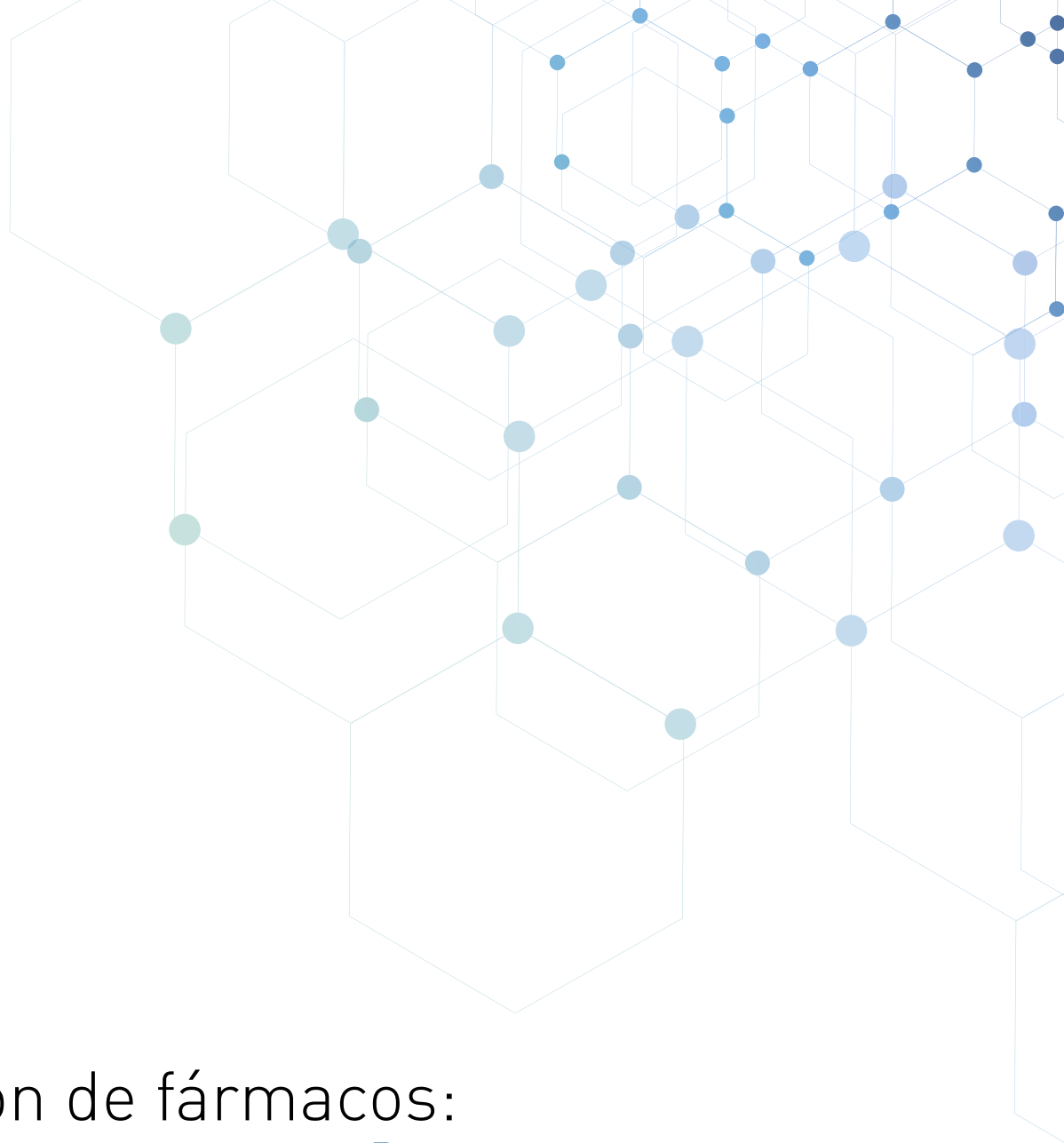


Revisión de fármacos: **cáncer de próstata** y **cáncer renal**



**Entrevista clínica y atención farmacéutica
al paciente oncohematológico**



Revisión de fármacos:
cáncer de próstata
y **cáncer renal**

**Entrevista clínica y atención farmacéutica
al paciente oncohematológico**

© 2018 Springer Healthcare Ibérica.
© Freepik (Imagen de portada)
ISBN: 978-84-09-02495-7

Ninguna parte de esta publicación podrá reproducirse o transmitirse por medio alguno o en forma alguna, bien sea electrónica o mecánicamente, tales como el fotocopiado y la grabación o a través de cualquier sistema de almacenamiento y recuperación de información sin el previo consentimiento escrito de los Autores y/o de Springer Healthcare Ibérica.

Aunque se ha tenido el máximo cuidado en la recopilación y verificación de la información contenida en esta publicación con el objeto de asegurar su veracidad, los Autores, Springer Healthcare Ibérica y sus asociados no se responsabilizarán de la actualización continuada de la información ni de cualquier omisión, inexactitud o error expresado en esta publicación. Tampoco se responsabilizarán de los posibles perjuicios y/o daños que se pudieran ocasionar a individuos o instituciones que pudieran ser consecuencia de la utilización de la información, métodos, productos, instrucciones e ideas que se proporcionen en esta publicación. Dado el rápido progreso con el que avanza las ciencias médicas, los Autores, Springer Healthcare Ibérica y sus asociados recomiendan que se realicen las comprobaciones oportunas al margen de los diagnósticos y dosificaciones que se indican en esta publicación. La inclusión o exclusión de cualquier producto no implica que su uso esté recomendado o rechazado. El uso que se haga de marcas comerciales se destina únicamente a meros fines de identificación del producto y no implica el respaldo o patrocinio del mismo. Las opiniones manifestadas no reflejan necesariamente las de los Autores o las de Springer Healthcare Ibérica y sus asociados.



Springer Healthcare Ibérica, S.L.
Rosario Pino, 14 – 4ª Planta. 28020 Madrid. España
Centralita: +34 91 555 40 62
www.springerhealthcare.com
www.springernature.com

Part of the Springer Nature group



Índice de autores

Grupo de Farmacia Oncológica de la SEFH (GEDEFO)

Coordinadoras del documento

Beatriz Bernárdez Ferrán

Board Certified Oncology Pharmacist, Facultativa Especialista de Área, Unidad de Farmacia Oncológica, Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, A Coruña.

Irene Mangues Bafalluy

Board Certified Oncology Pharmacist, Unidad de Farmacia Oncohematológica, Servicio de Farmacia, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida.

M. Estela Moreno Martínez

Board Certified Oncology Pharmacist, Adjunta de Farmacia, Equipo Atención Farmacéutica Onco-Hematología, Servicio de Farmacia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Autores del documento

David Conde Estévez

Board Certified Oncology Pharmacist, Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital del Mar, Barcelona IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques), Barcelona.

Margarita Garrido Siles

Board Certified Oncology Pharmacist, Facultativa Especialista Farmacia Hospitalaria, Unidad de Farmacia Oncológica, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga.

Paula de Juan-García Torres

Board Certified Oncology Pharmacist, Facultativa Especialista de Área, Unidad de Farmacia Oncohematológica, Servicio de Farmacia, Hospital Universitario, Guadalajara.

José Antonio Marcos Rodríguez

Board Certified Oncology Pharmacist, Área Onco-Hematología, Unidad de Gestión Clínica Farmacia, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

Virginia Martínez Callejo

Board Certified Oncology Pharmacist, Facultativa Especialista de Área, Farmacia Oncológica, Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

M. Ángeles Parada Aradilla

Board Certified Oncology Pharmacist, Área Onco-Hematología, Hospital Comarcal Sant Jaume de Calella, Corporació de Salut del Maresme i la Selva, Calella, Barcelona.



Introducción

El farmacéutico oncohematológico debe optimizar la farmacoterapia y proveer al paciente de información sobre su tratamiento con el fin de mejorar la seguridad, la comprensión y adherencia al tratamiento, y potenciar su autonomía. La comunicación y, por lo tanto, la entrevista clínica, son puntos clave para conseguir estos objetivos.

Este documento es una revisión farmacológica del cáncer de próstata y renal y constituye una ayuda para la entrevista clínica al paciente oncohematológico. Así mismo, está alineado con el Plan Estratégico de Atención Farmacéutica al Paciente Oncohematológico 2020 y con el Mapa Estratégico de Pacientes Externos Oncohematológicos (MAPEX-OH) y abarca tanto al paciente en tratamiento antineoplásico parenteral como oral.

Se plantea un documento eminentemente práctico que ayude a estandarizar la entrevista clínica y que garantice una atención farmacéutica de calidad para conseguir el máximo beneficio clínico contribuyendo a mejorar los resultados en salud de una manera eficiente. Se abordan dos patologías (cáncer de próstata y renal) con los aspectos más importantes sobre su fisiopatología, factores de riesgo, signos y síntomas y diagnóstico, así como aquellas recomendaciones más relevantes para sus alternativas terapéuticas.

En la actualidad, el Grupo de Farmacia Oncológica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (GEDEFO_SEFH) está desarrollando un modelo de estratificación de pacientes oncohematológicos en función de la complejidad de este y de su tratamiento con la finalidad de ofrecer atención farmacéutica individualizada y conseguir el máximo beneficio clínico de una manera eficiente. Todo ello a partir de la información documentada en la historia clínica y de la entrevista clínica que el farmacéutico oncohematológico realiza al paciente.

