la disminución de las defensas producida por la propia enfermedad de base y los tratamientos que se utilizan y que pueden dañar tanto las barreras físicas como la respuesta inmunológica a distintos niveles.

Entre los procesos en los que disminuyen los recursos naturales del organismo para enfrentarse a la infección, vamos a destacar la neutropenia por su alta frecuencia de presentación y la gravedad del proceso cuando se complica con una infección, si no se trata adecuadamente y con rapidez.

### **DEFINICIÓN:**

Se denomina **neutropenia** al recuento absoluto de neutrófilos inferior a  $1000/\text{mm}^3$ , siendo leve hasta  $500/\text{mm}^3$ , moderada hasta  $100/\text{mm}^3$  y severa por debajo de esta cifra. Los pacientes con neutropenia severa son los que presentan un mayor índice de infecciones y en estos casos el riesgo de bacteriemia es elevado, alcanzando hasta un 30%. En general se consideran de riesgo aquellos paciente con menos de  $500$  neutrófilos/ $\text{mm}^3$ , o por debajo de  $1000$  neutrófilos/ $\text{mm}^3$  si se espera que esta cifra pueda continuar descendiendo.

Se define la **fiebre** como una elevación de la temperatura corporal que debe superar, para algunos autores, los  $38\text{ }^{\circ}\text{C}$  en tres tomas distintas o  $38,5\text{ }^{\circ}\text{C}$  en una sola toma pero, en la práctica, por encima de los  $38\text{ }^{\circ}\text{C}$  se inicien los estudios y tratamientos que procedan según protocolo.

En caso de presentarse síntomas o signos de infección sin fiebre se actuará de igual manera, determinando el número de neutrófilos. En caso de estar disminuidos se seguirán protocolos similares.

Otros factores que influyen en la gravedad del proceso son la velocidad de instauración de la neutropenia y su duración

Atendiendo a estas y otras características, Talcott desarrolló una clasificación que dividía a los pacientes con fiebre y neutropenia en cuatro grupos según los factores de riesgo de desarrollar una infección grave:

- **Grupo 1:** Pacientes con tumores hematológicos o que, por el tipo de quimioterapia que van a recibir, vayan a precisar trasplante de médula ósea o de células progenitoras hematopoyéticas. También pertenecen a este grupo los pacientes que aún se encuentran ingresados cuando desarrollan el proceso febril. La mortalidad en este grupo es alta alcanzando cifras cercanas al 15%.

- **Grupo 2:** Pacientes con riesgo alto de complicaciones debido a la patología de base del paciente o a aquella concurrente con el proceso infeccioso y la neutropenia, como la deshidratación, hipercalcemia, hipotensión, hemorragia incontrolada, insuficiencia respiratoria y cardiaca, otras alteraciones metabólicas, etc. La mortalidad en este grupo alcanza cifras entre el 10 y el 12%.
- **Grupo 3:** Pacientes sin los factores de riesgo descritos pero cuyo proceso tumoral se encuentra en progresión sin control terapéutico.
- **Grupo 4:** Pacientes que, al no cumplir ninguna de las condiciones de inclusión de los otros grupos, han sido considerados de bajo riesgo y con baja mortalidad. Representan aproximadamente el 40% de los pacientes con fiebre y neutropenia.

Se han descrito otras clasificaciones que han tratado de describir mejor el grupo de bajo riesgo pero, probablemente, esta sigue siendo la de mayor aceptación. Sin embargo, como veremos al desarrollar el tema, éste, es un problema importante y de máxima actualidad a la hora de determinar aquellos grupos de pacientes que podrían ser candidatos a recibir tratamiento de forma ambulatoria tanto por vía endovenosa como oral.

## **ETIOLOGÍA:**

Las causas de la neutropenia pueden ser diversas, abarcando desde las causas hematológicas como síndromes mielodisplásicos y leucemias agudas, hasta las debidas a tratamientos entre los cuales los más frecuentes son los oncológicos, como la quimioterapia y/o la radioterapia con campos extensos que abarquen una porción importante de la médula ósea. La causa más común, hoy en día, es el uso de tratamientos quimioterápicos mieloablativos.

A continuación nos referiremos a los agentes causantes del proceso infeccioso.

Destacaremos inicialmente que sólo en un 30-60% de los casos de fiebre y neutropenia se consigue objetivar la existencia de un proceso infeccioso. De entre estos, el porcentaje de casos en los que se aísla o identifica el germe causante es aún menor y no supera el 40%.

También resulta de interés especificar que los datos que manejamos actualmente proceden de estudios y revisiones internacionales que hemos importado a nuestro medio.

Si revisamos las etiologías predominantes en estos procesos encontraremos que en el pasado predominaban los gérmenes gramnegativos y, entre ellos se consideraba especialmente grave la *Pseudomonas aeruginosa* por la elevada mortalidad que provoca sobretodo si no se instaura tratamiento de forma precoz.

Con el paso del tiempo la tendencia se ha invertido inclinándose hacia los gérmenes grampositivos en algo más de un 50% de los casos identificados. En la actualidad el 85% de las infecciones en pacientes neutropénicos son producidas por 8 gérmenes: 3 cocos grampositivos (*Streptococcus sp alfa-hemolítico* (*S. viridans*), *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*), 3 bacilos gramnegativos (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *P. aeruginosa*) y 2 hongos (*Cándida sp.* y *Aspergillus sp.*).

Aunque no se tiene certeza absoluta de las causas que han producido este cambio en el espectro microbiológico, se han esgrimido las siguientes:

- Uso de catéteres intravenosos que facilitan la entrada de la flora cutánea, en la que predominan los grampositivos.
- Profilaxis antibiótica con quinolonas y otros agentes dirigidos especialmente a la flora gramnegativa.
- Mucositis secundarias a los tratamientos oncológicos que facilitan el acceso de gérmenes de la flora bucal como el *S. viridans*.
- Uso de antibióticos de amplio espectro pero predominantemente contra gramnegativos en las terapias empíricas de la fiebre y neutropenia.

En principio, la mortalidad debida a gérmenes grampositivos en las primeras horas y días del proceso infeccioso es sensiblemente inferior a la secundaria a gérmenes gramnegativos y esto ha hecho que se replanteen los esquemas terapéuticos iniciales. Esto no está resultando tan sencillo debido a la existencia aún de gramnegativos potencialmente mortales y a la aparición, aunque en pequeño porcentaje, de enterococos resistentes a aminoglucósidos y vancomicina, cepas de *S. viridans* causantes de distress respiratorio y otros gérmenes con multirresistencias como *S. epidermidis* y *S. aureus* resistentes a meticilina y otros que complican el diseño de una terapia empírica.

Otros gérmenes como los anaerobios son menos frecuentes y, casi exclusivos de procesos infecciosos ano-rectales, genitales y de la cavidad oral. Las infecciones fúngicas sólo están presentes en el 1% de los hemocultivos iniciales pero alcanzan hasta el 30% en hemocultivos realizados entre 4 y 7 días después.

### **DIAGNÓSTICO:**

Siempre debe tenerse en cuenta que se trata de una urgencia médica y se remitirá al paciente a un centro terciario. Lo más habitual es que se produzca en pacientes en curso de tratamiento quimioterápico y que estos ya estén advertidos y puedan acudir rápidamente al centro donde reciben el tratamiento. En cualquier caso, siempre hemos de descartarlo en aquel paciente oncológico con fiebre que se encuentre en riesgo por el tratamiento recibido y el tiempo transcurrido desde su aplicación (máximo riesgo entre 7 y 21 días).

Las actuaciones y pruebas que se deben realizar de urgencia van dirigidas a establecer la existencia y el grado de neutropenia, descartar los focos infecciosos más habituales, aislar el agente causal de la infección y determinar el estado general inicial del paciente. Para ello recomendamos las siguientes líneas de actuación:

1. Historia clínica y anamnesis dirigida a identificar el foco infeccioso.
2. Exploración completa descartando cualquier complicación del proceso (toma de constantes, etc.) y buscando identificar el foco infeccioso:
  - Piel y mucosas (bucal, anal, etc.).
  - Boca y dientes.
  - Senos paranasales.
  - Faringe, laringe y oídos.
  - Ojos (explorar fondo de ojo).
  - Exploración neurológica y en particular de signos de irritación meníngea.
  - Auscultación cardiaca (soplos nuevos por posible endocarditis).
  - Auscultación respiratoria.
  - Exploración abdominal.
  - El tacto rectal es muy controvertido puesto que algunos autores lo consideran contraindicado en casos de neutropenia mientras que otros lo consideran de gran utilidad para identificar abscesos minimizando riesgos si se efectúa con gran cuidado.
  - Exploración de vías de acceso para catéteres, punciones diagnósticas, etc.
3. Hemograma, recuento y fórmula leucocitaria para determinar el grado de neutropenia si existiese.
4. Bioquímica básica para evaluar algunas funciones básicas como la renal y la hepática en un primer momento y, además, iniciar la monitorización necesaria tanto por el proceso en sí como por los efectos secundarios de los tratamientos.
5. Siempre será conveniente contar con una radiografía inicial con el fin de buscar un foco neumónico, aunque puede no identificarse por la falta de respuesta inflamatoria, y de tener una referencia inicial para las siguientes evaluaciones durante el proceso.
6. Toma de muestras para cultivo:
  - Dos hemocultivos para bacterias y hongos. Si el paciente porta un catéter venoso central se tomará una muestra de cada luz y otra de una vía periférica.

- Urocultivo.
  - Cultivo de heces, si presenta diarrea, para bacterias, virus y protozoos así como determinación de toxina de *Clostridium difficile*.
  - Muestras de esputo si el paciente presenta clínica de infección respiratoria y expectora o se puede provocar.
  - Frotis para cultivo de fosas nasales, orofaringe o recto sólo si existen lesiones o clínica sugestiva de infección a dichos niveles.
  - Cultivo de líquido cefalorraquídeo únicamente se realizará si se sospecha clínicamente una infección del SNC aunque habremos de tener en cuenta que los signos de irritación meníngea pueden estar ausentes. De cualquier manera, hay que tener en cuenta que la neutropenia no aumenta el riesgo de infección meníngea.
  - La toma de muestras de otras localizaciones (derrame pleural, etc.) estará sujeta al criterio médico según sintomatología.
7. Otras pruebas como TAC, RM, ecografía, etc. No están indicadas inicialmente salvo que la clínica nos indique la necesidad de realizarlas. También pueden ser precisas tras varios días de tratamiento con persistencia de la fiebre y sin identificar el foco de la infección.

### **TRATAMIENTO:**

La extrema gravedad y la alta mortalidad en pacientes neutropénicos que presentan clínica infecciosa, en forma de fiebre o de sintomatología del foco infeccioso, hacen que debamos iniciar el tratamiento lo antes posible sin poder esperar a conocer los resultados de los cultivos y, por tanto, sin conocer el agente causante. Esto hace que debamos utilizar una terapia de amplio espectro que cubra los gérmenes más comunes, en este tipo de pacientes, en nuestro medio y, fundamentalmente, aquellos cuyas consecuencias a corto plazo sean más graves.

Diferenciaremos tres líneas terapéuticas que en ningún caso se excluyen entre sí sino que se complementan:

- A. Tratamiento de soporte, en el que se incluye los cuidados generales, hidratación, tratamiento del dolor, fiebre y otros síntomas morbosos, mantenimiento de funciones vitales (oxigenación, soporte hemodinámico, etc.).
- B. Tratamiento de la neutropenia con el uso profiláctico o terapéutico de factores estimulantes de colonias hematopoyéticas.

C. Tratamiento antimicrobiano incluyendo profilaxis, tratamiento empírico y tratamiento específico.

El tratamiento de la neutropenia febril está en constante evolución por la variación que se produce con la aparición de nuevos gérmenes preponderantes y nuevos antibióticos.

