

Efectos secundarios del tratamiento oncológico

Fernando Lamelo Alfonsín

M. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña. SERGAS. España

María Rosario García Campelo

M. Especialista en Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña. SERGAS. España

Graciela Charlín Pato

M. Residente en Medicina Familiar y Comunitaria. Servicio de Atención Primaria de Cambre. A Coruña. SERGAS. España

Ovidio Fernández Calvo

M. Residente en Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña. SERGAS. España

Cad. Aten. Primaria
Año 2006
Volumen 13
Pág. 15-21

¿DE QUÉ HABLAMOS?

En el tratamiento del enfermo con cáncer pueden surgir efectos tóxicos secundarios a la terapéutica utilizada bien sea radioterapia o quimioterapia. Dichos efectos pueden implicar a diversos tejidos y órganos pero suelen producirse con más frecuencia a nivel gastrointestinal y hematopoyético. Uno de los objetivos en el tratamiento del paciente oncológico es prevenirlos o paliarlos.

EFFECTOS SECUNDARIOS GASTROINTESTINALES

Mucositis

Se define así a la inflamación de la mucosa del tracto gastrointestinal secundaria a la radioterapia y/o quimioterapia. Es un efecto secundario muy frecuente en el paciente oncológico (35-40% de los que reciben quimioterapia)¹ y tiene gran incidencia en pacientes transplantados de médula ósea (hasta el 76%)².

Son factores de riesgo para su desarrollo la existencia previa de cavidad oral mal cuidada, la existencia de patología dental (caries, patología periapical o enfermedad periodontal) así como la utilización de determinados quimioterápicos (Cytarabina, 5-Fluoracilo, Etopósido, Methotrexate, Cisplatino)^{1,2}.

Se manifiesta principalmente con eritema y/o úlceras de mucosas. Los pacientes inicialmente suelen referir sequedad bucal y sensación quemante, aunque pueden presentar dolor severo (principalmente paciente con grandes úlceras) A veces es necesario el tratamiento con opioides. Como consecuencia de la mucositis pueden desarrollar infecciones secundarias (sobretudo en pacientes con recuento absoluto de neutrófilos menor de 1000³) así como dificultad para la alimentación. Suele autolimitarse en el tiempo, normalmente no más allá de 14 días¹.

Tratamiento^{2,3,4}

1. Higiene bucal adecuada.
2. Enjuagues con anestésicos tópicos (Lidocaína viscosa, Benzocaína, solución de Difenhidramina).

3. Fármacos que recubren la mucosas (enjuagues con soluciones antiácidas)
4. Vitamina E: 200-400mg /día
5. Analgésicos orales
6. En paciente con candidiasis oral, enjuagues con nistatina tópica o Antifúngicos orales. No utilizar bicarbonato ni clorhexidina por interaccionar con los Antifúngicos.

Prevención^{1,7}

Se han utilizado múltiples fármacos y fórmulas magistrales con resultados no concluyentes en los diversos estudios clínicos realizados:

1. Crioterapia. Existen estudios randomizados y controlados que demuestra su efectividad en la profilaxis de mucositis en pacientes en tratamiento con 5- Fluoracilo¹. Se instruye al paciente para que treinta minutos antes de la utilización de la quimioterapia mastique trocitos de hielo.
2. Sucralfato. Algunos estudios muestran resultados favorables para la prevención de la mucositis secundaria a la quimioterapia o a la radioterapia². Se suele utilizar a dosis de 1 gr/ 4 veces al día.
3. Palifemin. Aprobado en el 2004 por la FDA para la prevención de mucositis en pacientes con cáncer hematológico.
4. Terapia con láser de Helio-Neón. Parece reducir la severidad de la mucositis
5. Factores Hematopoyéticos estimulantes de colonias (GM-CSF). Una revisión Cochrane⁷ encontró tres ensayos que demuestran su utilidad en la prevención de la mucositis post-quimioterapia.
6. Otras sustancias utilizadas en diversos estudios con resultados no concluyentes son: enjuagues con Alopurinol, Propantelina, suplementación con Glutamina, Vitamina E, sulfato de zinc y Aminofostina.

Recomendaciones para pacientes:

- Higiene bucal adecuada: Utilización de cepillo suave y realizar enjuagues orales con colutorios (solución salina 0.9%, bicarbonato sódico, evitar colutorios con alcohol).