Los autores en representación de GEDEFO
Abril de 2018



Índice

1. Cáncer de próstata	1
1.1. Introducción	1
1.2. Fisiopatología	1
1.3. Factores de riesgo	1
1.4. Signos y síntomas	1
1.5. Historia natural de la enfermedad	1
1.6. Diagnóstico	1
1.7. Tratamiento	2
Ficha 1. Recomendaciones para el tratamiento del cáncer de próstata con abiraterona	6
Ficha 2. Recomendaciones para el tratamiento del cáncer de próstata con enzalutamida	8
Ficha 3. Recomendaciones para el tratamiento del cáncer de próstata con docetaxel	10
Ficha 4. Recomendaciones para el tratamiento del cáncer de próstata con cabazitaxel	12
Ficha 5. Recomendaciones para el tratamiento del cáncer de próstata con radio-223	14
BIBLIOGRAFÍA REFERENCIADA	16
2. Cáncer renal	17
2.1. Introducción	17
2.2. Fisiopatología	17
2.3. Factores de riesgo	17
2.4. Signos y síntomas	17
2.5. Historia natural de la enfermedad	17
2.6. Diagnóstico	18
2.7. Tratamiento	18
Ficha 6. Recomendaciones para el tratamiento del cáncer renal con sunitinib	26
Ficha 7. Recomendaciones para el tratamiento del cáncer renal con pazopanib	28

Ficha 8. Recomendaciones para el tratamiento del cáncer renal con temsirolimus	30
Ficha 9. Recomendaciones para el tratamiento del cáncer renal con everolimus	32
Ficha 10. Recomendaciones para el tratamiento del cáncer renal con axitinib	34
Ficha 11. Recomendaciones para el tratamiento del cáncer renal con sorafenib	36
Ficha 12. Recomendaciones para el tratamiento del cáncer renal con nivolumab.	38
BIBLIOGRAFÍA REFERENCIADA	40
RECURSOS DE INFORMACIÓN	42

1. Cáncer de próstata

1.1. Introducción

El cáncer de próstata se encuentra entre los tumores más frecuentemente diagnosticados en España¹. En el año 2012, según datos de Globocan, fue el segundo tumor más diagnosticado, con 27.853 casos nuevos, por detrás del cáncer de colon y por delante del cáncer de pulmón². Sin embargo, si fragmentamos su incidencia por sexos, en España en 2012 fue el tumor más frecuente en varones. A pesar de que la incidencia del cáncer en general continuará aumentando en los próximos años, en los últimos 10 años se ha observado una disminución del 2% en la incidencia del cáncer de próstata^{3,4}.

En cuanto a mortalidad, el cáncer de próstata ocupa un discreto lugar (5.481 muertes), con una tendencia descendente (3% en los últimos 10 años)². Sin embargo, y pese a que las cifras de mortalidad por cáncer son muy elevadas, los estudios indican que la supervivencia de los pacientes oncohematológicos ha aumentado de forma continua en los últimos años en todos los países europeos. Esto es especialmente relevante para el cáncer de próstata, probablemente debido al diagnóstico precoz⁵.

1.2. Fisiopatología

El cáncer de próstata está estrechamente relacionado con el receptor androgénico y los andrógenos (testosterona y dihidrotestosterona). En concreto, el inicio y la progresión del cáncer de próstata están relacionados con una desregulación de muchas vías de transducción de señales, pero aún no se han descrito los genes exactos y las vías concretas implicadas. El receptor androgénico es el que mejor está estudiado. Otras dianas son NKX3.1, FOXA1 y Myc, PTEN, RB y TMPRSS2.

1.3. Factores de riesgo

Los factores de riesgo del cáncer de próstata son la edad (con una media al diagnóstico de 66 años), la raza (más común en afroamericanos y menos en asiáticos) y una historia familiar de cáncer de próstata. Otros probables factores de riesgo son la dieta (un alto contenido en grasas parece aumentar el riesgo), la obesidad y la ocupación laboral.

1.4. Signos y síntomas

Suele ser asintomático en las primeras fases. Cuando la enfermedad está algo más avanzada suelen aparecer alteraciones en la micción, impotencia, edema en las extremidades inferiores, anemia y pérdida de peso.

1.5. Historia natural de la enfermedad

El cáncer de próstata suele ser indolente y asintomático en las fases tempranas. La extensión de la enfermedad puede ser local, por vía linfática o a los ganglios linfáticos. Las metástasis suelen ser óseas (80%), aunque también se han descrito en el hígado y el pulmón.

1.6. Diagnóstico

- Historia, examen físico, antígeno prostático específico (PSA), tomografía computarizada (TC), resonancia magnética, ecografía transrectal y gammagrafía ósea.
- Biopsia de próstata.

- Histología: en un 99% de los casos se trata de un adenocarcinoma.
- Escala de Gleason (puntuación de 2 a 10):
 - Puntuaciones de 2 a 4 son de lento crecimiento, tumores bien diferenciados.
 - Puntuaciones de 8 a 10 son tumores más agresivos y pobremente diferenciados.
 - Cuanta más elevada es la puntuación, más alta es la probabilidad de expansión extracapsular.

1.7. Tratamiento

El tratamiento se basa en el estadio de la enfermedad, pero también en las estratificaciones de riesgo⁶.

Enfermedad localizada (T1a-c, T2a-c, N0M0)

El tratamiento dependerá también de la edad del paciente, de su estado clínico y de sus preferencias.

- Seguimiento activo: se basa en la premisa de que el cáncer de próstata es una enfermedad benigna e indolente. Este seguimiento es apropiado para pacientes con una esperanza de vida inferior a 10 años y enfermedad de bajo grado.
- Radioterapia: es la opción para pacientes no candidatos a cirugía.
- Prostatectomía radical: es el tratamiento curativo si el tumor está confinado en la próstata. Se reserva para pacientes con una esperanza de vida superior a 10 años⁷.
- Terapia de deprivación androgénica: tiene como objetivo inducir niveles de castración de testosterona (< 50 ng/dL).
 - Castración quirúrgica: orquiectomía.
 - Castración química: análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) (leuprolida [Eligard®]^{8,9}, goserelina [Zoladex®]¹⁰, triptorelina [Decapeptyl®]¹¹) o antagonistas.

Enfermedad localmente avanzada (T3 y T4)

- Radioterapia ± terapia hormonal concomitante/adyuvante/neoadyuvante.
- Prostatectomía radical con disección de ganglios linfáticos pélvicos ± terapia hormonal concomitante/adyuvante/neoadyuvante.

Enfermedad recurrente o metastásica

- Criterios para iniciar terapia de deprivación androgénica:
 - Testosterona < 50 ng/dL, y
 - Velocidad del PSA o tiempo de duplicación del PSA rápido, y
 - Esperanza de vida larga.
- Recurrencia del PSA sin evidencia de enfermedad metastásica (recurrencia bioquímica): se puede tratar con radioterapia con o sin terapia de deprivación androgénica u observación.

Terapia hormonal de primera línea

- Orquiectomía bilateral.
- Agonistas LHRH (Tabla 1).
- Antiandrógenos: flutamida¹², bicalutamida (Casodex®)¹³. Solo se pueden usar en combinación con análogos de LHRH.

Tabla 1. Agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante y sus efectos adversos

Fármaco	Dosis	Efectos adversos
Goserelina ¹⁰ (Zoladex®)	3,6 mg s.c. mensual 10,8 mg s.c. cada 12 semanas	<i>Eventos agudos:</i> recrudescimiento tumoral, ginecomastia, sofocos, disfunción eréctil, edema, reacciones en el punto de inyección, etc. <i>A largo plazo:</i> osteoporosis, fractura, obesidad, resistencia a la insulina, alteración en los lípidos, aumento del riesgo de diabetes y eventos cardiovasculares
Leuprolida (Eligard®) ⁸	7,5 mg i.m./s.c. mensual 22,5 mg i.m./s.c. cada 3 meses 45 mg i.m./s.c. cada 6 meses	
Triptorelina (Decapeptyl®) ¹¹	3,75 mg i.m. mensual 11,25 mg i.m. cada 3 meses 22,5 mg i.m. cada 6 meses	

Nota importante: es esencial verificar que no queda polvo sin suspender en el vial. La suspensión obtenida se extrae de nuevo con la jeringa, sin invertir el vial. A continuación, se cambia la aguja de reconstitución y se utiliza la aguja para inyección (20 G, con dispositivo de seguridad) para administrar el producto.

Terapia hormonal de segunda línea

Cuando el tumor es resistente a terapia de deprivación androgénica. Las terapias de corticosteroides (dexametasona o prednisona), ketoconazol (no disponible actualmente, uso fuera de indicación) y megestrol generalmente se reservan para pacientes sin evidencia de metástasis a distancia.

Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración: testosterona sérica < 20 ng/dL y enfermedad progresiva.

Terapias sistémicas

a) Docetaxel¹⁴ + prednisona¹⁵

- Indicaciones: tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico refractario a hormonas¹⁶.
- Dosis: docetaxel 75 mg/m² cada 3 semanas y prednisona 5 mg por vía oral cada 12 h.
- Duración del tratamiento: se suele administrar un máximo de 6 ciclos.
- Efectos secundarios frecuentes: neutropenia, anemia, alopecia, náuseas, vómitos, estomatitis y diarrea.
- Efectos secundarios más graves (grado ≥ 3): neutropenia (10%), diarrea (10%), anemia (2%) y neutropenia febril (1%).

b) Abiraterona¹⁷ + prednisona¹⁵

La abiraterona es el cabeza de serie de los inhibidores selectivos de la biosíntesis de andrógenos. Bloquea el citocromo P450 CYP17, una enzima que participa en la biosíntesis de testosterona. La prednisona ayuda a bloquear la retroalimentación positiva a nivel hipofisario por déficit de cortisol. De esta manera, se disminuye la posibilidad de sufrir un aumento de tensión arterial, que haya retención de líquidos o hipopotasemia^{18,19}.

- Indicaciones: pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que estén asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada. También está indicada en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel.
- Dosis: abiraterona 1.000 mg al día (2 comprimidos de 500 mg al día) junto a prednisona 5 mg cada 12 h. La abiraterona se deberá tomar con el estómago vacío (1 hora antes o 2 horas después de las comidas). La prednisona debe tomarse con las comidas.

- Duración del tratamiento: tomar diariamente hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
- Efectos secundarios más frecuentes: fatiga (39%), edema periférico (28%), hipertensión (22%), trastornos cardiacos (19%) e hipopotasemia (17%). Como consecuencia de la administración de prednisona, pueden producirse efectos a corto y largo plazo: a corto plazo se puede observar retención de líquidos y puede facilitar dehiscencia postoperatoria; a largo plazo puede producir acné, hirsutismo, menor absorción de calcio e hipertensión.
- Efectos secundarios más graves: trastornos cardiacos (6%), hepatotoxicidad (5%), hipertensión (4%), hipopotasemia (2%) y edema periférico (< 1%).
- Interacciones: la abiraterona es sustrato del CYP3A4, por lo que sus inhibidores o inductores potentes pueden aumentar o disminuir los niveles de abiraterona en sangre, respectivamente. Además, la abiraterona es un inhibidor potente de CYP1A2, CYP2C8 y CYP2D6, por lo que podría afectar a la medicación concomitante que sea sustrato de estos complejos enzimáticos. También es inhibidor de la glicoproteína-P.
- Monitorizar: PSA, transaminasas, tensión arterial y potasio. Se deben medir las concentraciones séricas de transaminasas antes de iniciar el tratamiento, cada 2 semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes. Asimismo, se monitorizarán la tensión arterial, el potasio sérico y la retención de líquidos una vez al mes. Sin embargo, se debe monitorizar a los pacientes con un riesgo significativo de insuficiencia cardiaca congestiva cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes. El uso de glucocorticoides puede aumentar la hiperglucemia, por lo que se ha de medir con frecuencia la glucemia en pacientes diabéticos.

c) Enzalutamida²⁰

Es un inhibidor del receptor androgénico. Bloquea la unión androgénica y la subsiguiente translocación del receptor al núcleo y su unión al ADN. La enzalutamida inhibe el reclutamiento del coactivador. Tiene un metabolito activo con una actividad similar^{21,22}.