Antes de comentar las líneas terapéuticas que nos parecen más probadas y racionales para nuestro medio, vamos a comentar una serie de temas que son los que centran hoy en día las investigaciones y de cuyo desarrollo proceden las novedades que se han incorporado a este tratamiento y surgirán nuevas líneas en el futuro. Desarrollaremos temas como la profilaxis antibiótica, el uso empírico de la vancomicina, la terapia empírica con un solo antibiótico, las posibilidades para realizar el tratamiento de forma ambulatoria, los antifúngicos y el uso de factores estimulantes de colonias. Esperamos con este repaso aclarar un poco estas controversias de manera que nos permitan diseñar una guía actualizada y con visión de futuro.

**Profilaxis antibiótica:**

El tema de la profilaxis antibiótica es y ha sido controvertido desde sus inicios. La falta de acuerdo y de resultados concluyentes en estudios bien diseñados han hecho que las actitudes respecto a este tratamiento sean muy variables entre distintos centros.

El origen de esta modalidad terapéutica data de algo más de treinta años cuando, conociéndose que las bacterias gramnegativas aerobias eran las que más frecuentemente y con consecuencias más graves afectaban a los pacientes neutropénicos, se iniciaron estudios dirigidos a la erradicación de esta flora a nivel intestinal haciendo uso de cócteles de antibióticos y antisépticos específicos, no absorbibles y muy variados. Los resultados fueron muy diversos y difíciles de interpretar en conjunto por la gran variedad de agentes utilizados y la falta de grupos suficientemente amplios para obtener potencia estadística.

Más adelante el cotrimoxazol revolucionó este tratamiento al detectarse en niños con leucemia que lo utilizaban como profilaxis del *Pneumocystis carinii* que también disminuían las infecciones por otros gérmenes en los períodos de neutropenia. Sin embargo, debido a su menor toxicidad y mejor espectro de acción, han sido las quinolonas, sobre todo ciprofloxacino, los antibióticos más estudiados y por tanto los que más establecidos están desde mediados de los años 80.

A pesar de todo, como en casos anteriores, el problema ha seguido siendo la falta de estudios uniformes, bien diseñados y amplios que corroborasen lo que parecía intuirse a través de la observación. En un principio, los estudios con los que se contaba sugerían que el uso de profilaxis antibacteriana con quinolonas disminuía el índice de infecciones por bacilos gramnegativos pero

resultaba mucho más controvertido su efecto tanto sobre el número de episodios febres, los ingresos y su duración y, mucho más, sobre la mortalidad. Además, con el paso del tiempo, lo que se ha ido observando ha sido un desplazamiento de la flora infectante habitual hacia los cocos grampositivos con casos de multirresistencias y, en concreto, por su gravedad, la aparición de infecciones por *S. viridans*.

En 1996 se publicó un meta-análisis que recogía los resultados de 19 estudios randomizados diferentes extraídos de una revisión bibliográfica. Entre estos estudios, algunos comparaban quinolonas frente a otros regímenes y otros frente a la combinación de quinolonas con algún antibiótico anti-grampositivos. En sus resultados no se encontraba ninguna mejoría en morbilidad ni mortalidad. Este estudio fué muy criticado por omitir 11 estudios randomizados y por combinar estudios muy heterogéneos de los que resultaba complicado extraer conclusiones sobre el uso de quinolonas frente a su abstención.

En 1999 se publicó un nuevo meta-análisis que recogía 18 estudios randomizados que incluían 1.408 pacientes en conjunto. De ellos en 9 se enfrentaban quinolonas a placebo y en otros 9 a cotrimoxazol; Once incluían neoplasias hematológicas y 7 tumores sólidos. En 4 se utilizaban esquemas quimioterápicos intensivos con trasplante de médula ósea como soporte. También uno de los estudios incluía solamente población pediátrica.

En los resultados se observaba, en el grupo de las quinolonas, disminución de las infecciones por gramnegativos, las bacteriemias por gramnegativos, los cultivos positivos, las infecciones totales y el número de episodios febres. Sin embargo no variaban las bacteriemias por grampositivos, las infecciones fúngicas, las infecciones clínicamente probadas, ni tampoco la mortalidad. En conclusión, de este estudio se deduce una disminución en la morbilidad pero no en la mortalidad. Respecto a los factores económicos falta una valoración seria aunque este estudio sugiera que al disminuir el número de infecciones disminuirían los gastos de ingresos puesto que habría que compararlo con los gastos de una profilaxis universal. También cabe criticar a este estudio en la falta de homogeneidad dado que no parece oportuno mezclar pacientes hematológicas con neutropenias profundas y prolongadas que llegan a precisar en algunos casos trasplante de médula ósea con otros que reciben esquemas de quimioterapia menos mielotóxicos.

Otros estudios han tratado de identificar algún esquema que resuelva el problema del aumento de infecciones por grampositivos añadiendo un antibiótico del tipo de las penicilinas, rifampicina o quinolonas. En ningún caso se han obtenido resultados adecuados y, en cambio, sí se ha encontrado un aumento de la toxicidad respecto al uso exclusivo de quinolonas.

Por otro lado, se han realizado estudios con fluconazol como profilaxis anti-fúngica pero de sus resultados no se desprende ningún beneficio.

En conclusión, no podemos recomendar el uso de profilaxis antibiótica de forma generalizada. Sí creemos que en casos seleccionados, en los que se esperen neutropenias profundas ( $< 100/\text{mm}^3$ ) o prolongadas, bien por el tipo de tratamiento o por los antecedentes del paciente, puede indicarse profilaxis, siempre a criterio del médico encargado del tratamiento. También recomendamos su uso en pacientes que presenten cuadros severos de mucositis o ente-ritis.

### **Tratamiento antibiótico empírico (monoterapia frente a terapia combinada):**

El tratamiento antibiótico empírico de los pacientes con fiebre y neutropenia está justificado por la amenaza vital que supone la infección y las grandes ventajas que aporta el tratamiento si se inicia rápidamente. La mortalidad en estos casos, en ausencia de tratamiento, alcanza hasta el 80% si la bacteremia es debida a *P. aeruginosa*.

En 1990 la Infectious Diseases Society of America (IDSA) publicó una guía para el tratamiento empírico de la neutropenia febril. Se consideraba tratamiento de elección la combinación de un aminoglucósido (como la amikacina), con una carboxi o ureidopenicilina con actividad antipseudomonas (como la azlocilina o piperacilina), o con una cefalosporina de tercera generación antipseudomonas (como la ceftazidima). Las ventajas de esta combinación son la disminución de resistencias durante el tratamiento y la sinergia de ambos antibióticos contra la mayoría de gramnegativos, fundamentalmente *P. aeruginosa*. Como desventajas están los posibles efectos secundarios de los aminoglucósidos (nefro y ototoxicidad, hipokaliemia) y la falta de cobertura contra algunos cocos grampositivos como *S. alfa-hemolítico*, *Corynebacterium sp.*, *S. coagulasa negativo*, *S. meticilín resistente* y otros estafilococos.

La monoterapia ha sido siempre una tendencia por razones económicas y de toxicidad. Así, en los 80, se realizó un estudio randomizado que demostraba que un solo fármaco, la ceftazidima, podía sustituir la combinación estándar de aminoglucósido y penicilina antipseudomonas, aunque existía un mayor riesgo de seleccionar tanto cepas resistentes como grampositivos necesitando modificar el tratamiento, para conseguir la curación debido a su limitada actividad frente a grampositivos. Otros antibióticos como el imipenem demostraron una actividad igual o superior que la terapia combinada aunque con una toxicidad elevada (superior al 30%, sobre todo náuseas, vómitos y diarrea).

En los últimos tiempos han ocurrido acontecimientos que han obligado a replantearse el tratamiento de la neutropenia febril. La neutropenia es más frecuente y profunda debido a los tratamientos intensificados con trasplante de médula ósea y al incremento de la agresividad de la quimioterapia en general. Por otro lado, el espectro bacteriano de las infecciones y los patrones de sensibilidad microbiana se han modificado debido a la profilaxis y tratamiento de

gramnegativos, a las mucositis secundarias a infecciones virales o yatrogénicas y al uso cada vez más frecuente y prolongado de la vía venosa.

A finales de los años 70 y principios de los 80 la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) llevó a cabo estudios que indicaban la preponderancia de infecciones por gramnegativos en el paciente neutropénico con cáncer. Desde mediados de los 80 hasta la actualidad, sin embargo, se ha detectado una disminución de estas infecciones y un aumento de aquellas producidas por grampositivos, fundamentalmente por estreptococos (el grupo *viridans* se ha relacionado con el síndrome del distress respiratorio del adulto con una mortalidad por bacteriemia cercana al 25%) y estafilococo.

Entre los gramnegativos se asiste a un aumento de gérmenes multirresistentes como *Citrobacter*, *Acinetobacter* y *Enterobacter*.

Este proceso ha provocado una disminución de la eficacia del tratamiento clásico combinado pasando las tasas de curación de un 70% a un 25% según la EORTC. Esto parece debido a la deficiente actividad de la ceftazidima frente a grampositivos y a la producción de beta-lactamasas tanto por gramnegativos como por grampositivos, fundamentalmente por *S. viridans* o *S. alfa-hemolítico*.

La introducción de betalactámicos de mayor actividad frente a cocos grampositivos y estables frente a las beta-lactamasas de los bacilos gramnegativos (cefalosporinas de cuarta generación como la cefepima o de la clase carbapenem como el meropenem) parece, por tanto, estar más de acuerdo con el espectro bacteriano actual.

Dos líneas de investigación tratan de racionalizar el tratamiento antibiótico empírico en el paciente neutropénico febril en la actualidad: ensayos clínicos recientes que intentan valorar la idoneidad de la monoterapia comparando los nuevos antibióticos con los anteriormente usados en monoterapia (ceftazidima e imipenem) y con la terapia combinada clásica (ceftazidima y amikacina), y los modelos de evaluación del riesgo en el paciente con neutropenia febril.

En cuanto a los estudios con monoterapia, a finales de los 80 se introdujeron antibióticos betalactámicos de amplio espectro en estudios clínicos. Tanto la cefepima como la cefpirona y el meropenem se han mostrado eficaces en el tratamiento de la neutropenia febril. La cefepima tiene una actividad anti-pseudomonas comparable a la ceftazidima y contra grampositivos comparable a la de la cefotaxima, siendo además activa frente a la mayoría de los *S. viridans* resistentes a penicilina y ceftazidima. El meropenem tiene una actividad similar al imipenem con muchos menos efectos secundarios siendo, posiblemente, más efectivo que la ceftazidima.

Del conjunto de trabajos con cefepima se deduce que es igual de eficaz que la ceftazidima, tanto en monoterapia como en terapia combinada. Teniendo en cuenta los cambios en la etiología de estas infecciones en los últimos años,

ya comentadas, parece conveniente sustituir la pauta clásica por estos agentes más activos bajo las nuevas condiciones. Además disminuye el empleo de glucopéptidos y, por tanto, la toxicidad, el gasto y las resistencias del Enterococcus. La cefepima es activa frente a *S. viridans*, aunque usada en monoterapia no cubre a *S.aureus meticilín resistente*.

Aún a pesar del mayor control sobre los grampositivos, las muertes por infección no han variado últimamente, quizá por un aumento de los fallecimientos por aspergilosis diseminada que han compensado la disminución de las muertes debidas a septicemia por grampositivos.

Por tanto, el grupo de pacientes que probablemente más se va a beneficiar de la monoterapia empírica es aquel de bajo riesgo: pacientes de los que se espera una recuperación de la neutropenia en una semana o menos, tienen un tumor sólido u otro tumor en remisión. Los pacientes con severa comorbilidad como mucositis, diarrea, celulitis perianal o neumonía responden peor al tratamiento. Es importante tener en cuenta la posibilidad de resistencias: pacientes infectados con un gramnegativo productor de betalactamasas como *P. aeruginosa* o *Enterobacter cloacae* y que han recibido previamente tratamiento con una cefalosporina de tercera generación tienen más posibilidades de infectarse con un organismo resistente, por lo que no sería recomendable un betalactámico en monoterapia. La elección del régimen más efectivo en cada institución depende además de las estadísticas locales bacteriológicas.