- Hidratación de los labios (aceite de oliva, cremas labiales). En caso de sangrado, utilizar bastoncillos de algodón.
- Evitar alimentos ácidos, fritos, amargos, picantes, muy salados o muy condimentados.
- Evitar verduras crudas, frutas verdes, bebidas gaseosas.
- Tomar preferentemente alimentos blandos o triturados.
- Si el paciente tiene una ingesta escasa, valorar añadir alimentos proteicos (queso, clara de huevo, pollo) grasos (mantequilla, aceite, nata) e hidratos de carbono (miel, zumos).
- La suplementación con glutamina parece disminuir la mucositis secundaria a radioterapia.

NÁUSEAS Y VÓMITOS

La náuseas y vómitos son los efectos adversos al tratamiento oncológico más frecuentes y también más temidos por los pacientes. El objetivo de la terapia antiemética es la prevención total de las náuseas y/o vómitos⁸.

En los últimos años se ha avanzado de forma importante en la prevención y control de la emesis post-quimioterapia⁹.

En la fase aguda, el 35% de los pacientes presenta náuseas y un 13% vómitos, mientras que en la fase tardía un 60% presenta náuseas y un 50% vómitos¹⁰.

La incidencia y severidad de las náuseas/vómitos va a depender sobre todo del tipo y dosis de quimioterápico, aunque existen otros factores de riesgo: sexo femenino, edad joven y mal control previo de la emesis en quimioterapia anterior^{8,11}.

La incidencia de náuseas/vómitos post-radioterapia oscila entre el 40-80%¹² dependiendo del lugar de irradiación (la radioterapia abdominal y cerebral presentan más riesgo emetógeno).

La emesis inducida por la quimioterapia se clasifica en^{9,13}:

- Emesis aguda, aparece en las 24 horas siguientes a la quimioterapia.
- Emesis retardada. Náuseas y vómitos que se presentan después de las primeras 24 horas. El factor de riesgo más importante para la emesis retardada es el mal control de la aguda.
- Emesis anticipada. Se denomina así a la respuesta condicionada que se produce en pacientes que presentaron emesis en ciclos previos de quimioterapia. Entre un 20-40% de los pacientes pueden presentar emesis anticipatorio.

En el tratamiento de la emesis postquimioterapia se utiliza los siguientes fármacos^{8,9,11,13,14}:

Antagonistas del receptor 5-HT₃ (Ondansetrón, Granisetron, Dolasetron, Tropisetron, Palonosetrón).

Se trata de fármacos muy eficaces en la profilaxis de emesis aguda postquimioterapia. El Palonosetrón (fármaco 5 HT₃ de segunda generación) es el único que ha demostrado eficacia en la emesis tardía.

Glucocorticoides. El más estudiado como antiemético es la Dexametasona (se utilizan dosis de 4 a 20 mg). Se desconoce el mecanismo exacto de actuación. Potencian la acción antiemética de los antagonistas 5HT₃.

Antagonistas Dopaminérgicos (Haloperidol, Metoclopramida, Fenotiacinas). El más utilizado es la Metoclopramida a dosis de 1-2 mg/ kg.

Antagonistas de receptores NK1 (Aprepitant). Se trata de un nuevo grupo de fármacos que utilizados junto con los antagonistas 5HT₃ y Dexametasona han conseguido un buen control tanto de la emesis aguda como de la retardada.

Benzodiazepinas (Loracepan, Diazepan, Alprazolán). Se utilizan como fármacos adyuvantes en la emesis anticipatoria. No presentan por sí mismas actividad antiemética.

Cannabinoides (Dronabinol, Nabilona). Se necesitan más estudios que confirmen su utilidad como antieméticos, su utilidad se ve limitada por los efectos tóxicos que producen sobretodo a nivel del sistema nervioso central (somnia, alucinaciones, depresión....).

En la profilaxis de la emesis postquimioterapia se suele utilizar el siguiente esquema^{11,14,15}:

Emesis aguda (día primero)

- Riesgo emetógeno alto: Antagonistas de Serotonina+ Dexametasona+ Aprepitant
- Riesgo moderado: Antagonistas Serotonina+ Dexametasona
- Riesgo bajo: Dexametasona o Metoclopramida

Emesis retardada (día 2-5)

- Riesgo alto: Aprepitant+ Dexametasona
- Riesgo moderado: Dexametasona± Metoclopramida
- Riesgo bajo: Ningún fármaco

En pacientes que a pesar del tratamiento profiláctico presentan emesis secundaria a la quimioterapia algunos autores recomiendan añadir al tratamiento ansiolíticos y antagonistas dopaminérgicos (Metoclopramida, Haloperidol)⁸.