- Indicaciones: tratamiento de varones adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada. También está indicada para el tratamiento de varones adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel.
- Dosis: 160 mg una vez al día (4 comprimidos de 40 mg), que se deberán tomar con o sin alimentos.
- Duración del tratamiento: tomar diariamente hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
- Efectos secundarios más frecuentes: astenia/fatiga (34%), diarrea (21%), sofocos (20%), dolor musculoesquelético (14%) y cefalea (12%).
- Efectos secundarios más graves (grado ≥ 3): fatiga (6%), diarrea (1%), trastorno cardiaco (1%), dolor musculoesquelético (1%) y crisis epilépticas (0,5%).
- Interacciones: se debe controlar la medicación concomitante debido a que la enzalutamida puede disminuir la concentración de los fármacos que son sustratos de CYP 3A4, 2C9 o 2C19.

d) Cabazitaxel²³

Es un derivado de los taxanos que inhibe la despolimerización de los microtúbulos²⁴.

- Indicaciones: en combinación con prednisona o prednisolona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico hormonorresistente tratados anteriormente con una pauta terapéutica que contuviese docetaxel.

- Dosis: 25 mg/m² cada 3 semanas en combinación con prednisona. Se debe premedicar con un antihistamínico, un corticosteroide y un antagonista H2.
- Duración del tratamiento: hasta progresión o toxicidad. En el ensayo pivotal frente a mitoxantrona, la mediana de ciclos administrados fue de 6 y el 30% de los pacientes en el grupo de cabazitaxel completaron los 10 ciclos establecidos en el protocolo.
- Efectos secundarios frecuentes: anemia (98%), leucopenia (96%), neutropenia (94%), trombocitopenia (48%) y diarrea (47%).
- Efectos secundarios más graves (grado ≥ 3): neutropenia (82%), leucopenia (69%), anemia (11%), neutropenia febril y diarrea (6%).

e) Otros tratamientos:

- **Radio-223²⁵:** es un radiofármaco emisor alfa que se une selectivamente a las áreas con metástasis óseas²⁶. Está indicado para el tratamiento de adultos con cáncer de próstata resistente a la castración, con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas. Como radiofármaco, tras su administración debe tenerse cuidado cuando se manipulan materiales como la ropa de cama, que están en contacto con los fluidos corporales (como derrame de orina, heces, vómitos, etc.). Se excreta principalmente por las heces.
 - Efectos secundarios frecuentes: náuseas (36%), anemia (31%), fatiga (26%), diarrea (25%), vómitos (18%) y trombocitopenia (12%).
 - Efectos secundarios más graves: anemia (13%), trombocitopenia (6%) y neutropenia (3%).
- **Sipuleucel-T²⁷:** no está disponible en España. Es un fármaco que actúa por inmunoterapia celular activa²⁸.

Parámetros para monitorizar la efectividad de los tratamientos (Tabla 2)

- PSA.
- Pruebas de imagen: resonancia magnética, TC y gammagrafía ósea.
- Dolor musculoesquelético.

Tabla 2. Parámetros que se deben tener en cuenta durante el seguimiento del tratamiento farmacológico en el cáncer de próstata

	Abiraterona ¹⁷	Docetaxel ¹⁴	Enzalutamida ²⁰	Cabazitaxel ²³
Hemoglobina (g/dL)		x		x
Neutrófilos (x 10 ⁶ céls./L)		x		x
Plaquetas (x 10 ⁶ céls./L)		x		x
GOT (UI/L)	x	x		x
GPT (UI/L)	x	x		x
Bilirrubina (mg/dL)	x	x		x
Tensión arterial	x		x	
Potasio en sangre	x			

GOT: aspartato-aminotransferasa; GPT: alanina-aminotransferasa.

Ficha 1. Recomendaciones para el tratamiento del cáncer de próstata con abiraterona

ABIRATERONA¹⁷ + PREDNISONA¹⁵

PACIENTE

- ✓ Sexo (siempre varón).
- ✓ ECOG.
- ✓ Indicación:
 - Pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que estén asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada.
 - Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel.
 - Otras indicaciones.

DOSIS

- ✓ Dosis recomendada: 2 comprimidos de 500 mg en una sola dosis diaria de abiraterona. Además, junto a ella, se ha de tomar una dosis de prednisona de 5 mg cada 12 horas.
- ✓ Comprobar:
 - GOT (UI/L)
 - GPT (UI/L)
 - Bilirrubina (mg/dL) } Posibles ajustes: 500 mg al día cuando los valores vuelvan a la normalidad tras una elevación de 5 límite superior de la normalidad (ULN)
 - Potasio: interrumpir administración de abiraterona si $[K]_{\text{sangre}} < 3 \text{ mmol/L}$.
 - Tensión arterial: interrumpir el tratamiento si $> 200/110 \text{ mm Hg}$.
 - Glucemias en el caso de diabéticos.

ADMINISTRACIÓN

- ✓ Administrar abiraterona en ayunas (1 hora antes de la comida o 2 horas después).
- ✓ Administrar prednisona junto a las comidas.
- ✓ Fijar la hora de administración con el paciente/cuidador ____:____ h.
- ✓ Los comprimidos se deben tragar enteros con agua.
- ✓ En caso de vómitos, tomar de nuevo el fármaco si no han transcurrido más de 30 minutos desde la última administración.
- ✓ En caso de olvido de una dosis diaria, tomar la medicación tan pronto como sea posible, excepto si se encuentra ya próximo a la toma de la siguiente dosis (por lo menos 12 horas). Nunca tomar una dosis doble para compensar un olvido.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ✓ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ✓ Interacciones:
 - Sustrato del CYP3A4. Evitar emplear inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital y hierba de San Juan).
 - Inhibidor potente de CYP2C8 y CYP2D6. Evitar usar medicamentos metabolizados por el CYP2D6 (por ejemplo, metoprolol, propranolol, desipramina, venlafaxina, haloperidol, risperidona, propafenona, flecaína, codeína, oxicodona y tramadol).
 - Se recomienda tener precaución con medicamentos que prolongan el intervalo QT, como por ejemplo los antiarrítmicos de clase IA (como quinidina o disopiramida) o de clase III (amiodarona, sotalol, dofetilida o ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc.
 - Está contraindicado con espironolactona (es capaz de unirse al receptor androgénico).

EFECTOS ADVERSOS

Efecto adverso	Recomendaciones
Fatiga	- No conducir o manejar maquinaria
Edema (hinchazón de piernas y manos)	- Elevar las piernas si está descansando - Evitar ropa ajustada
Hipopotasemia	- Control de potasio en sangre
Hipertensión	- Control de la tensión arterial frecuente - Consultar al médico
Infección urinaria	- Control de la temperatura axilar - Consultar al médico en caso de síntomas de infección urinaria (disuria, fiebre, etc.)

Como consecuencia de la administración de prednisona, pueden producirse efectos a corto y largo plazo:

- Efectos a corto plazo: retención de líquidos, dehiscencia postoperatoria.
- Efectos a largo plazo: acné, hirsutismo, menor absorción de calcio, hipertensión.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ✓ Explicar cómo guardar y cómo eliminar el fármaco:
 - Mantener las cápsulas en su envase original, a temperatura ambiente, protegidas de la luz y de la humedad.
 - Devolver la medicación sobrante a la farmacia del hospital.
- ✓ Medidas anticonceptivas: si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar preservativo. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar preservativo junto con otro método anticonceptivo eficaz, hasta una semana después de dejar de tomar abiraterona.
- ✓ Cada comprimido contiene 253,2 mg de lactosa y 13,5 mg de sodio.

ADHERENCIA

- ✓ Valorar el grado de comprensión de cada punto (hacer repetir al paciente cómo debe tomar la medicación) ____.
- ✓ ¿Es necesario refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No
- ✓ Valorar el grado de adherencia al tratamiento:
 - Recuento de medicación sobrante (real) *versus* teórico.
 - Seguimiento de visitas.
 - Preguntar directamente al paciente.

Ficha 2. Recomendaciones para el tratamiento del cáncer de próstata con enzalutamida

ENZALUTAMIDA²⁰

PACIENTE

- ✓ Sexo (siempre varón).
- ✓ ECOG.
- ✓ Indicación:
 - Pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada.
 - Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel.
 - Otras indicaciones.

DOSIS

- ✓ Dosis recomendada: 160 mg (4 comprimidos de 40 mg una vez al día).
- ✓ Comprobar:
 - En caso de administración conjunta con inhibidores de CYP2C8, la dosis de enzalutamida se debe reducir a 80 mg una vez al día. Cuando el inhibidor se retire, la dosis de enzalutamida debe volver a su situación inicial.
 - No es necesario el ajuste de dosis en personas de edad avanzada, con insuficiencia hepática o con insuficiencia renal.

ADMINISTRACIÓN

- ✓ Administrar con o sin comidas.
- ✓ Fijar una hora de administración con el paciente/cuidador ____: ____ h.
- ✓ Los comprimidos se deben tragar enteros con agua.
- ✓ En caso de olvido de una dosis diaria de enzalutamida, se puede administrar dentro de las 12 horas siguientes. En caso de sobrepasar este límite, se debe reanudar el tratamiento al día siguiente con las dosis diarias habituales (nunca doblar la dosis).

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ✓ Revisar la medicación incluyendo OTC y medicina complementaria/dietéticos.
- ✓ Interacciones:
 - Sustrato del CYP2C8. Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP2C8 (por ejemplo, gemfibrozilo) siempre que sea posible.
 - Inductor potente de CYP3A4, moderado de CYP2C9 y CYP2C19. Evitar usar medicamentos metabolizados por estas enzimas (por ejemplo, fentanilo, tramadol, claritromicina, doxiciclina, cabazitaxel, acenocumamol, warfarina, carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valproico, haloperidol, bisoprolol, propranolol, diltiazem, felodipina, nifedipino, verapamilo, digoxina, dexametasona, prednisona, indinavir, ritonavir, diazepam, midazolam, zolpidem, atorvastatina, simvastatina, levotiroxina).
 - Se recomienda tener precaución con medicamentos que prolongan el intervalo QT, como por ejemplo los antiarrítmicos de clase IA (como quinidina o disopiramida) o de clase III (amiodarona, sotalol, dofetilida o ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc.