Por tanto, mientras no contemos con estadísticas bacteriológicas propias que nos indiquen otra cosa, y exceptuando casos seleccionados como los descritos, en el resto de casos seguirá estando indicado el tratamiento con antibioterapia empírica combinada.

### **Vancomicina en el tratamiento empírico:**

Como ya hemos comentado, actualmente el espectro microbiológico que afecta a los pacientes con neutropenia se inclina más del lado de los gérmenes grampositivos. A esto se une la aparición de resistencias, y entre ellas la de las beta-lactamasas en gérmenes tanto grampositivos como gramnegativos, por lo cual parece indicado cambiar los regímenes terapéuticos. Por esta causa se han efectuado diversos estudios en los que se ha utilizado la vancomicina en el tratamiento empírico inicial de la fiebre y neutropenia frente a la actitud anterior de no introducirla en el tratamiento hasta que pasasen unos días, desde su inicio, sin respuesta ni resultados en cultivos y antibiogramas.

Inicialmente, el National Cancer Institute (NCI), en base a estudios retrospectivos, sugería como innecesario el uso rutinario de la vancomicina inicial empírico. Justificaba esta recomendación por no ser las infecciones causadas por los gérmenes a los que va dirigido este antibiótico rápidamente letales. Se podría esperar unos días como se venía haciendo y al mismo tiempo se evitaban gastos y toxicidad innecesarios.

El primer estudio importante sobre este tema fue un ensayo doble ciego randomizado sobre una población de 101 niños con leucemia. Se comparó el uso empírico de amikacina junto a ticarcilina y vancomicina frente a otro régimen que incluía amikacina y ticarcilina-clavulánico. En este estudio se obtuvieron resultados significativos, positivos para el grupo tratado con vancomicina, valorando como éxito del tratamiento la ausencia de fiebre durante 10 días, y el porcentaje de bacteriemias. La mortalidad fue nula en ambas ramas del estudio. Esto hizo que se sugiriese el uso de la vancomicina en el tratamiento inicial empírico al menos en aquellos centros en los que las bacteriemias por grampositivos sean un problema y así se reflejó en la guía de la Infectious Diseases Society of America de 1990.

Otro importante estudio es el publicado en 1991 realizado sobre una población válida de 747 pacientes randomizados a recibir ceftazidima y amikacina solos o junto con vancomicina. En los resultados sólo se observaban ventajas en el grupo de la vancomicina para la tasa de bacteriemias debidas a grampositivos. No había ventajas en duración de la fiebre, mortalidad, etc. y esto fue atribuido a la introducción de vancomicina en el tratamiento del grupo que no la incluía inicialmente al aparecer cultivos positivos para grampositivos meticilín resistentes o al no detectarse mejoría tras varios días de tratamiento, puesto que no se trataba de un estudio doble ciego. Sí se observaron claras ventajas para el grupo sin vancomicina en disminución de toxicidad. De todo esto se dedujo que la vancomicina podía ser introducida a criterio médico con posterioridad lo cual disminuiría toxicidades y abarataría costes con la excepción de aquellos centros en los cuales la prevalencia de infecciones por grampositivos sea muy elevada.

Otros estudios posteriores han corroborado estos criterios al no poder demostrar ventajas de los regímenes con vancomicina salvo en casos específicos como los debidos a la flora habitual del centro, la presencia de vías para catéteres centrales con apariencia infectada, mucositis importantes, etc.

Además de todo lo citado, hay otro factor en contra del uso empírico inicial de la vancomicina, que es la aparición de un aumento de infecciones por enterococos resistentes a vancomicina, que se atribuye en parte al abuso de este antibiótico.

En definitiva, no consideramos oportuno el uso de la vancomicina en el tratamiento empírico inicial de la neutropenia febril en nuestro medio, salvo en el caso de que en el futuro se detecte un aumento preocupante de bacteriemias por gérmenes grampositivos resistentes a cefalosporinas y/o meticilina en los cultivos de nuestros centros así como un aumento de *S. viridans*. Se recomienda para aquellos casos con clínica sospechosa de infección por el catéter de una vía central. Más dudoso es su uso en aquellos pacientes que sufren mucositis importantes por el uso de algunos tratamientos quimioterápicos.

## **Novedades en el tratamiento de la neutropenia febril:**

En el manejo de la neutropenia febril, la instauración precoz de tratamiento antibiótico empírico parenteral intrahospitalario ha permitido obtener una supervivencia global superior al 90%. Sin embargo los pacientes con neutropenia febril constituyen un grupo muy heterogéneo y se tiende a valorarlos por grupos más homogéneos. Con el desarrollo de modelos de predicción que identifican a pacientes de bajo riesgo, los cuales presentan una morbi-mortalidad mínima, se han investigado otras modalidades de tratamiento que permitan mantener la seguridad y eficacia de los resultados aumentando la calidad de vida y disminuyendo los costes.

Ya hemos comentado previamente los factores de riesgo así como la clasificación de Talcott para definir grupos de riesgo. Recientemente se ha desarrollado otro sistema para la identificación de pacientes con bajo riesgo que consiste en una escala numérica que contiene ocho variables cuya puntuación máxima es de 26 puntos correspondientes al riesgo mínimo. Según el estudio observacional multicéntrico prospectivo del que se ha extraído este modelo de codificación, se considera una puntuación de 21 como el valor umbral que identifica a los pacientes de bajo riesgo con un valor predictivo positivo de un 91%, especificidad del 68 % y sensibilidad del 71 %. Comparado con el modelo desarrollado por Talcott, identifica a más pacientes de bajo riesgo, sustituye la comorbilidad asociada por enfermedades concretas y reemplaza la variable cáncer no controlado por variables más relacionadas con la severidad de la neutropenia febril.

Una vez identificados por estos métodos los grupos de bajo riesgo, se han realizado diversos ensayos encaminados a identificar nuevas estrategias terapéuticas:

- **Tratamiento oral intrahospitalario:**

En 1992 Malik comparó el tratamiento oral con ofloxacino con el tratamiento estándar intravenoso, siendo el primer estudio randomizado que demostraba una igual tasa de respuestas. Fue una terapéutica rechazada en los Estados Unidos, amparándose en razones legales, pero su uso se extendió a países menos desarrollados, con menor poder económico y recursos médicos limitados.

Más recientemente Freifeld y Kern han dirigido dos estudios que también demuestran una igual eficacia del tratamiento oral comparándolo con el estándar intravenoso. Los dos estudios utilizaron la asociación de amoxicilina – clavulánico y ciprofloxacino como terapia oral. De los resultados se dedujo una igual eficacia, un menor coste económico y un mayor número de efectos secundarios gastrointestinales leves. Una de las críticas a estos estudios es la utilización por parte de muchos pacientes de factores de crecimiento hematopoyético que podrían comportar un sesgo y que ha sido evaluado por los autores del estudio como una parte de tratamientos ya establecidos en los proto-

colos de distintos hospitales y no como un tratamiento adyuvante a la antibio-terapia.

- **Tratamiento endovenoso con alta precoz:**

En base a su modelo de predicción, Talcott condujo un estudio piloto en el que, tras 48 horas de hospitalización, se les daba el alta a los pacientes estable (excluyendo a los mayores de 65 años y aquellos con una infección evidente) con el mismo régimen antibiótico (mezlocilina más gentamicina o cefazidima). Hubo una alta tasa de readmisión y cambio de tratamiento lo que cuestionó la aplicación práctica de este esquema y/o del sistema de clasificación de Talcott. En este estudio había muchos pacientes con enfermedades hematológicas y con neutropenias mayores de siete días por lo que muchos autores recomiendan excluir estos pacientes del grupo de bajo riesgo hasta que se desarrollen modelos más exactos.

A nivel práctico, uno de los regímenes testado sería la asociación diaria de la ceftriaxona con un aminoglucósido que, a la hora del alta y tras una evolución inicial hospitalaria satisfactoria, sería una terapia fácil de continuar en el ámbito domiciliario. Por otro lado, los pacientes susceptibles de este tipo de tratamiento domiciliario seguirían habitualmente pautas de tratamiento antibiótico oral, como veremos, quedando el tratamiento endovenoso en reserva para casos muy concretos.

- **Alta precoz con tratamiento oral:**

En un estudio realizado por Flaherty fue posible la conversión del tratamiento inicial endovenoso a oral en el 65 % de los pacientes. Otro estudio dirigido por la NCI tenía una rama que trataba los pacientes buscando una terapia hospitalaria de 72 horas y una vez estabilizados los pacientes un tratamiento domiciliario posterior obteniendo un éxito del 76 % sin ser necesario en ningún caso un cambio de tratamiento. Esta opción de tratamiento puede suponer una mayor comodidad para los pacientes con las suficientes garantías de seguridad y un importante ahorro económico con mejor distribución de los recursos.

- **Tratamiento ambulatorio:**

Varios estudios han demostrado suficiente seguridad con los tratamientos antibióticos orales ambulatorios en los pacientes de bajo riesgo. Uno de los primeros estudios en este sentido fue el realizado en Pakistán con ofloxacino oral, con una tasa de respuesta del 97 %. Posteriormente los mismos autores realizaron un estudio randomizado en pacientes de bajo riesgo comparando el mismo tratamiento oral de manera ambulatoria y hospitalaria sin encontrarse diferencias significativas pero con una tasa de mortalidad del 4% en ambas ramas. Otros dos estudios fueron dirigidos en el Anderson Cancer Center. Uno de ellos comparaba aztreonam + clindamicina endovenosa con ciprofloxacino + clindamicina oral sin encontrar diferencias significativas pero con una toxicidad renal del 10 % en la rama oral. En un segundo estudio se cambió la rama

oral por ciprofloxacino + amoxicilina-clavulánico, sin hallarse diferencias con el tratamiento endovenoso ni en la toxicidad renal.

Más recientemente, en España, se ha comparado el tratamiento oral ambulatorio con ofloxacino frente al hospitalario protocolizado siendo los resultados similares a los estudios anteriormente citados.

El tratamiento ambulatorio oral presenta una serie de ventajas:

- Menor coste económico.
- Mejor calidad de vida para los pacientes y sus familias.
- Menor tasa de sobreinfección por patógenos nosocomiales multirresistentes.

También presenta una serie de inconvenientes:

- Toxicidad gastrointestinal.
- Riesgo de desarrollar complicaciones sin la posibilidad de atención médica inmediata.
- Riesgo de no-cumplimiento del tratamiento.
- Inadecuada monitorización de la respuesta.
- Necesidad de infraestructuras para tratar y seguir a estos pacientes.

El problema de estos estudios, a pesar de haberse validado la seguridad del tratamiento oral ambulatorio, es que se trata de estudios pequeños y que no tienen criterios uniformes a la hora de definir a los pacientes de bajo riesgo.

Otro de los problemas es el aumento de uso de las quinolonas como tratamiento oral ya sea en monoterapia o en asociación, como profilaxis o tratamiento empírico, lo cual puede potenciar el desarrollo de resistencias y hacer ineficaces o inseguros estos tratamientos en un futuro cercano. En el caso de los niños, este tipo de tratamientos se encuentra contraindicado por lo que habría que buscar terapias alternativas con el mismo fin.

Por tanto, a la hora de promover su uso hay que ser precavidos. Los tratamientos han de ser validados en estudios más amplios, hay que definir mejor a los pacientes de bajo riesgo y habría que realizar estudios con los antibióticos de última generación. En los casos en los que se vayan a aplicar estas nuevas opciones terapéuticas, hay que tener en cuenta muchos aspectos no clínicos, como la distancia desde el domicilio al hospital, la capacidad de monitorizar otras toxicidades, el normal cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, etc.