La mejor profilaxis en la emesis anticipatoria es un buen control de la emesis aguda, no obstante cuando se presenta se pueden utilizar Benzodiazepinas y técnicas psicológicas de relajación.

La emesis secundaria a la radioterapia se puede prevenir con antagonistas de la serotonina previa a la irradiación, sobre todo en aquella con alta capacidad emetógena (irradiación corporal total).^{8,11,12}

Recomendaciones para Pacientes con náuseas y/o vómitos

- Utilizar alimentos fríos o a temperatura ambiente, de textura suave.
- Evitar fritos, ácidos o alimentos muy condimentados.
- Evitar beber en las comidas, tomando los líquidos en pequeños sorbos.
- Consumir los alimentos en pequeñas porciones varias veces al día.

DIARREA

Se trata de una complicación frecuente tanto en pacientes que reciben quimioterapia (principalmente 5-fluoracilo, Irinotecan, Metotrexate o Cisplatino)¹⁶ como en pacientes en tratamiento con radioterapia abdominal y/ o pélvica.

La existencia de diarrea puede producir tanto disminución de la calidad de vida del paciente como complicaciones médicas importantes por depleción de volumen y alteraciones electrolíticas¹⁷. Para valorar¹⁸ su gravedad se pueden usar los criterios del National Cancer Institute Common Toxicity (NCI CTC) National Cancer Institute - Complicaciones gastrointestinales. En estos criterios se valora la severidad de la diarrea en cuatro grados según el número de deposiciones/ día, la presencia de deposiciones nocturnas y la necesidad de soporte parenteral.

En la evaluación clínica de un paciente neoplásico con diarrea secundaria al tratamiento debemos realizar una cuidadosa historia clínica que nos permita determinar el grado de severidad (número de deposiciones/día, presencia de moco y/o sangre) así como la repercusión en su situación hemodinámica (hipotensión, síntomas ortostáticos)¹⁹.

Es necesario descartar otras causas de diarrea (medicaciones, impacción fecal, infecciones...).

La diarrea secundaria a la radioterapia se produce en un 50% de los pacientes y suele manifestarse en la tercera semana de tratamiento¹⁷. Existen estudios con resultados no concluyentes sobre la utilidad del Sucralfato (1-2 gramos/día) y los Salicilatos en la prevención de la diarrea secundaria a radioterapia.

TRATAMIENTO

El tratamiento a realizar va a depender del grado de severidad de la diarrea así como de la presencia de factores de riesgo: fiebre, vómitos, neutropenia, sangrado franco en la deposición, dolor abdominal moderado/severo, deshidratación^{16,17}.

Los pacientes con diarrea grado 1 y 2 y sin factores de riesgo van a poder ser tratados ambulatoriamente con medidas farmacológicas y antidiarreicos orales mientras que los de grado 3-4 y/o factores de riesgo van a precisar tratamiento hospitalario^{16,17}.

Medidas no farmacológicas¹⁹.

- Evitar alimentos con lactosa, cafeína, bebidas con gas, alimentos grasos, alimentos ricos en fibra
- Ingerir abundantes líquidos (agua con azúcar y sal, Sueroral®)
- Dieta con manzana, plátano, arroz.

Medidas farmacológicas:

- Loperamida. El régimen habitual consiste en una dosis inicial de 4 mg y posteriormente 2mg cada 2-4 horas ó 2 mg después de cada deposición hasta un máximo de 16 mg/ día. Algunos autores recomiendan añadir tratamiento con una Fluorquinolona oral durante siete días cuando la diarrea persiste más de 24 horas a pesar del tratamiento con Loperamida¹⁶.
- Octreotide. Se trata de un análogo sintético de la somatostatina. Su mecanismo de acción es a través de la disminución de la secreción intestinal y prolongando el tránsito intestinal. Se utiliza a dosis de 100-150 mcg por vía subcutánea tres veces al día¹⁷.

EFFECTOS SECUNDARIOS HEMATOLÓGICOS

Como consecuencia del tratamiento oncológico²⁰⁻²¹ los pacientes pueden presentar efectos tóxicos por afectación del tejido hematopoyético: Anemia, leucopenia, trombopenia. Suelen presentarse entre la primera y tercera semana del tratamiento.

La existencia de efectos tóxicos hematológicos va a condicionar tanto la calidad de vida del paciente como la actitud terapéutica a seguir.

Anemia

La anemia puede ser una de las manifestaciones iniciales del paciente con cáncer (sobre todo en neoplasias hematológicas), su prevalencia oscila entre el 30-90%²². También puede ser un efecto tóxico secundario al tratamiento oncológico, tanto de la quimioterapia²³ como de la radioterapia²⁴.