EFECTOS ADVERSOS

Efecto adverso	Recomendaciones
Fatiga	– No conducir o manejar maquinaria
Artralgia	– Consultar al médico. Puede probar a tomar paracetamol cada 6/8 horas (máximo 4 g/día) o ibuprofeno para un dolor moderado

Efecto adverso	Recomendaciones
Edema (hinchazón de piernas y manos)	<ul style="list-style-type: none"> - Elevar las piernas si está descansando - Evitar ropa ajustada
Hipertensión	<ul style="list-style-type: none"> - Control de la tensión arterial frecuente - Consultar al médico
Sofocos	<ul style="list-style-type: none"> - Tomar enzalutamida por la noche - Si interfiere en el sueño, tomarlo por la mañana - Evitar alcohol, comida picante o especiada, y cafeína (café, colas, té, chocolate) - Hacer ejercicio regularmente - Intentar estar en un ambiente fresco

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ✓ Explicar cómo guardar y cómo eliminar el fármaco:
 - Mantener las cápsulas en su envase original, a temperatura ambiente, protegidas de la luz y de la humedad.
 - Devolver la medicación sobrante a la farmacia del hospital.
- ✓ Medidas anticonceptivas: si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar preservativo. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar preservativo junto con otro método anticonceptivo eficaz, hasta 3 meses después de la interrupción de la enzalutamida.

ADHERENCIA

- ✓ Valorar el grado de comprensión de cada punto (hacer repetir al paciente cómo debe tomar la medicación) ____.
- ✓ Valorar el grado de adherencia al tratamiento:
 - Recuento de medicación sobrante (real) *versus* teórico.
 - Seguimiento de visitas.
 - Preguntar directamente al paciente.
- ✓ ¿Es necesario refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.

Ficha 3. Recomendaciones para el tratamiento del cáncer de próstata con docetaxel

DOCETAXEL¹⁴ + PREDNISONA¹⁵

PACIENTE

- ✓ Sexo (siempre varón).
- ✓ ECOG.
- ✓ Indicación:
 - En combinación con prednisona o prednisolona está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico refractario a hormonas.
 - Otras indicaciones.

DOSIS

- ✓ Dosis recomendada: 75 mg/m² intravenoso y siempre con prednisona 5 mg cada 12 horas.
- ✓ Comprobar:
 - GOT (UI/L)
 - GPT (UI/L)
 - Bilirrubina (mg/dL)
 - Fosfatasa alcalina } Posibles ajustes: 75% dosis de docetaxel si la tensión arterial está entre 2,5 y 5 de ULN y GOT o GPT entre 1,6 y 5 de ULN
- Hemograma (plaquetas > 90 x 10⁹; neutrófilos > 1.500 células/mm³). En pacientes que hayan presentado neutropenia febril, recuento de neutrófilos < 500 células/mm³ durante más de una semana, reacciones cutáneas graves o acumulativas o neuropatía periférica grave durante la terapia con docetaxel, se debe reducir la dosis de docetaxel de 75 mg/m² a 60 mg/m². Si el paciente continúa experimentando estas reacciones con 60 mg/m², el tratamiento debe interrumpirse.
- Glucemias en el caso de diabéticos.

ADMINISTRACIÓN

- ✓ Premedicación: dexametasona 8 mg, 12 horas, 3 horas y 1 hora antes de la administración de docetaxel.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ✓ Revisar la medicación, incluyendo OTC y medicina complementaria/dietéticos.
- ✓ Interacciones:
 - Sustrato del CYP3A4.
 - Fuerte unión a proteínas plasmáticas (> 95%).

EFEKTOS ADVERSOS

Efecto adverso	Recomendaciones
Fatiga	- No conducir o manejar maquinaria (la presentación de docetaxel diluido contiene etanol)
Aumento del riesgo de sangrado	- Evitar uso de ácido acetilsalicílico e ibuprofeno en la medida de lo posible
Edema (hinchazón de piernas y manos)	- Elevar las piernas si está descansando - Evitar ropa ajustada
Riesgo de infecciones	- Si tiene fiebre (> 38 °C) deberá acudir inmediatamente al hospital
Neuropatía periférica	- Precaución si manipula cosas que están calientes o muy frías

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ✓ Medidas anticonceptivas: si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar preservativo. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar preservativo junto con otro método anticonceptivo eficaz, hasta una semana después de la discontinuación del docetaxel.

ADHERENCIA

- ✓ Valorar el grado de comprensión de cada punto.
- ✓ Valorar el grado de asistencia a los tratamientos: seguimiento de visitas/tratamientos.

Ficha 4. Recomendaciones para el tratamiento del cáncer de próstata con cabazitaxel

CABAZITAXEL²³ + PREDNISONA¹⁵

PACIENTE

- ✓ Sexo (siempre varón).
- ✓ ECOG.
- ✓ Indicación:
 - En combinación con prednisona o prednisolona está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico refractario a hormonas.
 - Otras indicaciones.

DOSIS

- ✓ Dosis recomendada: 25 mg/m² intravenoso y siempre con prednisona 5 mg cada 12 horas.
- ✓ Comprobar:
 - GOT (UI/L)
 - Bilirrubina (mg/dL) } Si bilirrubina > 1 a ≤ 1,5 x ULN o GOT > 1,5 x ULN → dosis a 20 mg/m²
Si bilirrubina > 1,5 a ≤ 3 x ULN (límite máximo) → dosis a 15 mg/m²
 - Hemograma (plaquetas > 90 x 10⁹; neutrófilos > 1.500 células/mm³). En pacientes que hayan presentado neutropenia prolongada grado ≥ 3 (más de una semana) a pesar de incluir factor estimulante de las colonias de granulocito (G-CSF), retrasar el tratamiento hasta que el recuento de neutrófilos sea superior a 1.500 células/mm³ y a continuación reducir la dosis de cabazitaxel a 20 mg/m². Si el paciente presenta neutropenia febril o infección, retrasar la quimioterapia hasta obtener una mejoría o resolución, y hasta que el recuento de neutrófilos sea superior a 1.500 células/mm³ y a continuación reducir la dosis de cabazitaxel a 20 mg/m².
 - Diarrea grado ≥ 3 o diarrea persistente, a pesar del tratamiento adecuado, retrasar la quimioterapia hasta obtener una mejoría o resolución, y a continuación reducir la dosis de cabazitaxel a 20 mg/m².
 - Neuropatía grado ≥ 2, retrasar la quimioterapia hasta obtener una mejoría o resolución, y a continuación reducir la dosis de cabazitaxel a 20 mg/m².
 - Glucemias en el caso de diabéticos.

ADMINISTRACIÓN

- ✓ Premedicación (30 minutos previos a la administración):
 - Antihistamínico (dexclorfeniramina 5 mg, difenhidramina 25 mg o equivalente).
 - Corticosteroide (dexametasona 8 mg o equivalente).
 - Antagonistas H₂ (ranitidina 50 mg o equivalente).

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ✓ Revisar la medicación, incluyendo OTC y medicina complementaria/dietéticos.
- ✓ Interacciones:
 - Sustrato del CYP3A4.

EFFECTOS ADVERSOS

Efecto adverso	Recomendaciones
Riesgo de infecciones	<ul style="list-style-type: none">- Considerar el uso de G-CSF en pacientes mayores, mal estado general, neutropenias previas, radioterapia extensa, malnutrición u otras comorbilidades graves- Si tiene fiebre (> 38 °C) deberá acudir inmediatamente al hospital
Aumento de riesgo de sangrado	<ul style="list-style-type: none">- Evitar el uso de ácido acetilsalicílico e ibuprofeno en la medida de lo posible

Efecto adverso	Recomendaciones
Fatiga	- No conducir o manejar maquinaria (los viales diluidos contienen etanol)
Diarrea	- Rehidratar y utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) - Monitorizar electrolitos
Neuropatía periférica	- Precaución si manipula cosas que están calientes o muy frías

PRECAUCIONES

- ✓ Diabéticos.
- ✓ Insuficiencia hepática.
- ✓ Epilepsia (contiene etanol).
- ✓ Alcoholismo (contiene etanol).
- ✓ Pacientes con taquicardia y fibrilación auricular.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ✓ Medidas anticonceptivas: si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar preservativo. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar preservativo junto con otro método anticonceptivo eficaz, hasta una semana después de dejar de tomar cabacitaxel.

ADHERENCIA

- ✓ Valorar el grado de comprensión de cada punto.
- ✓ Valorar el grado de asistencia a los tratamientos: seguimiento de visitas/tratamientos.

Ficha 5. Recomendaciones para el tratamiento del cáncer de próstata con radio-223

RADIO-223 (²²³Ra)²⁵

PACIENTE

- ✓ Sexo (siempre varón).
- ✓ ECOG.
- ✓ Indicación:
 - Cáncer de próstata resistente a la castración, con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas.
 - Otras indicaciones.

DOSIS

- ✓ Dosis recomendada: 55 kBq/kg intravenosos cada 4 semanas. Hasta un máximo de 6 administraciones.
- ✓ Comprobar:
 - Función renal: aclaramiento renal por encima de 30 mL/min.
 - Hemograma:
 - Primera administración: hemoglobina \geq 10 g/dL; plaquetas $>$ $100 \times 10^9/L$; neutrófilos $>$ 1.500 células/mm³.
 - Administraciones sucesivas: plaquetas \geq $50 \times 10^9/L$; neutrófilos $>$ 1.000 células/mm³.

ADMINISTRACIÓN

- ✓ Se debe administrar mediante inyección lenta, generalmente de hasta un minuto de duración.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ✓ Interacciones:
 - Se debe interrumpir el uso de suplementos con calcio, fosfato y vitamina D.
 - Se recomienda no administrar quimioterapia concomitante.

EFECTOS ADVERSOS

Efecto adverso	Recomendaciones
Riesgo de infecciones	<ul style="list-style-type: none">- Considerar el uso de G-CSF en pacientes mayores, con mal estado general, neutropenias previas, radioterapia extensa, malnutrición u otras comorbilidades graves- Si tiene fiebre ($>$ 38 °C) deberá acudir inmediatamente al hospital
Aumento de riesgo de sangrado	<ul style="list-style-type: none">- Evitar el uso de ácido acetilsalicílico e ibuprofeno en la medida de lo posible- Acudir inmediatamente al hospital en caso de moratón inusual y sangrado mayor
Diarrea	<ul style="list-style-type: none">- Rehidratar y usar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida)- Monitorizar electrolitos
Náuseas y vómitos	<ul style="list-style-type: none">- Rehidratar y usar antieméticos (por ejemplo, loperamida)- Monitorizar el nivel de electrolitos

PRECAUCIONES

- ✓ Enfermedad inflamatoria intestinal (excreción fecal de radio).
- ✓ Riesgo de neoplasias secundarias (osteosarcoma, síndrome mielodisplásico, leucemia).