En este sentido, las Unidades de hospitalización a domicilio podrían tener un papel importante, tanto en la administración de los tratamientos como en el control de los mismos, participando activamente en las experiencias y estudios que pudieran realizarse en nuestro entorno.

### **Tratamiento antifúngico:**

En pacientes con fiebre y neutropenia que no responden al tratamiento antibiótico de amplio espectro, y sin otra causa obvia de fiebre, una infección fúngica oculta es una de las causas más comunes de fiebre. Las dos infecciones fúngicas más comunes, en los pacientes neutropénicos, son la candidiasis y la aspergilosis. Su diagnóstico es difícil en pacientes inmunocomprometidos, especialmente en las fases precoces de la infección. Sólo del 25 al 40% de las candidiasis sistémicas tienen hemocultivos positivos. En los pacientes con neutropenia de corta duración, la presentación de aspergilosis es rara. Su mortalidad sin tratamiento es alta, sobre todo en los pacientes con neutropenia mantenida y en los que el inicio de tratamiento ha sido tardío, lo que hace que en los protocolos de tratamiento empírico de pacientes febriles neutropénicos se inicie tratamiento antifúngico entre los días 3 a 7 del inicio del tratamiento antibiótico.

Actualmente el antifúngico utilizado normalmente es la anfotericina B, ya que ha sido el único que en estudios comparativos, versus placebo, ha demostrado eficacia en disminuir la mortalidad, siendo eficaz frente a los dos tipos de infecciones. Su mayor limitación es su toxicidad. En una revisión reciente, la anfotericina B y la anfotericina B liposomal reducen de forma significativa la mortalidad, aunque es necesario tratar a un mínimo de 25 pacientes para evitar una muerte. En esta revisión, ni fluconazol, ni itraconazol, ketoconazol o miconazol muestran diferencias en la mortalidad, por lo que se concluye que, dado que no hay evidencia de la eficacia de otros antifúngicos, el tratamiento de elección empírico antifúngico para pacientes con cáncer, fiebre y neutropenia debe ser la anfotericina B.

Actualmente, todos los estudios se hacen de forma comparativa, tanto con las nuevas formulaciones de complejos lipídicos (anfotericina B liposomal, anfotericina B coloidal dispersión {ABCD} y la anfotericina B complejo lipídico {ABLC}), como los nuevos azoles (fluconazol e itraconazol) frente a la anfotericina B convencional. Los nuevos complejos de anfotericina B no parecen mejorar el pronóstico frente a la anfotericina B convencional, pero si disminuyen sus efectos secundarios con mejor tolerancia, sobre todo la anfotericina B liposomal.

Hay dos estudios que intentan demostrar la equivalencia de fluconazol con la anfotericina B convencional. Las dosis de anfotericina B usadas son bajas (0,5 mg/kg/día) y se excluyeron los pacientes con micosis sistémica obvia. El resultado no puede ser extrapolable dado que no se evalúa si tenían o no micosis sistémica, sino sólo la defervescencia de la fiebre.

Aunque la mayoría de los autores se inclinan por la iniciación de tratamiento empírico a partir del séptimo día, no hay ningún estudio que compare el inicio precoz frente a tardío.

### **Tratamiento con factores estimulantes de colonias:**

Cada vez los regímenes quimioterápicos son más agresivos y producen con mayor frecuencia neutropenias profundas y prolongadas. Por este motivo, es preciso avanzar también en los tratamientos. En apartados anteriores hemos hablado de nuevos esquemas antibióticos pero el avance en ese sentido parece no ser suficiente. Por eso, una de las líneas de investigación más activa actualmente es la de los factores estimulantes de colonias hematopoyéticas que se espera que sean de utilidad para disminuir las neutropenias en número o en importancia.

Dos son los agentes más estudiados:

- **Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF):** Potencia la formación de neutrófilos así como sus funciones en la defensa celular.
- **Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF):** Aumenta la formación de neutrófilos, eosinófilos y monocitos y mejora su adhesividad y otras funciones en la defensa celular.

Hasta ahora, los resultados de los estudios con G-CSF han sido más consistentes que los que han utilizado GM-CSF.

De la revisión de los estudios realizados con factores se desprende fundamentalmente una disminución de la duración del proceso y no del número de procesos. Este acortamiento del proceso redundaría en un menor número de complicaciones y un ingreso más corto pero sin afectar a la mortalidad.

También hay que destacar que estos resultados han sido más claros para el tratamiento profiláctico con factores que para el instaurado una vez diagnosticada la neutropenia febril. Algunos estudios justifican este punto en base a que una vez presentada la neutropenia y la fiebre, se encuentran elevados los propios factores endógenos estimulantes de colonias. A pesar de ello, se podría considerar su uso cuando la neutropenia es profunda ( $< 100$  neutrófilos/ $mm^3$ ), existe inestabilidad hemodinámica, se espera que la neutropenia dure al menos 7 días más o 4 días si hay cultivos positivos y también si se han usado regímenes quimioterápicos altamente aplasiantes o en caso de pacientes pediátricos.

En esta línea se ha publicado en enero del 2001 un estudio randomizado multicéntrico de un grupo español en el que se demuestra un beneficio significativo del uso de G-CSF en pacientes con fiebre y neutropenia secundaria a quimioterapia que presentan al menos un criterio de alto riesgo, considerando como tales la neutropenia de grado IV, latencia inferior a 10 días desde el primer día del último ciclo de tratamiento quimioterápico, sepsis o infección clínicamente probada, comorbilidad severa, estado general afectado (ECOG  $\geq 3$ ), paciente ingresado previamente al episodio y fracaso de tratamiento ambulatorio en pacientes de bajo riesgo entendiéndose como persistencia de la fiebre

y la neutropenia 72 horas después de iniciar el tratamiento. Los resultados desprenden un acortamiento significativo del cuadro, menor duración del tratamiento antibiótico y del ingreso y abaratamiento de costes. Respecto a morbilidad, se observa un descenso en el grupo en que se usó el factor pero no alcanza significación estadística. La mortalidad no presenta variaciones. En las conclusiones del estudio los autores consideran que en este grupo de pacientes estaría justificado el tratamiento pero no encuentran justificación por ahora ni para los pacientes de bajo riesgo (grupos de Talcott) ni para los de muy alto riesgo por neoplasias hematológicas o tratamientos intensivos con trasplante de médula ósea.

Otros estudios buscan definir grupos de riesgo que se beneficiarían del tratamiento profiláctico con factores siguiendo criterios económicos tratando de marcar el punto de inflexión a partir del cual los beneficios producidos por recortes en los gastos hospitalarios superan a los gastos derivados del tratamiento con el factor estimulante de colonias. Así en 1998 se publicó un estudio que definía unos niveles de riesgo a través de una serie de parámetros que no desarrollaremos aquí. De esta manera preconizaba el uso de factores en los siguientes supuestos:

- Riesgo de neutropenia y fiebre superior al 20% por el esquema quimioterápico utilizado o por la experiencia de ciclos previos.
- Riesgo superior al 10% cuando se espere una evolución complicada y una larga duración del proceso por el estado general del paciente.
- Siempre que la neoplasia sea curable y por experiencia de ciclos previos habría que disminuir la dosis terapéutica.

Este método resulta complicado en su diseño y dudosamente cuantos menos porque antepone criterios económicos a los clínicos.

En conclusión, el uso de factores estimulantes de colonias es aún controvertido. Su uso será preferentemente profiláctico en aquellos casos en que, por el esquema quimioterápico utilizado y de acuerdo a la experiencia del médico o de ciclos previos del propio paciente, exista un riesgo elevado de desarrollar neutropenia febril (al menos 40% según la American Society of Clinical Oncology). Su uso terapéutico es más controvertido si cabe y sólo se aplicará en casos muy seleccionados a criterio del médico de acuerdo con las recomendaciones que hemos citado a lo largo del capítulo.

Finalmente, cabe esperar que en los próximos meses o años se publiquen nuevos estudios que den más claridad a este punto por lo cual no deseamos ser excesivamente concluyentes.

## **RECOMENDACIONES:**

- 1- Informar adecuadamente al paciente sobre los riesgos antes de iniciar el tratamiento aplasiante. Fundamentalmente educarles sobre el control de la sintomatología febril y/o de foco infeccioso y la importancia de la asistencia urgente en un centro hospitalario.
- 2- Ante un paciente con fiebre superior a 38 °C y sospecha de neutropenia proceder de inmediato a realizar las pruebas y actuaciones enumeradas en el apartado de diagnóstico.
- 3- Una vez confirmado el proceso febril y la neutropenia, con menos de 500 neutrófilos/mm<sup>3</sup> o menos de 1000 neutrófilos/mm<sup>3</sup> si se espera que continúen descendiendo, iniciar de inmediato el tratamiento antibiótico empírico (**Evidencia-I; Recomendación-A**):
  - Terapia combinada (**E-I; R-A**). (Ver anexo I).
  - Monoterapia (**E-I; R-A**) hoy en día únicamente en casos de bajo riesgo con neutropenia esperada inferior a una semana. De cualquier modo sería prudente adaptarse a los conocimientos sobre la flora habitual en nuestro medio.
  - La vancomicina sólo formará parte del tratamiento inicial en caso de hallar en nuestros hospitales, en los cultivos, un aumento significativo de gérmenes grampositivos con multirresistencias, si hay signos evidentes de infección por el catéter de una vía central o periférica, o si se presenta mucositis severa (**E-II; R-B**).
  - Las terapias orales y/o ambulatorias (**E-II; R-B**) resultan muy controvertidas por lo cual vamos a proponer un modelo inicial de alta precoz con control domiciliario con el objetivo de, en el futuro, y analizando nuestra propia experiencia, poder profundizar más en estas alternativas terapéuticas.
- 4- Si existe algún foco de infección (abscesos, infecciones de catéteres, etc.) habrá que actuar directamente sobre ellos (**E-II; R-B**). En el caso de los catéteres venosos centrales lo indicado será administrar el tratamiento a través de ellos (**E-III; R-C**) y deberán retirarse si existen signos de infección en los tejidos blandos de la zona tunelizada o ante la resistencia al tratamiento, así como en situación de inestabilidad hemodinámica o en presencia de infección por gérmenes agresivos como *Pseudomonas aeruginosa* o *Candida sp* (**E-II; R-B**).
- 5- Monitorizar al paciente en cuanto a constantes, funciones orgánicas (renal, hepática, etc.) y recuperación de las líneas celulares afectadas.

- 6- Reevaluar al cabo de tres días y si el paciente persiste febril y neutropénico repetir cultivos y buscar focos que hayan podido aparecer después de iniciar el tratamiento realizando las pruebas oportunas. Si no hay signos de mejoría, considerar la modificación del esquema antibiótico. La primera alternativa sería añadir vancomicina si no se estaba utilizando (**E-II; R-B**). Si en el tratamiento inicial ya estaba incluida la vancomicina, habrá que considerar su retirada entre el 3º y 5º días por su alta toxicidad y producción de resistencias.
- 7- Si se recibe un cultivo positivo con sensibilidades a antibióticos, podrá cambiarse el tratamiento aunque la evolución fuese favorable por otro menos tóxico pero se recomienda mantener una cobertura de amplio espectro (**E-II; R-B**).
- 8- Si entre 4 y 7 días no ha remitido la fiebre ni la neutropenia, habrá que considerar la posibilidad de una sobreinfección fúngica. Se realizarán las pruebas diagnósticas oportunas y se pautará tratamiento con anfotericina B (**E-II; R-B**).
- 9- La duración del tratamiento será de al menos 7 días en caso de buena evolución de fiebre en los primeros 3 días y recuperación del número de neutrófilos por encima de 500 neutrófilos/mm³. Si existen signos o síntomas de foco infeccioso o bien cultivos positivos, habrá que esperar a que estos desaparezcan por completo. Cuando la evolución no haya sido favorable habrá que adaptar individualmente la duración del tratamiento a las características específicas de cada paciente atendiendo al momento de la desaparición de la fiebre pero también, de forma muy importante a la recuperación del número de neutrófilos. Por último, si en los primeros 5 días se ha recuperado la neutropenia por encima de 500 neutrófilos/mm³ pero persiste la fiebre, procedería reevaluar al paciente sin la premura que suponía la presentación de la neutropenia y considerar la suspensión de la terapia de amplio espectro (**E-II; R-B**).
- 10- Respecto al uso de factores estimulantes de colonias, se preferirá siempre su uso profiláctico. Su uso terapéutico es más controvertido y sólo se recomienda cuando se trate de neutropenias profundas (<100 neutrófilos/mm³), exista inestabilidad hemodinámica, la latencia desde el tratamiento sea inferior a 10 días o la duración esperada de la neutropenia sea superior a 7 días o a 4 días con cultivos positivos (**E-II; R-B**).