La incidencia de anemia en el paciente en tratamiento quimioterápico va a depender de diversos factores tales como el tipo y dosis de quimioterápico utilizado o el tipo de tumor (más frecuente en linfomas, pulmón, ovario, genitourinario)²³.

Se define como una disminución de los niveles de hemoglobina (Hb) y se puede clasificar en^{25,26}: Leve (Hb entre ≥ 10 g/dl) Moderada (Hb entre 8-10 g/dl) o Severa (Hb: < 8 g/dl).

La anemia del paciente oncológico puede ser de origen multifactorial pero las causas más frecuentes son²⁷: Pérdidas hemáticas, hemólisis y disminución de la producción de células hematopoyéticas, bien como consecuencia de infiltración medular tumoral o bien por el tratamiento oncológico.

La existencia de anemia en el paciente oncológico puede producir sintomatología diversa (astenia, taquicardia, disnea...) según grado de severidad²⁸ e influir en la calidad de vida del paciente así como en la efectividad del tratamiento oncológico²⁶. La anemia puede ser un factor pronóstico independiente en la supervivencia del paciente oncológico.²⁹

En el tratamiento de la anemia del paciente con cáncer, dependiendo del grado de severidad y de las circunstancias clínicas, se utiliza la transfusión de concentrados de hematíes y la eritropoyetina (EPO).

La EPO es una hormona sintetizada en el hígado (90%) y en el riñón (10%) y cuya principal función es la estimulación de células progenitoras²⁶. En el paciente con cáncer existe una producción de EPO endógena insuficiente³⁰. Su utilización exógena permite disminuir el número de transfusiones²⁶. Antes de utilizar EPO es necesario descartar la existencia de otras causas de anemia como la existencia de sangrado, hemólisis y deficiencias de hierro, ácido fólico o vitamina B12.

Habitualmente se recomienda su utilización en pacientes con Hb <10 g/dl y se puede seguir el siguiente esquema^{25,26,31,32}:

- Iniciar con una dosis de EPO alfa de 150 U/kg 3 veces a la semana durante un mínimo de 4 semanas. Otra posibilidad de tratamiento con menos evidencia es la utilización de una dosis semanal de 40.000 unidades.
- Si a las cuatro semanas de tratamiento no existe respuesta se incrementa la dosis a 300 U/Kg. tres veces/semana.
- La respuesta al tratamiento se mide por el incremento de la hemoglobina. Si ésta se incrementa en más de 1 g/dl en un período de dos semanas se debe reducir la dosis en un 25%. La administración de EPO se mantendrá hasta alcanzar una Hb de 12 g/dl.
- Tanto antes del tratamiento con EPO como durante el mismo se debe descartar la existencia de déficit de hierro (ferritina sérica <100 ng/ml o saturación <20%). Si existe déficit es necesario corregirlo mediante la administración de hierro oral o parenteral.

La administración de Eritropoyetina puede producir efectos adversos como hipertensión, trombosis, cefalea³².

Trombopenia

Se entiende por trombopenia la disminución del recuento sanguíneo de plaquetas (<100-150 x 10⁹/l). En el paciente oncológico puede producirse tanto por infiltración tumoral de la médula ósea como por los tratamientos quimioterápicos. La trombopenia se observa principalmente en pacientes con neoplasias hematológicas.

Su principal complicación clínica es la hemorragia que puede llegar a ser mortal, aunque normalmente no se producen complicaciones hemorrágicas importantes con recuentos superiores a 20 x 10⁹/l.

Cuando existe trombopenia y dependiendo de su grado de severidad puede ser necesaria la transfusión profiláctica de plaquetas.

Indicaciones de transfusión profiláctica de plaquetas^{33,34}:

- Pacientes con leucemia aguda o trasplante de médula ósea.
- Plaquetas < 10 x 10⁹/l.
- 10- 20 x 10⁹/l si existe sangrado, fiebre, mucositis severa, anomalías de la coagulación, hiperleucocitosis.
- En Pacientes con tumores sólidos se transfunden profilácticamente con cifras <10 x 10⁹/l pero en tumores de vejiga o tumores necróticos puede ser necesario realizarlo con cifras de <20 x 10⁹/l.
- Si existe urgencia quirúrgica o es necesario realizar procedimientos diagnósticos invasivos se realizará transfusión profiláctica si la cifra es <50 x 10⁹/l.