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ✓ Medidas anticonceptivas: debido a los efectos potenciales sobre la espermatogénesis asociados con la radiación, se debe aconsejar a los hombres que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con radio-223, y hasta 6 meses después.
- ✓ En función del volumen administrado, este medicamento puede contener hasta 2,35 mmol (54 mg) de sodio por dosis, lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

ADHERENCIA

- ✓ Valorar el grado de comprensión de cada punto.
- ✓ Valorar el grado de asistencia a los tratamientos: seguimiento de visitas/tratamientos.

BIBLIOGRAFÍA REFERENCIADA

1. Sociedad Española de Oncología Médica [SEOM]. Las cifras del cáncer en España 2016 [consultado Abr 2017]. Disponible en: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESP_2016.pdf.
2. World Health Organization. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [consultado Abr 2017]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
3. Steliarova-Foucher E, O'Callaghan M, Ferlay J, Masuyer E, Rosso S, Forman D, et al. The European Cancer Observatory: A new data resource. *Eur J Cancer*. 2015;51(9):1131-43.
4. European Network of Cancer Registries [consultado Abr 2017]. Disponible en: <http://www.enrcr.eu/>.
5. Hashim D, Boffetta P, La Vecchia C, Rota M, Bertuccio P, Malvezzi M, et al. The global decrease in cancer mortality: trends and disparities. *Ann Oncol*. 2016;27(5):926-33.
6. National Comprehensive Cancer Network [NCCN]. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. Version 2.2017 [consultado Abr 2017]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
7. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2012;367(3):203-13.
8. Ficha técnica de leuprolida [Eligard[®], Astellas Pharma S.A.]. Disponible en https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/66620/FT_66620.html.
9. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, Spaulding JT, Benson R, Dorr FA, et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med*. 1989;321(7):419-24.
10. Ficha técnica de goserelina [Zoladex[®], Astrazeneca Farmaceutica Spain S.A.]. Disponible en https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/58603/FT_58603.html.
11. Ficha técnica de triptorelina [Decapeptyl[®], Ipsen Pharma S.A.]. Disponible en https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62431/FT_62431.html.
12. Ficha técnica de flutamida [Prostacur[®], Mylan Pharmaceuticals S.L.]. Disponible en https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/59593/FT_59593.html.
13. Ficha técnica de bicalutamida [Casodex[®], Astrazeneca Farmaceutica Spain S.A.]. Disponible en https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71927/FT_71927.html.
14. Ficha técnica de docetaxel [Taxotere[®], Aventis Pharma S.A.]. Disponible en https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/95002005/FT_95002005.html.
15. Ficha técnica de prednisona [Dacortín[®], Merck S.L.]. Disponible en https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/47863/FT_47863.html.
16. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1502-12.
17. Ficha técnica de abiraterona [Zytiga[®], Janssen-Cilag International N.V.]. Disponible en https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/11714001/FT_11714001.pdf.
18. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(21):1995-2005.
19. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013;368(2):138-48.
20. Ficha técnica de enzalutamida [Xtandi[®], Astellas Pharma Europe B.V.]. Disponible en https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/113846001/FT_113846001.pdf.
21. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012;367(13):1187-97.
22. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014;371(5):424-33.
23. Ficha técnica de cabazitaxel [Jevtana[®], Sanofi Aventis Groupe]. Disponible en https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11676001/FT_11676001.html.
24. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1147-54.
25. Ficha técnica de radio 223 [Xofigo[®], Bayer Pharma A.G.]. Disponible en https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/113873001/FT_113873001.pdf.
26. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013; 369(3):213-23.
27. Ficha técnica de sipuleucel-T [Provenge[®], Dendreon UK Ltd.]. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002513/WC500151099.pdf.
28. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(5):411-22.

2. Cáncer renal

2.1. Introducción

Según los datos del *European Cancer Observatory* (EUCAN), la incidencia de cáncer renal ha ido aumentando en España desde un 8,9% en 1993 hasta un 10,7% en 2012 (15,7% en varones y 6,4% en mujeres). La mortalidad es del 3,3% (5% en varones y 1,9% en mujeres). Las proyecciones indican que el cáncer renal en España sigue un aumento en la incidencia, mortalidad y prevalencia^{1,2}.

2.2. Fisiopatología

El carcinoma de células renales (CCR) representa aproximadamente el 3% de todos los nuevos tumores. La mediana de edad al diagnóstico es de 64 años³. Hasta el 90% de los cánceres renales son CCR. Otros tipos son el carcinoma de células transicionales, el carcinoma de la pelvis renal y el tumor de Wilms (en niños). Nos centraremos en los CCR. La mayoría (> 85%) de los CCR proceden del epitelio tubular renal. Histológicamente, el CCR puede ser de varios tipos:

- Células claras: es el más común (75-85%).
- No células claras: incluye papilar (15%), cromóforo (5%), oncocítico (2-4%), de conductos colectores (1%) y de traslocación. Las características sarcomatoides pueden estar presentes en cualquier subtipo de CCR y les confieren más agresividad. El CCR medular se asocia a la nefropatía por células falciformes⁴.

2.3. Factores de riesgo

El tabaco y la obesidad son los principales factores de riesgo establecidos para el CCR. Otros factores de riesgo son la hipertensión arterial, la edad y la enfermedad renal poliquística adquirida. También existen tipos hereditarios de CCR, como la enfermedad de Von Hippel-Lindau.

En la actualidad no hay ninguna guía establecida para prevenir o hacer cribado de cáncer renal en la población general. Los pacientes en riesgo de padecer enfermedad de Von Hippel-Lindau deben recibir consejo genético y someterse a pruebas diagnósticas^{3,4}.

2.4. Signos y síntomas

Con frecuencia, los pacientes son asintomáticos y se diagnostican por el hallazgo casual de una masa en las pruebas de imagen:

- El 50-60% de los pacientes presentan hematuria, y el 30-40% refieren dolor en un costado.
- La clásica tríada de síntomas (hematuria, dolor en un costado y masa palpable) asociada con CCR ocurre solo en el 10-20% de los pacientes.
- Otros síntomas no específicos son fiebre, malestar, anemia y pérdida de peso. Los síntomas de enfermedad metastásica, como el dolor de huesos, las adenopatías y los síntomas pulmonares, no suelen presentarse al diagnóstico.
- Los síndromes paraneoplásicos son poco frecuentes⁴.

2.5. Historia natural de la enfermedad

Los pacientes con lesiones T1 o T2 confinadas al parénquima renal que se someten a nefrectomía radical se curan en el 80% de los casos. El 20-30% recaen y desarrollan CCR metastásico.

La mediana de tiempo a la recaída tras una resección quirúrgica es de 1 a 2 años, y la mayoría de los casos se producen en los 3 años tras la cirugía.

El 20% de los pacientes se presentan con afectación de ganglios linfáticos. Esta afectación linfática y/o la extensión extracapsular se asocian a una supervivencia aproximada del 60% a los 5 años. El 1-3% de los tumores son bilaterales.

El 20% presentan al diagnóstico enfermedad metastásica. Las localizaciones metastásicas más frecuentes son los pulmones (50-60%), los huesos (30-40%), el hígado (30-40%) y el cerebro (5%). Los pacientes con enfermedad metastásica tienen una mediana de supervivencia de un año.

Hasta el 3% de los pacientes con enfermedad avanzada pueden presentar regresión espontánea de la enfermedad, lo que sugiere un importante papel de la respuesta inmunitaria en el control de la enfermedad⁴.

2.6. Diagnóstico

- Historia, examen físico, hemograma y bioquímica, incluyendo calcio corregido, creatinina sérica y función hepática, así como análisis de orina.
- Pruebas de imagen: TC toracoabdominopélvica. Se puede hacer TC o resonancia magnética cerebral si se sospechan metástasis óseas.
- Biopsia: no es un requisito previo a la cirugía si los hallazgos son claros en las pruebas de imagen⁴.

2.7. Tratamiento

Estadio I

El tratamiento de elección es la nefrectomía parcial o radical. Se puede realizar vigilancia activa en pacientes seleccionados, como pacientes mayores, con masas renales pequeñas o con una corta esperanza de vida. La quimioterapia o la radioterapia adyuvante no están indicadas en este estadio.

Estadios II y III

El tratamiento curativo es la nefrectomía radical. No está indicada la adyuvancia con quimioterapia o radioterapia.

Estadio IV o enfermedad avanzada

- Considerar la nefrectomía citorreductora antes del tratamiento sistémico en pacientes que presenten metástasis pulmonar única, buen pronóstico y buen estado funcional, y que se consideren candidatos a inmunoterapia o terapias dirigidas.
- Los pacientes con tumor primario reseccable y metástasis en localización única deberían someterse a nefrectomía y resección de la metástasis.
- Los pacientes con metástasis en localización única en la recaída después de una supervivencia libre de progresión prolongada tras nefrectomía pueden someterse a resección de la metástasis.
- Algunos pacientes seleccionados (ECOG < 2, sin metástasis cerebrales) con tumor primario reseccable quirúrgicamente y localizaciones metastásicas múltiples, deberían ser sometidos a nefrectomía citorreductora previa a la terapia sistémica.
- Los pacientes con enfermedad irreseccable recibirán terapia sistémica.

La quimioterapia o la hormonoterapia no ofrecen ningún beneficio a estos pacientes. La terapia con citocinas (interferón- α [IFN- α], interleucina-2 [IL-2]) ha sido el tratamiento estándar hasta la aparición de las terapias dirigidas (inhibidores de la tirosinasa, inhibidores de mTOR o antiangiogénicos)⁴.

En la actualidad, el tratamiento estándar del cáncer renal metastásico se basa en el empleo de fármacos inhibidores de la tirosincinasa o de la vía del mTOR. La selección del tratamiento se basa en los tratamientos recibidos anteriormente y en el perfil de toxicidad de los fármacos, valorando el equilibrio de beneficio-riesgo para el paciente.

Recientemente se ha autorizado nivolumab para el tratamiento del CCR en pacientes que han recibido previamente tratamiento. Actúa bloqueando al PD-1, que es un inhibidor de la muerte celular programada. De esta forma, reactiva la respuesta de los linfocitos T citotóxicos hacia el tumor.

Primera línea en histología predominante de células claras (Tablas 3 y 4)⁵⁻¹¹

a) Sunitinib

Es un inhibidor de la fosforilación de múltiples receptores tirosincinasa. Debido a ello, puede inhibir el crecimiento tumoral, causar regresión tumoral, inhibir la angiogénesis patológica e inhibir la progresión metastásica del tumor^{4,12-14}.