#### **ANEXO I: Esquemas terapéuticos recomendados y dosificación.**

En este apartado, únicamente haremos referencia a las diversas pautas reconocidas y recomendadas para cada una de las circunstancias descritas a lo largo de la guía. No repetiremos las indicaciones para cada una de ellas ni

haremos referencia a pautas específicas de determinados centros de acuerdo a la flora bacteriana y las sensibilidades conocidas en estos.

**Profilaxis:**

• ***Fluoroquinolonas:***

- *Ciprofloxacino*: 500 mg/12h. Vía Oral.
- *Ofloxacino*: 300 mg/12h. Vía Oral.
- *Levofloxacino*: mg/12h. Vía Oral.

**Tratamiento Empírico (Terapia Combinada):**

• ***Carboxi y Ureidopenicilinas:***

- *Piperacilina*: 200-300 mg/Kg/día repartidos cada 4-6 horas. Vía Parenteral.
- *Ticarcilina*: 200-300 mg/Kg/día repartidos cada 4-6 horas. Vía Parenteral.
- *Mezlocilina*: 200-300 mg/Kg/día repartidos cada 4-6 horas. Vía Parenteral.
- *Piperacilina-Tazobactam*: 4/0,5 g cada 6-8 horas. Vía Parenteral.

• ***Cefalosporinas de 3<sup>a</sup> generación:***

- *Ceftazidima (Antipseudomonas)*: 2 g/8h. Vía Parenteral.
- *Cefotaxima*: 2 g/6h. Vía Parenteral.
- *Ceftriaxona*: 30 mg/Kg/día. Vía Parenteral. Dosis única diaria.

• ***Aminoglucósidos:***

- *Gentamicina*: 3 mg/Kg/día. Vía Parenteral. Monodosis o fraccionada.
- *Tobramicina*: 4.5 mg/Kg/día. Vía Parenteral. Monodosis o fraccionada.
- *Amikacina*: 15 mg/Kg/día (1000 mg en general). Vía Parenteral. Monodosis o fraccionada.

• ***Vancomicina***: 500 mg/6h ó 1 g/12h. Vía Parenteral.

**Tratamiento Empírico II (Monoterapia):**

- *Ceftazidima*: 2 g/8h. Vía Parenteral.
- *Imipenem*: 500 mg/6h. Vía Parenteral.
- *Meropenem*: 1 g/8h. Vía Parenteral.
- *Cefepima*: 2 g/8h. Vía Parenteral.
- *Piperacilina-Tazobactam*: 4/0,5 g cada 6-8 horas. Vía Parenteral.

**Tratamiento Antifúngico:**

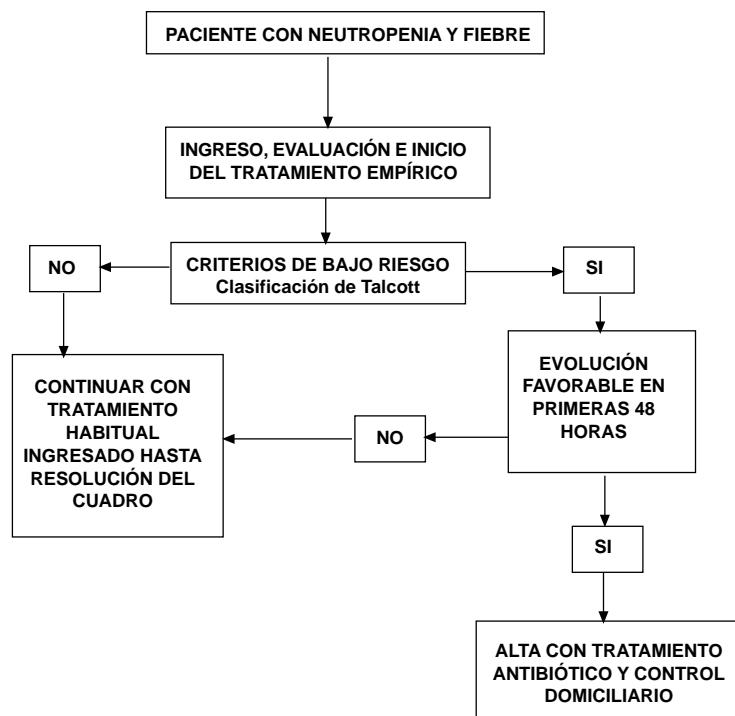
- *Anfotericina B*: 1-1.5 mg/Kg/día. Vía Parenteral. Infusión en 4-6h. Alcanzar Dosis Acumulativa de 7 mg/Kg (500 mg) para terapia empírica o de 15 mg/Kg (1 g) para infecciones documentadas.
- *Anfotericina B Liposomal*: 3-5 mg/Kg/día. Vía Parenteral. Infusión en 30-60 min.
- *Anfotericina B Complejo Lipídico*: 5 mg/Kg/día. Vía Parenteral. Infusión a 2.5 mg/Kg/h.

## **ANEXO II: Propuesta de esquema terapéutico hospitalario con alta precoz y control por servicio de atención domiciliaria.**

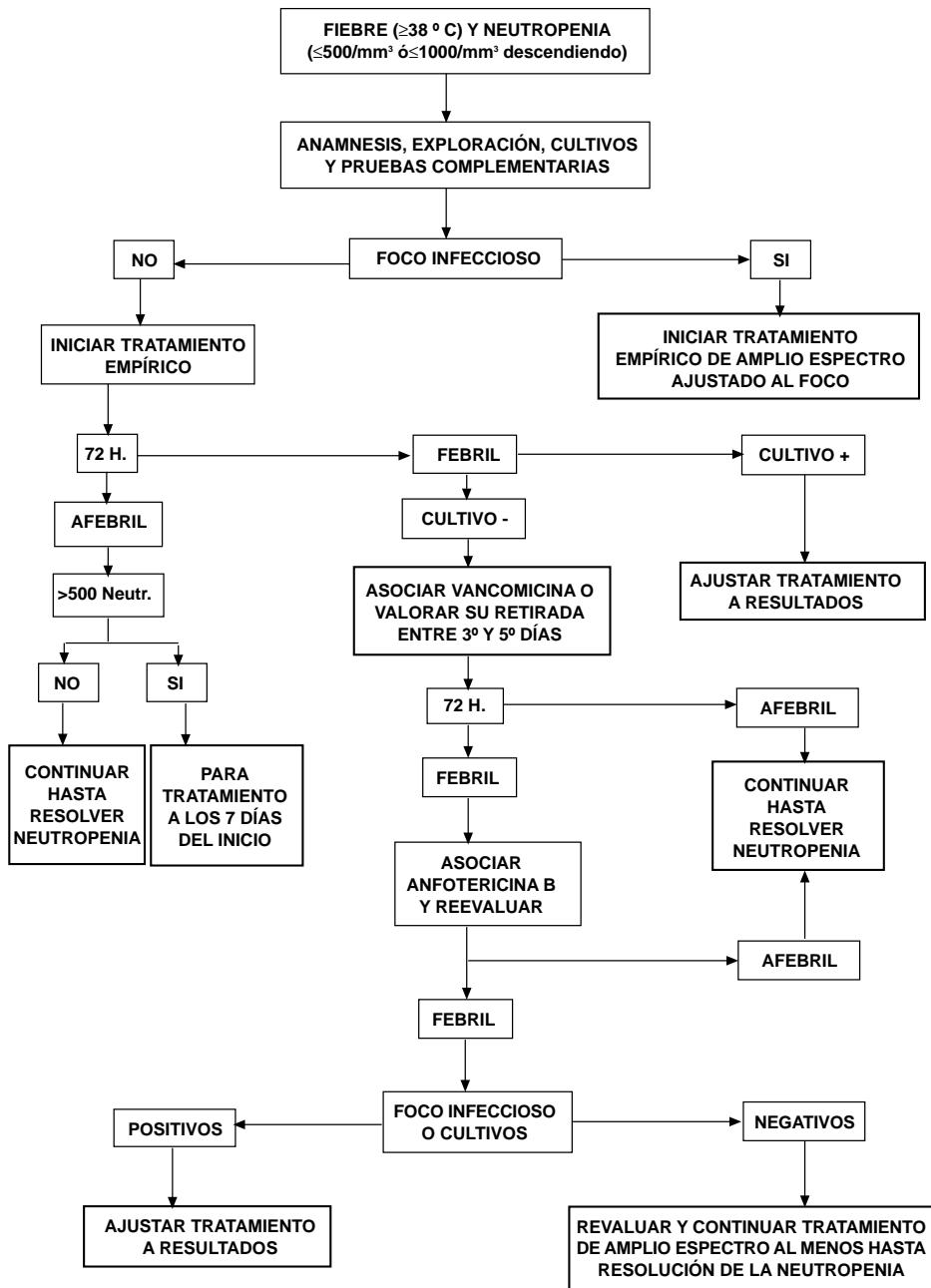
Como hemos comentado previamente, uno de los objetivos actuales de la investigación en la neutropenia febril es el de definir grupos de riesgo para adaptar el tratamiento a sus características particulares. Debido a las diferencias microbiológicas entre áreas sanitarias e, incluso, entre centros, creemos que las nuevas estrategias deben introducirse paulatinamente y con un control constante que permita tener la seguridad, en todo momento, de estar actuando adecuadamente.

Inicialmente proponemos una estrategia prudente basada en la evaluación hospitalaria de aquellos pacientes de bajo riesgo, siguiendo los criterios de clasificaciones como la de Talcott, pero también por su evolución y respuesta al tratamiento habitual en las primeras 48 horas.

Nos parece también importante que éste modelo se soporte en la confianza que nos da el contar con unidades de hospitalización domiciliaria, con capacidad para el seguimiento y vigilancia de los pacientes candidatos a seguir este tratamiento.