Neutropenia

La neutropenia es con frecuencia un efecto tóxico secundario al tratamiento quimioterápico del paciente oncológico y se define como la disminución del recuento absoluto de neutrófilos (<1500/mm³)³⁵. Se habla de neutropenia severa cuando el recuento es menor de 500 neutrófilos/ mm³.

La principal complicación que se puede producir en el paciente neutropénico es la infección, que puede llegar a ser mortal. La severidad de la infección es inversamente proporcional al recuento de neutrófilos.

Se denomina neutropenia febril a la existencia de temperatura axilar mayor de 38,5° C durante más de una hora y con un recuento absoluto de neutrófilos menor de 500 mm³ ³⁶ En un 48-60% de los pacientes que presentan neutropenia febril existe una infección³⁷.

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de neutropenia febril son: el tipo de cáncer (más frecuente en tumores hematológicos), tipo e intensidad de quimioterápicos utilizados, edad avanzada, comorbilidad, sexo femenino y mal estado nutricional³⁸.

En la prevención de la incidencia y de la duración de la neutropenia post-quimioterapia se utilizan factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF), que están indicados en los siguientes casos^{35,39,40}:

- Profilaxis Primaria en pacientes con alto riesgo de desarrollar neutropenia febril o en aquellos que en caso de desarrollarla tienen riesgo de presentar complicaciones severas (edad avanzada, tratamiento previos, mal estado general). En pacientes con Leucemia Aguda Mieloide después de completar el tratamiento de inducción.

- La Profilaxis secundaria se realiza en pacientes que desarrollaron neutropenia febril en ciclos previos.
- En la neutropenia febril se usan junto con el tratamiento antibiótico en pacientes en los que se prevea un alto riesgo de complicaciones asociadas a la infección y tengan factores de mal pronóstico (<110 neutrófilos/mm³, enfermedad primaria no controlada, hipotensión, bacteriemia, comorbilidad).
- Debe evitarse el uso de factores estimulantes en pacientes en tratamiento concomitante de radioterapia y quimioterapia por la alta incidencia de trombopenia que se objetiva en estos pacientes.

Los factores estimulantes de granulocitos (G-CSF) se utilizan a dosis de 5 mg/ Kg/ día por vía subcutánea, 24-72 horas después de finalizar el ciclo de quimioterapia. Se suele mantener el tratamiento hasta que se alcanza un recuento de neutrófilos de 10.000/ mm³ ^{39,40}.

OTROS EFECTOS SECUNDARIOS AL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO

Alopecia

La pérdida de pelo es uno de los efectos secundarios más frecuentes del tratamiento oncológico⁴¹. Se trata de un efecto tóxico normalmente reversible pero con gran repercusión psicológica. Afecta principalmente a la cabeza, pero puede aparecer en cualquier parte del cuerpo.

La caída del pelo normalmente se produce en la 2-3 semana después de iniciado el tratamiento y su recuperación se suele producir entre 3-6 meses después de finalizarlo. Muchas veces el nuevo pelo es de diferentes características⁴².

El grado de alopecia en cada paciente va a ser variable y puede depender del tipo de quimioterápico utilizado, de su dosis y de la vía de administración⁴² (altas dosis y por vía intravenosa van a producir más incidencia de alopecia).

En la prevención de la alopecia se han utilizado diferentes fármacos, pero ninguno presenta resultados concluyentes^{41,42}. La utilización de medios físicos que producen vasoconstricción superficial a nivel del cuero cabelludo parece tener alguna utilidad por disminuir la llegada del fármaco a la raíz pilosa (Scalp tourniquet, Scalp hypothermia)⁴¹⁻⁴³.

Neumonitis post-radioterapia

Su incidencia varía entre el 5-20% de pacientes con cáncer de pulmón que reciben radioterapia dependiendo de la dosis y del volumen de tejido irradiado⁴⁴.

Suele manifestarse entre 2-3 meses después de la radiación y sus síntomas principales son la disnea y la tos no productiva⁴⁵. Radiográficamente suele observarse una zona de infiltrado que se corresponde con los campos irradiados. Puede evolucionar hacia fibrosis pulmonar.

En el tratamiento se suelen utilizar corticoides a dosis de 1 mg/kg con resultados muy variables⁴⁵. Diversos estudios han demostrado la disminución de incidencia de Neumonitis post-radioterapia utilizando Amifostina^{44,45}.

Eritema post-radioterapia^{46,47}

Con frecuencia la piel de la zona irradiada puede presentar dermatitis, que se suele observar 2-3 semanas después de finalizar la radioterapia.

Se manifiesta como un enrojecimiento cutáneo que progresivamente presenta una pigmentación oscura. El paciente, en ocasiones, refiere quemazón o prurito.