- Indicaciones: tratamiento del CCR avanzado y/o metastásico.
- Dosis: según la ficha técnica, la dosis es de 50 mg al día durante 4 semanas y posteriormente 2 semanas de descanso.

Hay un ensayo en fase II en 74 pacientes que compara esta pauta con la pauta de 50 mg/día durante 2 semanas y una semana de descanso, para intentar reducir la toxicidad del tratamiento. Los autores concluyen que los pacientes que experimenten toxicidad intolerable con el esquema 4 + 2 pueden cambiar al esquema 2 + 1, que mejoraría la toxicidad preservando la eficacia¹⁵.

En caso de insuficiencia hepática leve o moderada no hay que ajustar la dosis. No se recomienda su uso con una insuficiencia hepática grave. Cuando hay insuficiencia renal, no es necesario un ajuste de la dosis.

- Efectos adversos:
 - Comunes: diarrea (41-49%), náuseas (33-50%), mucositis (16-41%), astenia (22%), fatiga (42-60%), síndrome mano-pie (29%), *rash* (15-26%), hipertensión (14-28%), decoloración de la piel (26-32%), cambio en el color del pelo (7-14%), hipotiroidismo (36%), disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) (11-14%).
 - Graves (grados 3 y 4): neutropenia (17%), trombopenia (9%), hipofosfatemia (7%), síndrome mano-pie (9%), hipertensión (12%), osteonecrosis mandibular.
- Precauciones: hepatotoxicidad, toxicidad cardiaca, prolongación del intervalo QT, hipertensión, eventos hemorrágicos, osteonecrosis mandibular, disfunción del tiroides, síndrome de lisis tumoral, retraso en la cicatrización de heridas.
No administrar con otros fármacos que prolonguen el intervalo QT.
- Interacciones: los inductores CYP3A4 pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sunitinib; y los inhibidores CYP3A4 pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de sunitinib.
- Monitorizar: tirotrópina (TSH), tensión arterial, FEVI, hemograma.

b) Pazopanib

Es un inhibidor de la tirosincinasa. Bloquea el crecimiento del tumor interfiriendo con la angiogénesis^{4,16-19}.

- Indicaciones: tratamiento de primera línea del CCR avanzado en adultos y para los pacientes con enfermedad avanzada que han recibido tratamiento previo con citocinas.

- Dosis: 800 mg/día en una sola toma de forma continuada hasta la progresión o toxicidad. Hay que tomarlo en ayunas, 1 hora antes o 2 horas después de las comidas. En caso de insuficiencia hepática moderada, administrar 200 mg/día. No se recomienda con insuficiencia hepática grave. En caso de insuficiencia renal, no es necesario un ajuste de la dosis con un aclaramiento de creatinina > 30 mL/min. Se ha de tener precaución con valores de aclaramiento inferiores.
- Efectos adversos:
 - Comunes: diarrea (52%), náuseas (26%), anorexia (22%), vómitos (21%), hipertensión (40%), cambio en el color del pelo, fatiga (19%), aumento de alanina-aminotransferasa (ALT) y aspartato-aminotransferasa (AST) (53%), hiperbilirrubinemia (36%).
 - Graves (grados 3 y 4): incremento de ALT/AST (7-18%), perforación o fístula (< 1%).
- Precauciones: está contraindicado si existen eventos trombóticos en los 6 meses previos a su administración. Se debe tener precaución en pacientes con enfermedad cardiaca no controlada. Puede haber complicaciones en la cicatrización de heridas, por lo que debe suspenderse en caso de intervención quirúrgica. Hay que monitorizar la existencia de síntomas de leucoencefalopatía posterior reversible y la presencia de hepatotoxicidad.
- Interacciones: con inhibidores de la bomba de protones y de anti-H₂, se disminuye su absorción; con inductores de CYP3A4 se pueden reducir las concentraciones plasmáticas de pazopanib; con inhibidores de CYP3A4 se pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de pazopanib; con simvastatina se puede aumentar la ALT, por lo que debe monitorizarse la función hepática.
- Monitorizar: función hepática antes y durante el tratamiento, TSH.

Tabla 3. Parámetros que se deben tener en cuenta para ajustar la dosis y monitorizar la toxicidad durante el tratamiento del cáncer renal

	SUN ⁵	PAZ ⁶	EVE ⁷	AXI ⁸	SOR ⁹	TEM ¹⁰	NIV ¹¹
Hemoglobina (g/dL)			x	x		x	
Neutrófilos (x 10 ⁶ céls./L)	x		x		x	x	
Plaquetas (x 10 ⁶ céls./L)	x		x	x		x	
TSH (UI/L)	x	x		x			x
GOT (UI/L)		x	x	x	x		x
GPT (UI/L)		x	x	x	x		x
Bilirrubina (mg/dL)		x					x
Filtrado glomerular (mL/min)			x		x	x	x
Tensión arterial	x			x	x		
Glucemia, lípidos, colesterol			x			x	x (Glu)
Electrolitos						x (K)	x (K, Na, Ca)
FEVI	x						

AXI: axitinib; EVE: everolimus; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; Glu: glucosa; GOT: aspartato-aminotransferasa; GPT: alanina-aminotransferasa; K: potasio; NA: sodio; NIV: nivolumab; PAZ: pazopanib; SOR: sorafenib; SUN: sunitinib; TEM: temsirolimus; TSH: tirotrópina.

Tabla 4. Efectos adversos más relevantes y su manejo en el tratamiento del cáncer renal

Efecto adverso	Frecuencia de aparición según el tratamiento	Recomendaciones
Anorexia, fatiga, debilidad	PAZ (22%), EVE (31%), AXI (39%), SOR (33-40%)	– Hacer ejercicio suave (por ejemplo, caminar 15 min/día)
Náuseas	SUN (54%), PAZ (26%), AXI (32%)	– Evitar comidas ricas en grasa – Evitar tomar exceso de líquidos en las comidas – Descansar incorporado al menos 1 hora después de las comidas
Vómitos	PAZ (21%), AXI (24%)	– Comer poca cantidad 5-6 veces al día – Tomar alimentos fríos o a temperatura ambiente
Mucositis	SUN (30%), EVE (19%)	– Buena higiene de la boca: limpieza de dientes 3 veces al día, o si molesta, emplear enjuagues que no contengan alcohol – Beber líquidos – Tomar alimentos fríos o a temperatura ambiente – Evitar alimentos ácidos
Diarrea	SUN (61%), PAZ (52%), EVE (30%), AXI (55%), SOR (34-43%)	– Hidratación adecuada – Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha – Evitar fibra (fruta y verdura, excepto manzana, zanahoria y plátano)
Estreñimiento	AXI (20%), SOR (15%)	– Beber líquidos – Tomar fibra: fruta y verdura (excepto plátano, manzana y zanahoria)
Cefalea	SOR, EVE (19%)	– Puede tomar algún analgésico
Hipertensión arterial	SUN (30%), PAZ (40%), AXI (40%), SOR (17%)	– Dieta sin sal, café
Rash, sequedad de la piel	SUN (24%), EVE (29%), SOR (27-40%)	– Evitar baños con agua caliente. Mejor ducha con agua templada – Usar champús y jabones suaves y crema hidratante
Síndrome mano-pie	SUN (29%), AXI (27%), SOR (25-35%)	– Buena hidratación de manos y pies (varias veces al día)
Neutropenia	SOR, EVE (14%)	– Lavado de manos después de ir al baño o antes de las comidas
Infecciones	EVE (37%)	– Evitar contacto con personas enfermas con infecciones – En caso de fiebre > 38 °C, acudir a urgencias
Fiebre	EVE (20%)	– En caso de fiebre > 38 °C, acudir a urgencias
Hemorragias	SOR (15%)	– Cuidado con tijeras y cuchillos afilados – Avisar antes de una intervención quirúrgica – Cuidado con las caídas – Acudir a urgencias si aparece sangre en orina o heces o si aparece hematoma no justificado

AXI: axitinib⁸; EVE: everolimus⁷; PAZ: pazopanib⁶; SOR: sorafenib⁹; SUN: sunitinib⁵.

c) Temsirolimus

Temsirolimus es un inhibidor selectivo de mTOR (diana de la rapamicina en las células de mamífero). Se une a una proteína intracelular (FKBP-12), y el complejo formado por la unión temsirolimus-proteína se une e inhibe la actividad de mTOR, que controla la división celular, el crecimiento celular y la respuesta a la hipoxia^{20,21}.

- Indicación: está indicado en el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CCR avanzado que presenten como mínimo tres de seis factores pronósticos:
 - Menos de 1 año entre el momento del diagnóstico inicial del CCR y el inicio del tratamiento.
 - Estado funcional de Karnofsky de 60 o 70.
 - Nivel de hemoglobina por debajo del límite inferior de la normalidad.
 - Calcio corregido por encima de 10 mg/dL.
 - Lactato deshidrogenasa > 1,5 veces el límite superior de la normalidad.
 - Más de un área orgánica con metástasis.
- Dosis: 25 mg en infusión intravenosa de 30-60 minutos una vez a la semana. En caso de insuficiencia hepática leve o moderada, no es necesario ajustar la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática grave y plaquetas basales $\geq 100.000 \times 10^6/L$, la dosis es de 10 mg semanal. En presencia de insuficiencia renal tampoco es necesario un ajuste de la dosis. Debe usarse con precaución en el caso de una insuficiencia renal grave.
- Efectos adversos:
 - Comunes: anemia (45-94%), trombopenia (14-40%), neutropenia (7-19%), astenia (51%), fiebre (24%), *rash* (47%), prurito (19%), infecciones (20-27%), mucositis (20-41%), hipopotasemia (21%), hiperlipidemia (27-83%), hipercolesterolemia (24-87%), hiperglucemia (26-89%), incremento de creatinina sérica (3-57%), disnea (28-30%).
 - Graves (grados 3 y 4): reacciones de infusión, astenia (11%), infecciones (3%), hipopotasemia (5%), hiperlipidemia (3-44%), neumonitis intersticial (3%), disnea (9%), fallo renal (3%).
- Precauciones: se recomienda premedicar con un antihistamínico para reducir el riesgo de reacciones de hipersensibilidad. Los pacientes con metástasis cerebrales con tratamiento anticoagulante tienen mayor riesgo de sangrado intracraneal. Evitar el uso de vacunas vivas y el contacto con personas que las hayan recibido. Puesto que temsirolimus puede retrasar la cicatrización de heridas, debe interrumpirse su uso ante un procedimiento quirúrgico.
- Interacciones: la administración conjunta con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) puede originar la aparición de edema angioneurótico, incluso aunque se administren de forma diferida en el tiempo (hasta 2 meses después de la administración). Temsirolimus es sustrato del CYP450, por lo que se recomienda evitar la administración conjunta con inhibidores o inductores potentes del CYP450. Además, inhibe la glicoproteína-P, por lo que es necesario tenerlo en cuenta si se van a administrar fármacos que se metabolizan por esta vía y tengan un estrecho margen terapéutico.
- Monitorizar: bioquímica con potasio, colesterol sérico, triglicéridos, glucosa, hemograma, función renal.