### **ANEXO III: Tratamiento del paciente con neutropenia y fiebre.**



## **BIBLIOGRAFÍA:**

1. Tariq L, Quadri A, Brown A. Infectious complications in the critically ill patient with cancer. En: Lake DE, Hudis C. Oncologic Emergencies. Seminars in Oncology Jun 2000; 27(3): 335-46.
2. Glaspy JA. Hematologic supportive care of the critically ill cancer patient. En: Lake DE, Hudis C. Oncologic Emergencies. Seminars in Oncology Jun 2000; 27(3): 375-83.
3. Huang AK. Infections in the patient with cancer. En: Djulbegovic B, Sullivan DM. Decision Making Oncology. Evidence-based management. New York: Churchill Livingstone 1997; 399-405.
4. Escudero A, Fernández-Rañada JM. Profilaxis y tratamiento de la infección en el huésped inmunocomprometido. En: Fernández-Rañada JM. Terapia en oncohematología. Madrid: I. M. & C. 1993; 345-96.
5. Donnelly JP. Is there a rationale for the use of antimicrobial prophylaxis in neutropenic patients?. J Intern Med Suppl 1997;740:79-88.
6. Engels EA, Lau J, Barza M. Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: a meta-analysis. J Clin Oncol 1998 Mar;16(3):1179-87.
7. Cruciani M, Rampazzo R, Malena M. Prophylaxis with fluoroquinolones for bacterial infections in neutropenic patients: a meta-analysis. Clin Infect Dis 1996; 23: 795-805.
8. Gómez-Martín C, Solá C, Hornedo J. Rifampicin does not improbably the efficacy of quinolone antibacterial prophylaxis in neutropenic cancer patients: results of a randomized clinical trial. J Clin Oncol 2000; 18(10): 2126-34.
9. Ramphal R. Is monotherapy for febrile neutropenia still a viable alternative?. Clin Infect Dis 1999; 29: 508-14.
10. Feld R, DePauw B, Berman S, Keating A, Ho W. Meropenem versus ceftazidime in the treatment of cancer patients with febrile neutropenia: a randomized, double-blind trial. J Clin Oncol 2000; 21: 3690-8.
11. Cometta A, Glauser MP. Empiric antibiotic with carbapenems in febrile neutropenia: a review. J Chemoter 1996; 8(5): 375-81.
12. Engervall P, Kalin M, Dornbusch K, Bjorkholm M. Cefepime as empirical monotherapy in febrile patients with hematological malignancies and neutropenia: a randomized, single-center phase II trial. J Chemoter 1999; 11(4): 278-86.
13. Ramphal R, Gucalp R, Rotstein C, Cimino M, Oblon D. Clinical experience with single agent and combination regimen in the management of infection in the febrile neutropenic patients. Am J Med 1996; 100(6A): 83S-89S.

14. Rolston KV. Expanding the options for risk-based therapy in febrile neutropenia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 31(2): 411-6.
15. Linblad R, Rodjer S, Adriansson M. Empiric monotherapy for febrile neutropenia: a randomized trial comparing meropenem with ceftazidime. *Scand J Infect Dis* 1998; 30(3): 237-43.
16. Ramphal R, Bolger M, Oblon DJ. Vancomycin is not an essential component of the initial empiric treatment regimen for febrile neutropenic patients receiving ceftazidime: a randomized prospective study. *Antimicrob Agents Chemother* 1992 May;36(5):1062-7.
17. Viscoli C, Moroni C, Boni L. Ceftazidime plus amikacin versus ceftazidime plus vancomycin as empiric therapy in febrile neutropenic children with cancer. *Rev Infect Dis* 1991 May-Jun;13(3):397-404.
18. Erjavec Z, de Vries-Hospers HG, Laseur M. A prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of empirical teicoplanin in febrile neutropenia with persistent fever after imipenem monotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2000 Jun;45(6):843-9.
19. Feld R. Vancomycin as part of initial empirical antibiotic therapy for febrile neutropenia in patients with cancer: pros and cons. *Clin Infect Dis* 1999 Sep;29(3):503-7.
20. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, et al. Risk Assessment in Cancer Patients with Fever and Neutropenia: A prospective, two-center validation of a prediction rule. *J. Clin Oncol* 1992; 10: 316-22.
21. Klastersky J, Paesmans M, 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: 3038-51.
22. Kern WV, Cemetta A, et al. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999; 340: 312-8.
23. Freifeld A, Marchigiani D, Wilsh T, et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341: 305-11.
24. Hidalgo M, Hornede J, Lumbreras C, et al. Outpatient therapy with oral ofloxacin for patients with low-risk neutropenia and fever. *Cancer* 1999; 85: 213-9.
25. Rolston K.V.I. New trends in patient management: Risk based therapy for febrile patients with neutropenia. *Clinical Infectious Diseases* 1999; 29: 515-29.
26. Gotzsche PC, Johansen HK. Meta-analysis of prophylactic or empirical antifungal treatment versus placebo or no treatment in patients with cancer complicated by neutropenia. *BMJ* 1997; 314: 1238-44.

27. Gotzsche PC, Johansen HK. Routine versus selective antifungal administration for control of fungal infections in patients with cancer (Cochrane review. Cochrane Database Syst Rev 2000;4:CD000026).
28. White MH, Bowden RA, Sandler ES et al. Randomized, double-blind clinical trial of amphotericin B colloidal dispersion vs. amphotericin B in the empirical treatment of fever and neutropenia. Clin Infect Dis 1998;27 (2): 296-302.
29. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and infectious diseases mycoses study group. N Engl J Med 340(10): 764-71.
30. Winston DJ, Schiller GJ. Controlled trials of amphotericin B lipid complex and other lipid-associated formulations. Clin Infect Dis 2000; 30(1): 236-7.
31. Wingard JR, White MH, Anaissie E et al. A randomized, double blind comparative trial evaluating the safety of Liposomal Amphotericin B versus Amphotericin B Lipid Complex in the empirical treatment of febrile neutropenia.
32. Boogaerts M, Maertens J. Clinical experience with itraconazole in systemic fungal infections. Drugs 2001; 61 Suppl 1: 39-47.
33. Malik IA, Moid I, Aziz Z, Khan S, Suleman M. A randomized comparison of fluconazole with amphotericin b as empiric anti-fungal agents in cancer patients with prolonged neutropenia. Am J Med 1998; 105: 478-83.
34. Winston DJ, Hathorn JW, Schuster Mg, Schiller G, Territo MC. A multicenter, randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for empiric antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer. Am J Med 2000; 108 84: 282.
35. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, et al. 2000 Update of Recommendations for the Use of Hematopoietic Colony-Stimulating Factors: Evidence-Based, Clinical Practice Guidelines. J Clin Oncol 2000; 18(20): 3558-85.
36. Lyman GH, Kuderer N, Greene J, Balducci L. The economics of febrile neutropenia: Implications for the use of colony-stimulating factors. European Journal of Cancer 1998; 34(12): 1857-64.
37. García-Carbonero R, Mayordomo JI, Tornamira MV, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of high-risk febrile neutropenia: a multicenter randomized trial. Journal of the National Cancer Institute 2001; 93(1): 31-8.
38. Baker J, McCune JS, Harvey RD, et al. Granulocyte colony-stimulating factor use in cancer patient. Ann Pharmacother 2000; 34(7-8): 851-7.

## **SINDROME DE VENA CAVA SUPERIOR**

### **INTRODUCCIÓN:**

El síndrome de vena cava superior (SVCS) es la expresión clínica de la obstrucción de la vena cava superior (VCS) a su paso por el mediastino superior por causas infiltrativas, compresivas o trombóticas.

Este síndrome ha sido considerado en el pasado como una auténtica emergencia que precisaba tratamiento urgente aunque, como veremos más adelante, hoy en día su valoración es diferente.

Anatómicamente la VCS es una estructura venosa, de paredes finas, que se forma por la unión de los troncos braquiocefálicos bilaterales, atraviesa el mediastino superior y medio y desemboca en la aurícula derecha. Recibe la mayor parte del drenaje venoso de la cabeza, cuello y extremidades superiores y también de la espalda por medio de la vena ácigos, que se le incorpora en las proximidades de la raíz del bronquio principal derecho. El mediastino superior es la zona de mayor riesgo de oclusión de la VCS debido a su estrechez, rigidez de las estructuras colindantes, así como a la debilidad de las paredes de la VCS. Las bajas presiones de este sistema venoso también favorecen esta entidad patológica debido al aumento del riesgo de trombosis.

Cuando se produce una obstrucción de la VCS otros sistemas venosos tratan de compensar el déficit de retorno venoso que se produce. El principal es el sistema de la vena ácigos que tiene una gran capacidad y podría hacer pasar inadvertido el cuadro si se instaurase lentamente. Sin embargo, cuando la oclusión se encuentra después de la incorporación de este drenaje venoso a la VCS, otros sistemas deben hacerse cargo del retorno venoso de cabeza, cuello y extremidades superiores y, entre ellos, son fundamentales las venas superficiales torácicas, aunque su capacidad y velocidad de adaptación son muy bajas y en caso de instauración aguda de la obstrucción son evidentemente insuficientes.

Las causas del SVCS han evolucionado a través de la historia desde las clásicas debidas a infecciones por TBC, sífilis (aneurisma sifilítico), etc., a las más actuales en las que predominan las etiologías malignas que alcanzan, según estudios, desde un 78% hasta un 97% del total. En general, y aunque no contamos con datos propios de nuestra área, consideramos que la proporción más ajustada a la realidad es de aproximadamente un 80-85% dado que la gran oscilación de las cifras antes citadas se debe sobretodo al tipo de centro hospitalario en el que se realizaron los estudios. De entre las causas malignas, se considera la más frecuente el carcinoma broncogénico afectando a entre un 65% y un 80% de los pacientes con SVCS, y siendo el tipo histológico más frecuente el carcinoma de células pequeñas seguido del carcinoma

epidermoide. La segunda causa maligna más frecuente es el linfoma no Hodgkin que afecta a aproximadamente un 10% del total y, a continuación, las metástasis, y entre estas, sobretodo las del carcinoma de mama. Entre las causas no malignas, las más frecuentes son las trombosis de la VCS secundarias al uso de catéteres con diversos fines, cables de marcapasos, etc., y la fibrosis mediastínica idiopática o secundaria a histoplasmosis en países endémicos que no es el caso de nuestra área. No debemos tampoco ignorar la reaparición debida al síndrome de inmunodeficiencia adquirida de algunas causas como la TBC cuya incidencia había disminuido de manera muy importante.

### **DIAGNÓSTICO CLÍNICO:**

El SVCS puede presentarse de forma aguda o subaguda. La más frecuente es la segunda ya que la mayor parte de los pacientes que acuden con esta sintomatología refieren la instauración progresiva de los síntomas y signos desde 2 a 4 semanas antes de consultar por ello. Este es uno de los motivos que ha hecho replantearse la catalogación de esta entidad como de una auténtica urgencia vital.

En la mayoría de los casos el diagnóstico del SVCS es clínico. Los síntomas más frecuentemente presentes en los diversos estudios estadísticos son:

|   |     |
|---|-----|
| 1. Disnea                               | 63% |
| 2. Congestión, tensión facial y craneal | 50% |
| 3. Tos                                  | 24% |
| 4. Tensión en los brazos                | 18% |
| 5. Dolor torácico                       | 15% |
| 6. Disfagia                             | 9%  |

Los signos físicos más frecuentes son:

|                                       |     |
|---------------------------------------|-----|
| 1. Distensión de las venas del cuello | 66% |
| 2. Distensión de venas del tórax      | 54% |
| 3. Edema facial                       | 46% |
| 4. Cianosis                           | 20% |
| 5. Plétora facial                     | 19% |
| 6. Edema de brazos                    | 14% |

Algunos de estos síntomas, hay que destacar que se deben a la afectación de otras estructuras presente en el mediastino superior como la tráquea, el esófago y la columna vertebral con la médula espinal en su interior.

Los casos extremos, los cuales sí que deben ser considerados de urgencia, presentan síntomas importantes de edema cerebral por déficit de retorno venoso con letargia, alteraciones mentales, cefalea y otros síntomas de elevación de la presión intracranal como náuseas y vómitos. También pueden presentarse hemorragias cerebrales. Otra causa de valoración y tratamiento

de urgencia del SVCS es el compromiso respiratorio severo por compresión traqueal.

### **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:**

Por sus características clínicas, este es un cuadro difícil de confundir con otros. Sin embargo, en algunos casos, por su forma de presentación hay que hacer el diagnóstico diferencial con:

- Insuficiencia cardiaca.
- Taponamiento cardíaco.
- Neumotórax a tensión.

Para elloaremos uso de las pruebas a nuestro alcance que describimos en los siguientes apartados.