Pueden ser útiles estas recomendaciones para prevenirla:

- Utilizar para el lavado agua sola o jabones suaves no alcalinos
- No frotar ni tapar con esparadrapo la piel de la zona afectada
- Mantener una hidratación adecuada de la piel evitando productos derivados del petróleo
- No utilizar ropa ajustada
- Una vez que se presente el eritema se puede reducir la inflamación con cremas de hidrocortisona al 1%.
- Evitar la radiación solar sobre la piel durante el primer año post-radioterapia.

COMPLICACIONES CUTÁNEAS DE LA QUIMIOTERAPIA

Los fármacos quimioterápicos pueden producir efectos secundarios a nivel cutáneo tanto de forma localizada como de forma sistémica. Habitualmente el efecto tóxico más frecuente es la alopecia pero podemos observar otras complicaciones cutáneas como la hiperpigmentación, reacciones cutáneas de hipersensibilidad, fotosensibilidad, cambios en uñas y el llamado Síndrome Hand-Foot o Eritema acral⁴⁸.

La mayoría de los efectos secundarios a nivel cutáneo tienen solo repercusión estética, pero algunos tienen una importante repercusión clínica.

Síndrome Hand-Foot o Eritema Acral o Eritrodisestesia palmo-plantar^{48,49}

Se trata de un síndrome caracterizado por la existencia de eritema doloroso palmo-plantar. Suele ser simétrico y normalmente está precedido por una sensación de hormigueo a ese nivel.

Los principales agentes quimioterápicos implicados son la Doxorubicina, Cytarabina, Docetaxel, 5-Fluorouracilo y Capecitabina. Este último es de utilización por vía oral y puede producir este cuadro hasta en un 64% de pacientes y es dosis dependiente.⁵⁰