Segunda línea en histología de células claras (Tablas 3 y 4)

a) Everolimus

Es un inhibidor de mTOR oral. Reduce la proliferación celular, la glucólisis y la angiogénesis^{4,22-24}.

- Indicación: está indicado en segunda línea tras el fracaso a un inhibidor de la tirosinasa. Es un inmunosupresor.

- Dosis: la dosis recomendada es de 10 mg/día de forma continuada hasta la progresión y/o toxicidad. Debe administrarse todos los días de la misma forma, con/sin alimentos cada día. En caso de insuficiencia hepática, valorar la dosis según la función hepática (leve [Child-Pugh A]: 7,5 mg/día; moderada [Child-Pugh B]: 5 mg/día; grave [Child-Pugh C]: no superar 2,5 mg/día). Valorar el balance beneficio/riesgo. Cuando haya insuficiencia renal no es necesario ajustar la dosis.
- Efectos adversos:
 - Comunes: anemia (38-92%), neutropenia (14%), diarrea (30%), náuseas (26%), mucositis (19%), infecciones (37%), *rash* (29%), edema (25%), fiebre (20%), fatiga (31%), astenia (33%), tos (30%), dolor de cabeza (19%), neumonitis no infecciosa (14%).
 - Graves (grados 3 y 4): mucositis (< 5%), anemia (10-13%), hiperglucemia (6-16%), infecciones (incluyendo neumonía) (< 10%), neumonitis no infecciosa (4%), disnea (< 7%), linfopenia (18%), hipofosfatemia (6%).
- Precauciones: la inmunosupresión por everolimus puede aumentar el riesgo de infección. Se ha de tener cuidado con la reactivación del virus de la hepatitis B. Puesto que retrasa la cicatrización de heridas, debe suspenderse su uso antes de una cirugía. Evitar el uso de vacunas vivas. No se deben emplear enjuagues con alcohol, yodo, peróxido y derivados del tomillo porque pueden exacerbar la enfermedad.
- Interacciones: revisar interacciones por CYP3A4 o glicoproteína-P. Los pacientes que toman IECA tienen más riesgo de sufrir angioedema.
- Monitorizar: glucemia, lípidos, colesterol, función renal (creatinina, nitrógeno ureico en sangre, proteínas en orina) y hemograma.

b) Axitinib

Es un inhibidor de la tirosinasa de segunda generación. Inhibe de forma selectiva los receptores del factor de crecimiento endotelial (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3) bloqueando la angiogénesis, el crecimiento tumoral y la metástasis^{4,25-28}.

- Indicación: está indicado en segunda línea tras el fracaso a sunitinib o citocinas.
- Dosis: 5 mg cada 12 horas de forma continuada hasta la progresión y/o toxicidad. Debe administrarse todos los días de la misma forma, con/sin alimentos cada día. En presencia de insuficiencia hepática, valorar la dosis según la función hepática (leve [Child-Pugh A], no se requiere un ajuste de la dosis; moderada [Child-Pugh B], reducir la dosis un 50%; grave [Child-Pugh C], no se debe utilizar en estos pacientes). Cuando hay insuficiencia renal, no es necesario un ajuste de la dosis. No hay datos con aclaramientos de creatinina < 15 mL/min.
- Efectos adversos:
 - Comunes: diarrea (55%), hipertensión (40%), fatiga (39%), disminución del apetito (34%), náuseas (32%), disfonía (31%), síndrome mano-pie (27%), pérdida de peso (25%), vómitos (24%), astenia (21%), estreñimiento (20%), hipotiroidismo (19%), trombopenia (15%).
 - Graves (grados 3 y 4): insuficiencia cardíaca congestiva, proteinuria, hemorragias (hemoptisis, hemorragia digestiva, hematuria, hemorragia cerebral), fenómenos tromboembólicos (accidente cerebrovascular, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda), hipertensión, trombopenia, perforación gastrointestinal, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible.
- Precauciones:
 - Debe controlarse la tensión arterial previamente al tratamiento.
 - Usar con precaución en pacientes con antecedentes o con mayor riesgo de eventos tromboembólicos venosos. El aumento de hemoglobina puede incrementar este riesgo.
 - Valorar su uso en pacientes con bradicardias o bradiarritmias, o que toman fármacos que reducen la frecuencia cardíaca.

- Valorar su uso en pacientes con metástasis cerebrales no tratadas, embolia pulmonar en los últimos 6 meses o sangrado activo en los últimos 3 meses.
- Interrumpir en caso de procedimiento quirúrgico, pues retrasa la cicatrización.
- Interacciones: con inhibidores de la bomba de protones y de anti-H₂, se disminuye su absorción; con inductores CYP3A4, se pueden reducir las concentraciones plasmáticas de axitinib; con inhibidores CYP3A4, se pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de axitinib.
- Monitorizar: función cardíaca, tensión arterial, función tiroidea, hemograma, proteinuria, función hepática.

c) Sorafenib

Inhibe el crecimiento tumoral por el bloqueo de la actividad de cinasas serina/treonina y el receptor tirosincinasa localizado tanto en la célula tumoral como en la vasculatura tumoral^{4,29-31}.

- Indicación: tratamiento de pacientes con CCR avanzado en los que ha progresado el tratamiento previo con IFN- α o IL-2 o que se consideran inapropiados para dicha terapia.
- Dosis: 400 mg cada 12 horas diariamente hasta la progresión o toxicidad. Se recomienda tomarlo fuera de las comidas o con una comida baja en grasas, ya que las grasas reducen la biodisponibilidad. En presencia de insuficiencia hepática leve o moderada no hay que ajustar la dosis. Sin embargo, no se recomienda su uso con una insuficiencia hepática grave. En presencia de insuficiencia renal tampoco es necesario un ajuste de la dosis.
- Efectos adversos:
 - Comunes: linfopenia (23%), diarrea (34-43%), estreñimiento (15%), decoloración de la piel, síndrome mano-pie (25-35%), *rash* (27-40%), eritema (> 10%), alopecia (27%), hipofosfatemia, (45%), hipertensión (17%), hemorragia (15%), fatiga (33-40%), dolor/dolor tumoral/cefalea (> 10%).
 - Graves (grados 3 y 4): isquemia cardíaca/infarto, hipertensión, fatiga, síndrome mano-pie, perforación gastrointestinal, osteonecrosis mandibular, hemorragia/hemorragia cerebral, incremento de amilasa, de lipasa, hipofosfatemia, linfopenia, neutropenia.
- Precauciones: evitar en pacientes con enfermedad arterial coronaria o infarto de miocardio reciente. Se ha de tener cuidado en pacientes con hipertensión mal controlada o enfermedad cardíaca. Interrumpir su uso en caso de procedimiento quirúrgico, pues retrasa la cicatrización.
- Interacciones: con inductores CYP3A4, se pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sorafenib; con inhibidores CYP3A4, se pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de sorafenib; sorafenib inhibe CYP2B6 y CYP2C8, por lo que debe tenerse precaución si se administra con sustratos de estos citocromos.
- Monitorizar: tensión arterial, electrolitos, función cardíaca, función hepática, y función renal en el paciente de edad avanzada.

d) Nivolumab

Es un anticuerpo monoclonal humano que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) del linfocito T y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2. La vía de PD-1 es un punto de control del sistema inmunitario que es bloqueado por las células de algunos tumores inhibiendo la respuesta inmunitaria del organismo hacia el tumor. El bloqueo de la actividad de PD-1 produce una disminución del crecimiento del tumor^{32,33}.

- Indicación: está indicado en monoterapia en el tratamiento del CCR avanzado después de un tratamiento previo en adultos.

- Dosis: 3 mg/kg administrados por vía intravenosa en 60 minutos cada 14 días hasta la progresión y/o toxicidad. En caso de insuficiencia hepática leve, no es necesario ajustar la dosis, pero se debe tener precaución en casos de insuficiencia hepática moderada o grave. En presencia de insuficiencia renal leve o moderada no es necesario el ajuste de la dosis.
- Efectos adversos:
 - Comunes: anemia (28-37%), leucopenia (11%), linfopenia (29-48%), neutropenia (15%), náuseas (11-29%), fatiga (26-50%), alteraciones electrolíticas (hiponatremia [35%], hiperpotasemia [23%], hipocalcemia [20%]).
 - Relacionadas con el sistema inmunitario: i) dermatológicas: prurito (7-17%), *rash* (11-21%); ii) endocrinopatías: hipertiroidismo (1-3%), hipofisitis (< 1%), hipopituitarismo (2%), hipotiroidismo (4-6%); iii) digestivas: colitis (17-21%), diarrea (8-21%), hepatitis (1%); iv) renales: nefritis y fallo renal (1-2%); v) pulmonar: neumonitis (1-4%) o enfermedad intersticial pulmonar, reacción relacionada con la infusión (2-4%).
 - Graves: linfopenia (6-16%), reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario (SI), fatiga (7%), reacciones infusionales.
- Precauciones: evitar los corticosteroides o los inmunosupresores antes de iniciar el tratamiento con nivolumab debido a las posibles interferencias con el mecanismo de acción. Los corticosteroides pueden emplearse en el tratamiento de los efectos adversos relacionados con el sistema inmunitario.
- Interacciones: evitar tratamiento concomitante con corticosteroides o inmunosupresores, porque pueden interferir con el mecanismo de acción.
- Monitorizar: hemograma, bioquímica (glucemia), función hepática, función renal, función tiroidea.

Ficha 6. Recomendaciones para el tratamiento del cáncer renal con sunitinib

SUNITINIB⁵

PACIENTE

- ✓ Sexo.
- ✓ ECOG.
- ✓ Indicación:
 - CCR avanzado y/o metastásico después del fracaso al tratamiento con IFN- α o IL-2. Esta es la indicación en ficha técnica, pero ya no se emplean ni IFN- α ni IL-2 en CCR, así que se suele emplear en primera línea de tratamiento.