### **DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO:**

Para la confirmación del diagnóstico clínico, en primer lugar debe realizarse una **radiografía de tórax** puesto que en la mayoría de los casos encontramos alguno de los siguientes hallazgos:

|                                    |     |
|------------------------------------|-----|
| 1. Ensanchamiento mediastínico     | 64% |
| 2. Masa de LSD con derrame pleural | 26% |
| 3. Masa hilar derecha              | 12% |

Otros hallazgos menos comunes son infiltrados bilaterales, cardiomegalia, nódulos calcificados paratraqueales y una masa en mediastino anterior. La radiografía será normal en un 16% de los pacientes con esta patología.

La prueba más aceptada actualmente es la **TAC** con la utilización de contraste puesto que aporta una información anatómica más detallada, información del lugar exacto de la obstrucción en muchos casos con la posibilidad de incluso localizar un trombo en algunas ocasiones, es útil para guiar una punción biópsica y aporta la información necesaria tanto para la correcta aplicación de la radioterapia como para el control de la respuesta y evolución posterior de la enfermedad.

La **angioTAC** podría estar indicada en casos con elevada sospecha de trombosis que indique la anticoagulación o si se espera que la solución al cuadro pase por la intervención quirúrgica o la colocación de un stent.

El papel de la **RM** puede verse promocionado en el futuro por su elevada calidad de imagen sin utilizar maniobras invasivas, la posibilidad de elegir distintos planos de corte y de valorar los flujos venosos. Se le estima una sensibilidad del 94% con una especificidad del 100%. Sin embargo, aún hoy en día se considera una prueba cara y molesta para el paciente por su duración y la

posición en decúbito por lo cual su uso no es generalizado ni se recomienda que lo sea por ahora.

Las **venografías con contraste** y el uso de **radionúclidos** aportan información detallada sobre la localización exacta y la presencia o ausencia de trombos, pero son pruebas invasivas y con riesgo de complicaciones, sobre todo en el caso de los contrastes y hoy en día sólo se recomiendan para los casos en los que se va a dar una solución quirúrgica con un by-pass o si se va a utilizar un stent en la zona ocluida con técnicas radiointervencionistas.

### **DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO:**

Aunque en el pasado esta patología era considerada como una auténtica urgencia y se indicaba el tratamiento urgente, en general con radioterapia, sin confirmación histológica, hoy en día, como hemos establecido en el capítulo de la presentación clínica, los casos urgentes son pocos y están establecidos por la presentación aguda y la gravedad de las sintomatologías respiratoria y neurológica. En el resto de casos, exceptuando aquellos en los que ya se conociese la presencia de enfermedad tumoral activa confirmada a nivel mediastínico o diseminada, el diagnóstico etiológico con confirmación histológica es de obligado cumplimiento. En algunas revisiones se ha llegado a encontrar un uso inapropiado de la radioterapia hasta en un 20% de pacientes cuyo tratamiento debiera haber sido otro por no esperar a completar el estudio etiológico.

Para realizar el diagnóstico etiológico, utilizaremos las pruebas a nuestro alcance siguiendo dos principios básicos: utilizar las pruebas siempre de menor a mayor agresividad e invasividad y de mayor a menor rentabilidad.

A continuación presentamos un listado de sensibilidades de las diversas pruebas obtenido de la literatura revisada:

|                         |     |
|-------------------------|-----|
| • Citología de esputo   | 49% |
| • Toracocentesis        | 71% |
| • Broncoscopia          | 52% |
| • Biopsia de adenopatía | 67% |
| • Mediastinoscopia      | 81% |
| • Toracotomía           | 98% |

De esta manera podemos establecer el siguiente listado de recomendaciones siempre dejando que pueda ser alterado por el facultativo de acuerdo a las particularidades de cada caso:

1. Si se sospecha el carcinoma pulmonar, y atendiendo a su preponderancia, deberán recogerse muestras de esputo para la realización de citologías.
2. En segundo lugar, y si las citologías resultan negativas o insuficientes, habrá de obtenerse una muestra de la localización tumoral clínica más

accesible por medio de toracocentesis si hay evidencia de derrame pleural, biopsia de adenopatía accesible, broncoscopia con lavados, cepillado y biopsia si posible o punción aspiración con aguja fina en tumores pulmonares periféricos guiada por TAC. Siempre se dará preferencia a la toma de muestras biópsicas frente a las citológicas sobretodo por su mayor rentabilidad para linfomas y la importancia de esto a la hora de establecer el tratamiento adecuado.

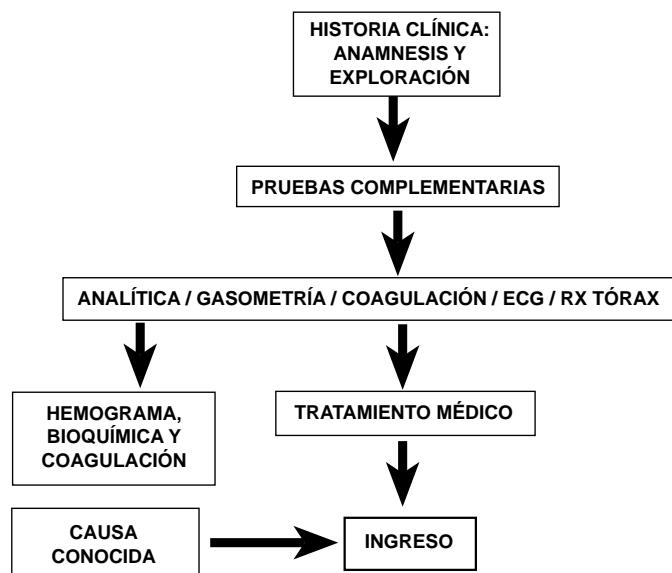
3. A continuación, en caso de fracaso con las pruebas anteriores se deberá valorar la realización de mediastinoscopia. Esta ha resultado ser una prueba con alta rentabilidad y baja morbilidad, aunque no exenta de complicaciones debido a la dilatación de vasos de la circulación colateral y su alta presión. Diversos estudios revisados soportan estas afirmaciones encontrándose sensibilidades superiores al 80% con baja morbilidad y ninguna mortalidad en las series revisadas. También de estos estudios se extrae que el diagnóstico intraoperatorio puede ser suficiente aunque en unos pocos casos puede ser erróneo, sobre todo si se trata de linfomas, por lo cual es preferible esperar al diagnóstico definitivo.
4. En último lugar nos queda la toracotomía cuya rentabilidad es elevadísima pero cuyo uso es muy aislado por su agresividad y porque casi siempre obtenemos el resultado por otro de los medios citados.

## **TRATAMIENTO:**

### **Actitud Urgente:**

- 1) Toma de constantes habituales: frecuencias cardíaca y respiratoria, tensión arterial y temperatura.
- 2) Anamnesis y exploración física.
- 3) Gasometría arterial si evidencia clínica de afectación respiratoria. Si no existe esta evidencia, realizar pulsioximetría y valorar con su resultado la necesidad de gasometría.
- 4) Extracción de sangre para hemograma, bioquímica, coagulación y dímero D y dejar vía canalizada para medicación.
- 5) Radiografía de tórax.
- 6) ECG.
- 7) Si hubiese derrame pleural importante que condicionase la función respiratoria se realizará toracocentesis paliativa y se enviará muestra para análisis citológico.
- 8) Pruebas como TAC, angioTAC, etc., sólo se realizarán en casos de extrema urgencia y siguiendo las indicaciones de cada prueba indicadas en sus respectivos apartados.
- 9) Iniciar tratamiento médico de soporte.

### **Algoritmo de Actuación Urgente:**



### **Tratamiento de Soporte:**

Desde el momento en que establecemos el diagnóstico clínico y hasta que realicemos el tratamiento específico y revierta el cuadro, iniciaremos tratamiento con una serie de medidas físicas y farmacológicas encaminadas a paliar los síntomas y evitar las complicaciones derivadas.

Vamos a analizar cada una de estas medidas para establecer su verdadera indicación y aclarar algunas controversias:

1. **Medidas posturales** con elevación de la cabecera de la cama a fin de mejorar el retorno venoso de cabeza y cuello y mejorar la función respiratoria.
2. **Oxigenoterapia** según saturación de oxígeno en gasometría arterial o pulsioximetría.
3. **Diuréticos**: En principio se utilizarán diuréticos del asa tipo furosemida (20 mg/ 6-8 h) con la finalidad de disminuir los edemas. Está contraindicado su uso en casos de bajo gasto cardíaco o hipotensión arterial. Debemos ser cuidadosos por el riesgo de deshidratación que podría empeorar el cuadro favoreciendo la trombosis venosa. Pese a

todo esto, no se encuentran en la literatura estudios que confronten el uso de diuréticos frente a la abstención terapéutica para el SVCS.

4. **Corticoides:** Aunque no existen estudios que clarifiquen la dosis adecuada y el tipo de corticoide recomendado, parece claro el beneficio de su uso sobre la base de la acción oncolítica del corticoide sobre algunos tipos histológicos como los linfomas, así como su acción antinflamatoria que disminuyen el volumen tumoral y el edema peritumoral liberando parcialmente el flujo de la VCS. Se debe ser cauto y al iniciar este tratamiento, sobretodo si se sospecha patología linfomatosa, asegurarse de que las muestras biopsicas ya han sido tomadas o van a serlo en breve. Nos permitimos, pese a lo citado, recomendar dosis de metilprednisolona de 40 mg/ 8 h, o bien dexametasona 4 mg/ 6 h. El tratamiento se prolongará hasta la desaparición de la sintomatología debida al SVCS y durante todo el tratamiento etiológico, sobre todo si se trata de radioterapia, para paliar los efectos inflamatorios de este. La retirada del corticoide se realizará paulatinamente para evitar no sólo la deprivación corticoidea sino también el rebote en la sintomatología del SVCS.
5. **La anticoagulación** no está indicada para el SVCS en general. Diversos estudios realizados de forma prospectiva, no han conseguido demostrar mejoría en morbi-mortalidad en la rama de tratamiento anticoagulante en parte debido al aumento de efectos secundarios de la anticoagulación. Donde sí se han obtenido mejores resultados es en los casos con presencia de trombo intracava evidente, como son los casos de trombosis del catéter de una vía central, del cable de un marcapasos, etc. En estos casos no sólo está indicada la anticoagulación sino también la fibrinolisis si tenemos evidencia de que la formación del trombo es reciente. Finalmente, los anticoagulantes están también indicados en aquellos casos en los que el cuadro ha sido resuelto con la colocación de un stent por métodos de radiología intervencionista dado el elevado riesgo de reobstrucción de este debida a trombosis que suele producirse entre las dos y cuatro semanas de su colocación.
6. Finalmente usaremos la **analgesia** precisa siguiendo las normas generales que se expresan en el apartado dedicado al dolor en esta misma guía.

#### **Tratamiento Etiológico:**

Como ya hemos comentado, es importantísimo tener el diagnóstico etiológico antes de iniciar el tratamiento del SVCS exceptuando en casos de presentación aguda o clínica neurológica o respiratoria severas. Las principales causas son el elevado índice de errores en el planteamiento terapéutico y el

hecho de que en un elevado porcentaje de casos, como demuestran diversos estudios, al menos en carcinomas microcíticos de pulmón y linfomas, el SVCS no condiciona la supervivencia del paciente y esta puede ser equivalente a la del mismo tipo histológico de tumor con una extensión semejante pero sin SVCS.

Por este mismo motivo, el SVCS será tratado en cada caso con el esquema terapéutico habitualmente usado para ese tipo histológico y con la extensión con la que se presente.

De esta manera, y por hacer referencia a las causas malignas más frecuentes del SVCS, el carcinoma microcítico de pulmón y el linfoma recibirán tratamiento inicialmente con quimioterapia, según los esquemas utilizados en cada centro y en cada momento, y posteriormente, o concomitantemente de acuerdo a los estándares terapéuticos, radioterapia personalizada, todo esto frente al carcinoma no microcítico de pulmón y otros tumores sólidos que recibirán tratamiento con radioterapia exclusivamente. El carácter radical o paliativo del tratamiento, y por tanto, sus dosis y otros parámetros se decidirán en base a extensión de la enfermedad, estado general del paciente y perspectivas de supervivencia y no sobre la base del SVCS. En caso de patología metastásica causante del cuadro, el tratamiento también se realizará con el esquema terapéutico al que sea más sensible ese tipo de tumor pero siempre teniendo en cuenta el carácter diseminado de la enfermedad y lo que este condiciona.