Se trata interrumpiendo o disminuyendo el fármaco implicado. También se pueden usar corticoides y piridoxina con resultados variables. Suele curar en 2-4 semanas tras finalizar el tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hsu K, Toljanic J, Bedard JF, Joyce Robin. Oral toxicity associated with chemotherapy. [Monografía en Internet]. Waltham (MA): Uptodate; 2006 [acceso 25 de Febrero de 2006]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
2. Alonso Castell P; Basté Dencàs MA; Creus Viles M; del Pino Gaya B; Gómez Blasco C; Gómez Gener, A et al. Prevención y tratamiento de la mucositis en el paciente onco-hematológico. *Farmacia Hosp* 2001; 25(3):139-149
3. Clarkson JE, Worthington HV, Eden OB. Prevention of oral mucositis or oral candidiasis for patients with cancer receiving chemotherapy (excluding head and neck cancer). *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):Cd000978 [Medline] Texto completo en Biblioteca Cochrane]
4. National Cancer Institute. Mucositis oral. Complicaciones orales de la quimioterapia y la radioterapia a la cabeza y cuello [Internet]. National Cancer Institute; 19/4/2006. [acceso 8 de Marzo 2006] Disponible en: National Cancer Institute
5. Chunk T, Hamilton R, Brockstein B. Complications of radioterapia for head and neck cancer [Monografía en Internet]. Waltham (MA): Uptodate; 2006 [acceso 25 de Febrero de 2006]. Disponible en <http://www.uptodate.com/>
6. Sharma R, Tobin P, Clarke SJ. Management of chemotherapy-induced nausea, vomiting, oral mucositis, and diarrhea *Lancet Oncol* 2005 Feb;6(2):93-102 [Medline]
7. Clarkson JE, Worthington HV, Eden OB. Intervenciones para el tratamiento de la candidiasis oral en pacientes que reciben tratamiento para el cáncer (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 2, 2006. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 2. Chichester, UK :John Wiley & Sons, Ltd.). [Resumen][Texto completo en Biblioteca Cochrane].
8. Gralla RJ, Osoba D, Kris MG et al. Recommendations for the Use of Antiemetics: Evidence-Based, Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol* 1999 17: 2971 [Medline] [Texto completo]
9. Hesketh PJ. Prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. [Monografía en Internet]. Waltham (MA): Uptodate; 2006 [acceso 19 de Marzo de 2006]. Disponible en <http://www.uptodate.com/>
10. Grumberg SM, Deuson RR, Mavros P et al. Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics. *Cancer*. 2004 May 15;100(10):2261-8. [Texto completo]
11. National Cancer Institute. Nausea y vómito. [Internet]. En: National Cancer Institute; 10/5/06 [acceso 18 de Marzo 2006]. Disponible en: National Cancer Institute
12. Feyer PCh, Maranzano E, Molassiotis A, Clark-Snow RA, Roila F, Warr D, Olver I. Radiotherapy-induced nausea and vomiting (RINV): antiemetic guidelines. *Support Care Cancer*. 2005 Feb;13(2):122-8. Epub 2004 Dec 8 [Medline]
13. Gómez-Raposo C, Feliú-Batlle J, Gonzalez-Barón M. Prevención y control de las náuseas y los vómitos inducidos por quimioterapia. *Med Clin (Barcelona)*. 2006; 126(4):143-151. [Medline]
14. National Comprehensive Cancer Network Antiemesis. Clinical practice Guidelines in oncology-v.1.2005. [Internet]. National Comprehensive Cancer Network; v.2.2006 [18 de Marzo 2006]. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/antiemesis.pdf.
15. ESMO Minimum Clinical Recommendations for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting (NV). *Ann Oncol (Supplement 1)*:177-179, 2005 [Medline]
16. Halmos B, Eder JP. Enterotoxicity of chemotherapeutic agents. [Monografía en Internet]. Waltham (MA): Uptodate; 2006 [acceso 18 de Marzo de 2006]. Disponible en <http://www.uptodate.com/>
17. Benson AB, Ajani JA, Catalano RB, et al. Recommended Guidelines for the Treatment of Cancer Treatment-Induced Diarrhea. *J Clin Oncol* 2004 22: 2918-2926 [Medline] [Texto completo]
18. BCCA Guidelines for Management of Chemotherapy-induced Diarrhea. [Internet]. En BC Cancer Agency; October 2004 [acceso 18 de Marzo de 2006] Disponible en <http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/4E7EF86A-EAA5-4F3C-B147-B2512799F6B3/7371/GuidelinesforManagementofCID.pdf>
19. National Cancer Institute. Complicaciones gastrointestinales. [Internet]. En: National Cancer Institute; 11/05/06. [18 de Marzo 2006]: Disponible en: National Cancer Institute
20. Adverse effects of antineoplastic drugs. EBM Guidelines [Internet]. Finnish Medical Society Duodecim. [Acceso 7 de Marzo 2006]. Disponible en: <http://www.ebm-guidelines.com/home.html>
21. Adverse effects of Radiotherapy. EBM Guidelines [Internet]. Finnish Medical Society Duodecim. [Acceso 7 de Marzo 2006]. Disponible en <http://www.ebm-guidelines.com/home.html>
22. Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. *Am J Med*. 2004 Apr 5;116 Suppl 7A:11S-26S. [Medline]
23. Groopman J, Itri L. Chemotherapy-Induced Anemia in Adults: Incidence and Treatment. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1616-1634. [Medline] [Texto completo]
24. Harrison L, Shasha D, Shiao L, White C, Ramdeen B, Portenoy R. Prevalence of anemia in cancer patients undergoing radiation therapy. *Semin. Oncol*. 2001 Apr;28(2 Suppl 8):54-59 [Medline]
25. National Comprehensive Cancer Network. Cancer-and Treatment-related Anemia. Clinical practice Guidelines in oncology-v.1.2006. National Comprehensive Cancer Network; v.2.2006 [31 de Marzo de 2006]. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/antiemesis.pdf.
26. Bohlius J, Langensiepen S, Schwarzer G, Seidenfeld J, Piper M, Bennet C, Engert A. Eritropoyetina para los pacientes con enfermedades malignas (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). [Resumen][Texto completo en Biblioteca Cochrane]
27. Drews RE. Hematologic consequences of malignancy: Anemia. [Monografía en Internet]. Waltham (MA): Uptodate; 2006 [acceso 31 de febrero de 2006]. Disponible en <http://www.uptodate.com/>
28. Ludwig H, Strasser K. Symptomatology of anemia. *Semin. Oncol*. 2001 Apr;28(2 Suppl 8):7-14. [Medline]
29. Caro J, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer. A systematic, quantitative review. *Cancer* 2001;91:2214-21. [Resumen]
30. Miller, CB, Jones, RJ, Piantadosi, S, Abeloff, MD, Spivak, JL. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer *N Engl J Med* 1990 322: 1689-1692 [Medline]
31. Quirt I, Bramwell V, Charette M, Oliver T, and the Systemic Treatment Disease Site Group. The Role of Erythropoietin in the management of Cancer Patients with non-hematologic malignancies receiving chemotherapy. *Curr Oncol*. 2003;10(2):84-101 [Medline]
32. Rizzo JD, Lichtin A, Woolf SH, Seidenfeld J, Bennett CL, Cella D, Djulbegovic B, Goode M J, Jakubowski A, Lee S, Miller CB, Rarick MU, Regan D H, Browman G P, Gordon, Michael S. Use of Epoetin in Patients With Cancer: Evidence-Based Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *J Clin Oncol* 2002 20: 4083-4107 [Medline] [Texto completo]