Conviene apuntar en este apartado dos posibilidades terapéuticas de uso muy limitado atendiendo a las características especiales de este tipo de pacientes como son el by-pass quirúrgico, que difícilmente estará justificado cuando el origen del SVCS sea maligno, y los diversos tipos de stent (Wallestent y stent en Z) colocados por técnicas de radiología intervencionista. Este tipo de expansores han demostrado una elevada eficacia a la hora de paliar la sintomatología del SVCS y, aunque siempre la primera indicación es la del tratamiento oncológico preciso, existen casos muy particulares en los que una vez agotadas las posibilidades terapéuticas, con supervivencias esperadas superiores a los 6 meses y buen estado general se puede indicar esta alternativa. También se ha utilizado en algunos centros sobre todo americanos para resolver casos agudos pero como ya hemos indicado la urgencia en este tipo de cuadros siempre es relativa y casi siempre podremos, con medidas de soporte adecuadas, realizar los tratamientos estándar e incluso esperar al diagnóstico etiológico. Cabe finalmente indicar que conviene instaurar tratamiento anticoagulante cuando se colocan estos expansores por el elevado riesgo de trombosarse.

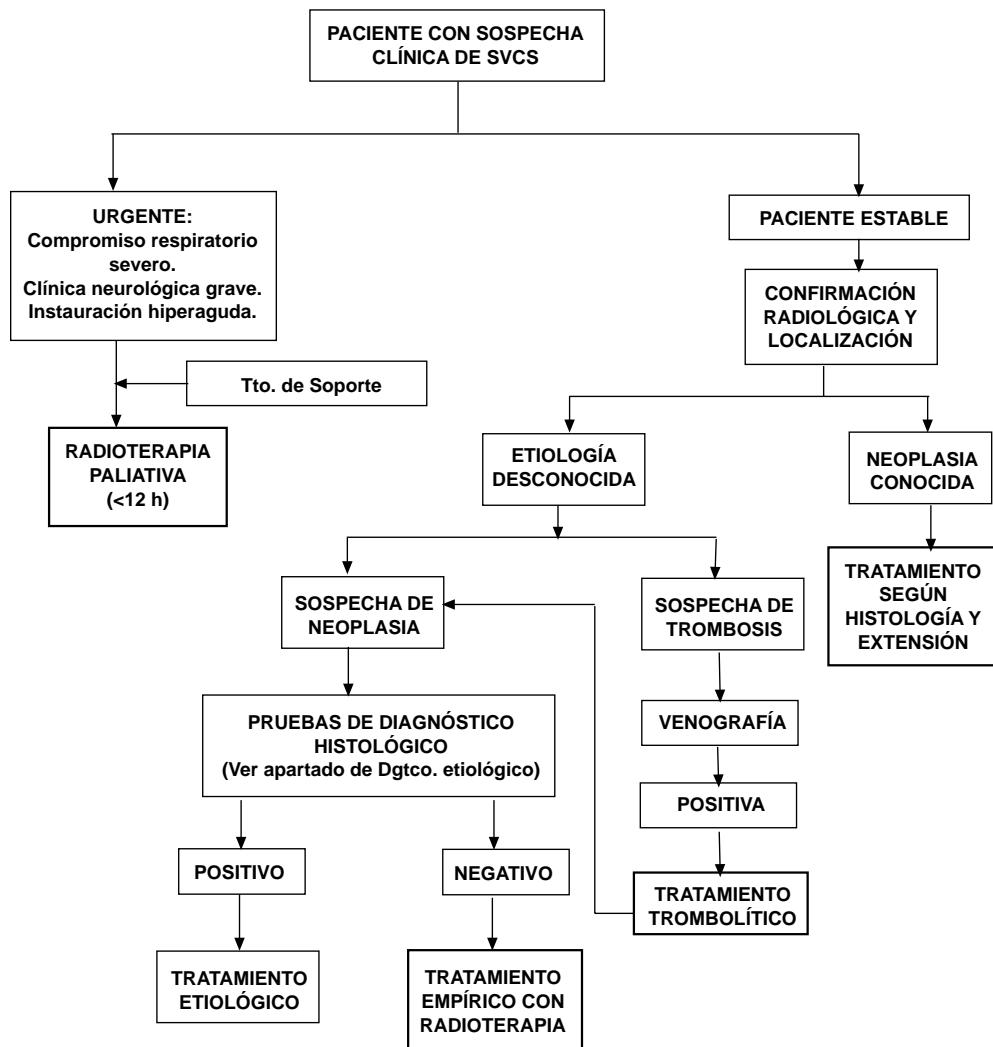
Finalmente resaltaremos que el uso de anticoagulantes y fibrinolíticos queda reservado para los casos de trombosis de catéteres, cable de marcapasos, etc., así como otros casos en los que tengamos evidencia de trombo-

sis intracava y para fibrinolisis sólo si sabemos que nos encontramos dentro de las primeras horas del cuadro.

### **RECOMENDACIONES:**

- 1- Ante la sospecha de SVCS, aunque en la mayor parte de los casos, como hemos indicado, no existe urgencia para realizar el tratamiento, debemos enviar de forma preferente al paciente a un centro terciario. Si la presentación clínica es rápidamente progresiva habrá que enviar al paciente de forma urgente.
- 2- Sobre la actuación en urgencias nos remitimos a las pruebas y técnicas que hemos analizado en su apartado correspondiente.
- 3- Una vez confirmada la sospecha, iniciaremos de inmediato el tratamiento médico de soporte con oxigenoterapia, medidas posturales, corticoides a las dosis descritas y diuréticos a dosis moderadas evitando la deshidratación que agravaría el cuadro (**Evidencia-III; Recomendación-C**).
- 4- La anticoagulación y, más aún, la fibrinolisis sólo están indicadas en casos con diagnóstico seguro de trombosis como sucede en los catéteres venosos de vías centrales (**E-II; R-B**).
- 5- Cuando el paciente se encuentre estable procederemos a realizar las pruebas precisas para obtener el diagnóstico etiológico si este no era conocido previamente. El orden de estas pruebas será siempre de menor a mayor invasividad y, en segundo lugar, de mayor a menor rentabilidad diagnóstica.
- 6- El tratamiento, exceptuando aquellos casos en los cuales no sea posible estabilizar clínicamente al paciente, no se iniciará hasta que hayamos obtenido los resultados del diagnóstico etiológico (**E-III; R-C**).
- 7- El citado tratamiento se realizará utilizando el tipo de terapia a la cual sea más sensible el tumor primario atendiendo a su etiología. Hemos de tener en cuenta que, en muchos casos, el hecho de presentarse en forma de SVCS no supone peor pronóstico, por lo tanto tendremos que actuar según los protocolos de nuestros centros para cada tipo histológico y cada estadio tumoral (**E-II; R-B**).
- 8- Finalmente recordaremos que la alternativa quirúrgica no está indicada, en principio, para el SVCS en pacientes oncológicos. El tratamiento con stents intra-cava guiados radiológicamente se reservará para casos muy seleccionados en los que, o bien se precise una medida muy urgente que abra la circulación de la VCS por una presentación rápidamente evolutiva, o bien, agotados todos los tratamientos oncológicos, esta sea la única medida factible. De cualquier modo, siempre deberá tratarse de un paciente con buen estado general y una supervivencia esperada de al menos 6 meses (**E-III; R-C**).

## ANEXO I: Algoritmo Terapéutico:



## **BIBLIOGRAFÍA:**

1. Sculier JP, Feld R. Superior vena cava obstruction syndrome: recommendations for management. *Cancer Treat Rev* 1985 Sep;12(3):209-18.
2. Bhupalam L. Superior Vena Cava Syndrome. En: Djulbegovic B, Sullivan DM. *Decision Making Oncology. Evidence-based management*. New York: Churchill Livingstone 1997;425-430.
3. Rashmi A, Milite F, Vander Els NJ. *Respiratory Emergencies*. En: Lake DE, Hudis C. *Oncologic Emergencies. Seminars in Oncology* 2000 Jun;27(3):256-269.
4. Yahalom J. Superior Vena Cava Síndrome. En: De Vita VT. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 5<sup>a</sup> Edición.
5. Schraufnagel DE, Hill R, Leech JA, Pare JA. Superior vena caval obstruction. Is it a medical emergency?. *American Journal of Medicine* , 1981 Jun; 70(6):1169-74.
6. Chen JC, Bongard F, Klein SR. A contemporary perspective on superior vena cava syndrome. *The American Journal of Surgery* 1990 Aug; 160: 207-11.
7. Judith E. Tintinalli. *Urgencias por complicaciones neoplásicas malignas*. En: *Medicina de Urgencias*, vol II, p. 1232-6. Cuarta Edición.
8. Laguna del Estal P, Gazapo Navarro T, Murillas Angoiti J, Martín Alvarez H, Portero Navio JL, Moya Mir M. *Síndrome de Vena Cava Superior: Un estudio basado en 81 casos*. *Anales de Medicina Interna* 1998 Sep; 15(9):470-5.
9. Falk S, Fallon M. *ABC of palliative care: Emergencies*. *British Medical Journal* 1997 Dec; 315(7121):1525-8.
10. Adelstein DJ, Hines JD, Carter SG, Sacco D. *Thromboembolic events in patients with malignant superior vena cava syndrome and the role of anticoagulation*. *Cancer* 1988 Nov 15;62(10):2258-62.
11. Bruce H. Gray , Jeffrey W. Olin, Robert A. Graor, Jess R. Young, John R. Bartholomew, Williams F. Ruschhaupt. *Safety and efficacy of thrombolytic therapy for superior vena cava syndrome*. *Chest* 1991 Jan;99(1):54-9.
12. Bertrand M, Presant CA, Klein L, Scott E. *Iatrogenic superior vena cava syndrome. A new entity*. *Cancer* 1984;54:376-8.
13. Jahangiri M, Taggart DP, Goldstraw P. *Role of mediastinoscopy in superior vena cava obstruction*. *Cancer* 1993 May 15;71(10):3006-8.
14. Urban T, Lebeau B, Chastang C, Leclerc P, Botto MJ, Sauvaget J. *Superior vena cava syndrome in small-cell lung cancer*. *Arch Intern Med* 1993 Feb 8;153(3):384-7.

15. Sculier JP, Evans WK, Feld R, et al. Superior vena caval obstruction syndrome in small cell lung cancer. *Cancer* 1986 Feb 15;57(4):847-51.
16. Chan RH, Dar AR, Yu E. Superior vena cava obstruction in small-cell lung cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1997; 38: 513-20.
17. Putnam JS, Uchida BT, Antonovic R, Rösch J. Superior vena cava syndrome associated with massive thrombosis: Treatment with expandable wire stents. *Radiology* 1998; 167:727-8.
18. Stock KW, Jacob AL, Proske M, Bolliger CT, Rochlitz C, Steinbrich W. Treatment of malignant obstruction of the superior vena cava with the self-expanding Wallstent. *Thorax* 1995 Nov;50(11):1151-6.
19. Schindler N, Vogelzang RL. Superior Vena Cava Síndrome. Experience with endovascular stents and surgical therapy. *Surgical Clinics of North America* 1999 June; 79(3): 683-94.
20. Frodin JE. Lung Cancer. *Acta Oncol.* 1996; 35(Suppl7): 46-53.
21. Armstrong BA, Pérez CA, Simpson JR, Hederman MA. Role of irradiation in the management of superior vena cava syndrome. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1987; 13: 531-9.
22. Awan AM, Weichselbaum RR. Palliative Radiotherapy. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 1990 Dec; Vol 4(6): 1169-81.