33. Schiffer CA, Anderson K C, Bennett C L, Bernstein S, Elting L S, et al. Platelet Transfusion for Patients With Cancer: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001 19: 1519-1538 [Medline] [Texto completo]
34. Wandt H, Ehninger G, Gallmeier WM. New Strategies for Prophylactic Platelet Transfusion in Patients with Hematologic Diseases. *Oncologist* 2001 6: 446-450. [Medline] [Texto completo]
35. Larson RA. Hematopoietic colony-stimulating factors for treatment and prophylaxis of chemotherapy-induced febrile neutropenia. [Monografía en Internet]. Walthman (MA):Uptodate;2006 [acceso 6 de Marzo de 2006]. Disponible en <http://www.uptodate.com/>
36. ESMO Minimum Clinical Recommendations for the application of hematopoietic growth factors. *Annals of Oncology* 16 (Suplement 1):180-182, 2005 [Medline] [Texto completo]
37. National Comprehensive Cancer Network. Fever and neutropenia. Clinical practice Guidelines in oncology-v.1.2005 [Internet]. National Comprehensive Cancer Network.v.1.2005 [12de Abril de 2006] http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/fever.pdf
38. National Comprehensive Cancer Network Myeloid Growth Factors. Clinical practice Guidelines in oncology-v.1.2005 [Internet]. En: National Comprehensive Cancer Network. [12de Abril de 2006] Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/myeloid_growth.pdf
39. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, Crawford J, Demetri GD, Pizzo PA, Schiffer CA, Smith TJ, Somlo G, Wade JC, et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. *J Clin Oncol* 2000;18:3558–3585 [Medline]
40. Holter J, Ozer H. Hematopoietic Growth Factors. En: De Vita V. Hellman S, Rosemberg A. Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: Lippincott-Raven 2005. p. 2442-2457.
41. Berger A, Karakunel J. Hair Loss. Adverse Effects of Treatment. En: De Vita V. Hellman S, Rosemberg A. Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: Lippincott-Raven 2005.p. 2556-2559
42. Joyce R. Chemotherapy-induced alopecia. [Monografía en Internet]. Walthman(MA): Uptodate;2006 [acceso 6 de Marzo de 2006]. Disponible en <http://www.uptodate.com/>
43. Adverse effects of antineoplastic drugs. EBM Guidelines [Internet]. Finnish Medical Society Duodecim. [Acceso 7de Marzo de 2006]. Disponible en <http://www.ebm-guidelines.com/home.html>
44. Montero A, Hervás A, Morera R, Sancho S, Córdova, Corona JA, Rodríguez I, Cajón E, Ramos A. Control de síntomas crónicos. Efectos secundarios del tratamiento con Radioterapia y Quimioterapia. *Oncología* 2005; 28 (3): 41-50. [Texto completo]
45. Stover D, Kaner R. Pulmonary toxicity. Adverse Effects of Treatment. En: De Vita V. Hellman S, Rosemberg A. Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2005.p.2534-2545.
46. Bolderston A, Lloyd NS, Wong RKS, Holden L, Robb-Blenderman L. The Prevention and management of acute skin reactions related to radiation therapy. [Internet]. En: Cancer care Ontario [acceso 18 de Marzo de 2006]. Disponible en <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc13-7s.pdf>
47. BC Cancer Agency. Erythema. BC Cancer Agency [acceso 18 de Marzo de 2006] Disponible en Cancer Management Guidelines: BC Cancer Agency
48. Selkin BA, Savarese D. Cutaneous complications of chemotherapy. [Monografía en Internet]. Walthman (MA):Uptodate;2006 [acceso 6 de Marzo de 2006]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
49. Nagore E, Insa A, Sanmartín O. Antineoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia ('hand-foot') syndrome. Incidence, recognition and management. *Am J Clin Dermatol.* 2000 Jul-August;1(4):225-34. [Medline]
50. Heo Ys, Chang Hm, Kim TW, Ryu MH, Ahn JH et al. Hand-foot syndrome in patients treated with capecitabine-containing combination chemotherapy. *J Clin Pharmacol.* 2004 Oct;44(10):1166-72 [Medline].