DOSIS

- ✓ Dosis recomendada: 50 mg (1 comprimido de 50 mg) una vez al día durante 28 días y luego descanso de 14 días.
- ✓ Ajustes de dosis: se pueden modificar las dosis según la tolerabilidad y seguridad a intervalos de 12,5 mg.
 - Insuficiencia hepática: no hay que ajustar en casos de insuficiencia hepática leve o moderada. No se recomienda su uso en la insuficiencia hepática grave.
 - Insuficiencia renal: no es necesario el ajuste de la dosis.
- ✓ Revisar:
 - Hemograma.
 - TSH.
 - FEVI.
 - Tensión arterial. Se recomienda la suspensión temporal en pacientes con hipertensión grave no controlada. Se puede reanudar el tratamiento una vez que la hipertensión esté controlada adecuadamente.

ADMINISTRACIÓN

- ✓ Se puede tomar con o sin alimentos.
- ✓ Fijar la hora de administración con el paciente/cuidador ____:____ h.
- ✓ Los comprimidos se deben tragar enteros con agua.
- ✓ Si se ha olvidado tomar una dosis, tomarla lo antes posible. Si han transcurrido más de 12 horas, esperar a la siguiente toma. Nunca tomar una dosis doble para compensar un olvido.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ✓ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ✓ Interacciones:
 - Se metaboliza por el CYP3A4. Interacciona con inhibidores o inductores del CYP3A4.
 - No administrar con fármacos que prolonguen el intervalo QT.

EFECTOS ADVERSOS

Efecto adverso	Recomendaciones
Diarrea	<ul style="list-style-type: none">- Hidratación adecuada- Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha- Evitar fibra (fruta y verdura, excepto manzana, zanahoria y plátano)
Náuseas	<ul style="list-style-type: none">- Evitar tomar exceso de líquidos en las comidas- Evitar comidas ricas en grasa- Descansar incorporado al menos 1 hora después de las comidas- Comer poca cantidad 5-6 veces al día- Tomar alimentos fríos o a temperatura ambiente

Efecto adverso	Recomendaciones
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> - Buena higiene de la boca: limpieza de dientes 3 veces al día, o si molesta, emplear enjuagues que no contengan alcohol - Beber líquidos - Tomar alimentos fríos o a temperatura ambiente - Evitar alimentos ácidos
Hipertensión	<ul style="list-style-type: none"> - Control de la tensión arterial frecuente - Dieta sin sal, sin café - Consultar al médico
Rash, sequedad de la piel	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar baños con agua caliente. Es mejor una ducha con agua templada - Usar champús y jabones suaves, y crema hidratante
Síndrome mano-pie	<ul style="list-style-type: none"> - Buena hidratación de manos y pies (varias veces al día)

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ✓ Explicar cómo guardar y cómo eliminar el fármaco:
 - Mantener las cápsulas en su envase original, a temperatura ambiente, protegidas de la luz y de la humedad.
 - Devolver la medicación sobrante a la farmacia del hospital.
- ✓ Medidas anticonceptivas: las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento.

ADHERENCIA

- ✓ Valorar el grado de comprensión de cada punto (hacer repetir al paciente cómo debe tomar la medicación) ____.
- ✓ ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.
- ✓ Valorar el grado de adherencia al tratamiento:
 - Recuento de medicación sobrante (real) *versus* teórico.
 - Seguimiento de visitas.
 - Preguntar directamente al paciente.

Ficha 7. Recomendaciones para el tratamiento del cáncer renal con pazopanib

PAZOPANIB⁶

PACIENTE

- ✓ Sexo.
- ✓ ECOG.
- ✓ Indicación:
 - Tratamiento de primera línea del CCR avanzado en adultos y para los pacientes con enfermedad avanzada que han recibido tratamiento previo con citocinas.

DOSIS

- ✓ Dosis recomendada: 800 mg (2 comprimidos de 400 mg) en una sola toma una vez al día de forma continua hasta la progresión y/o toxicidad.
- ✓ Ajustes de dosis: se pueden modificar las dosis según la tolerabilidad y seguridad a intervalos de 200 mg.
 - Insuficiencia hepática: si es moderada, 200 mg/día; no se recomienda si es grave.
 - Insuficiencia renal: no es necesario un ajuste de la dosis con un aclaramiento de creatinina superior a 30 mL/min. Se ha de tener precaución con aclaramientos inferiores a 30 mL/min.
- ✓ Revisar:
 - Hemograma.
 - TSH.
 - Función hepática.
 - FEVI.
 - Tensión arterial: se recomienda la suspensión temporal en pacientes con hipertensión grave no controlada. El tratamiento se puede reanudar una vez que la hipertensión esté controlada adecuadamente.

ADMINISTRACIÓN

- ✓ Hay que tomarlo en ayunas: 1 hora antes o 2 horas después de las comidas.
- ✓ Fijar la hora de administración con el paciente/cuidador ____:____ h.
- ✓ Los comprimidos se deben tragar enteros con agua.
- ✓ Si se ha olvidado tomar una dosis: tomar la siguiente dosis a la hora habitual. Nunca tomar una dosis doble para compensar un olvido.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ✓ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ✓ Interacciones:
 - Se debe evitar el tratamiento concomitante con inductores o inhibidores potentes de CYP3A4, glicoproteína-P o de la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP), ya que pazopanib es su sustrato.
 - Se debe tener precaución con la administración concomitante de pazopanib con sustratos de uridín difosfato glucuronosil transferasa 1A1 (UGT1A1) (por ejemplo, irinotecán), debido a que el pazopanib es un inhibidor de UGT1A1.
 - Evitar el tratamiento concomitante con simvastatina, porque puede aumentar la ALT.
 - Los fármacos que aumentan el pH gástrico pueden disminuir la biodisponibilidad de pazopanib.
 - Evitar tomar zumo de pomelo durante el tratamiento.

EFECTOS ADVERSOS

Efecto adverso	Recomendaciones
Anorexia, fatiga, debilidad	- Hacer ejercicio suave (por ejemplo, caminar 15 min/día)
Diarrea	- Hidratación adecuada - Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha - Evitar fibra (fruta y verdura, excepto manzana, zanahoria y plátano)

Efecto adverso	Recomendaciones
Náuseas y vómitos	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar tomar exceso de líquidos en las comidas - Evitar comidas ricas en grasa - Descansar incorporado al menos 1 hora después de las comidas - Comer poca cantidad 5-6 veces al día - Tomar alimentos fríos o a temperatura ambiente
Hipertensión	<ul style="list-style-type: none"> - Control de la tensión arterial frecuente - Dieta sin sal, sin café - Consultar al médico

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ✓ Explicar cómo guardar y cómo eliminar el fármaco:
 - Mantener los comprimidos en su envase original, a temperatura ambiente, protegidos de la luz y de la humedad.
 - Devolver la medicación sobrante a la farmacia del hospital.
- ✓ Medidas anticonceptivas: las mujeres en edad fértil y los varones con parejas en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta 2 semanas después.

ADHERENCIA

- ✓ Valorar el grado de comprensión de cada punto (hacer repetir al paciente cómo debe tomar la medicación) ____.
- ✓ ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.
- ✓ Valorar el grado de adherencia al tratamiento:
 - Recuento de medicación sobrante (real) *versus* teórico.
 - Seguimiento de visitas.
 - Preguntar directamente al paciente.

Ficha 8. Recomendaciones para el tratamiento del cáncer renal con temsirolimus

TEMSIROLIMUS¹⁰

PACIENTE

- ✓ Sexo.
- ✓ ECOG.
- ✓ Indicación:
 - Tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CCR avanzado que presenten como mínimo tres de seis factores pronósticos:
 - Menos de 1 año entre el momento del diagnóstico inicial de CCR y el comienzo del tratamiento.
 - Estado funcional de Karnofsky de 60 o 70.
 - Nivel de hemoglobina por debajo del límite inferior de la normalidad.
 - Calcio corregido por encima de 10 mg/dL.
 - Lactato deshidrogenasa > 1,5 veces el límite superior de la normalidad.
 - Más de 1 área orgánica con metástasis.

DOSIS

- ✓ Dosis recomendada: 25 mg en infusión intravenosa de 30-60 minutos una vez a la semana hasta la progresión y/o toxicidad.
- ✓ Ajustes de dosis: la aparición de reacciones adversas graves o no tolerables puede requerir reducción de la dosis o interrupción temporal del tratamiento.
 - Si el recuento absoluto de neutrófilos es inferior a 1.000 células, o las plaquetas están por debajo de 75.000, es necesario suspender el tratamiento hasta la recuperación y reiniciar el tratamiento con una reducción de la dosis de 5 mg (dosis mínima de 15 mg).
 - Insuficiencia hepática leve o moderada: no es necesario ajustar la dosis.
 - Insuficiencia hepática grave y plaquetas basales $\geq 100.000 \times 10^6/L$: la dosis recomendada es de 10 mg semanal.
 - Insuficiencia renal: no es necesario un ajuste de la dosis. En caso de insuficiencia renal grave, usar con precaución.
- ✓ Revisar:
 - Bioquímica de potasio, glucemia y perfil lipídico (lípidos y colesterol).
 - Función renal.
 - Hemograma.

ADMINISTRACIÓN

- ✓ Premedicación con antihistamínicos para reducir la aparición de reacciones a la infusión.
- ✓ Administrar durante 30-60 minutos con un filtro de 0,22 μm de baja absorción.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ✓ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ✓ Interacciones:
 - Se debe evitar el tratamiento concomitante con inhibidores o inductores potentes de CYP3A4, ya que el temsirolimus es sustrato de esta enzima.
 - Puede inhibir el transporte de sustratos de la glicoproteína-P, por lo que se recomienda monitorizar si se toma con otros fármacos sustratos de glicoproteína-P.
 - Evitar la administración de vacunas durante el tratamiento porque pueden ver reducida su eficacia. Evitar administrar vacunas vivas.

EFFECTOS ADVERSOS

Efecto adverso	Recomendaciones
Anorexia, fatiga, debilidad	– Hacer ejercicio suave (por ejemplo, caminar 15 min/día)

Efecto adverso	Recomendaciones
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> - Buena higiene de la boca: limpieza de dientes 3 veces al día, o si molesta, emplear enjuagues que no contengan alcohol - Beber líquidos - Tomar alimentos fríos o a temperatura ambiente - Evitar alimentos ácidos - Evitar enjuagues bucales con alcohol
<i>Rash</i> , sequedad de la piel	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar baños con agua caliente. Es mejor una ducha con agua templada - Usar champús y jabones suaves, y crema hidratante
Infecciones	<ul style="list-style-type: none"> - Lavarse las manos después de ir al baño o antes de las comidas - Evitar contacto con personas enfermas con infecciones - En caso de fiebre > 38 °C, acudir a urgencias
Fiebre	<ul style="list-style-type: none"> - En caso de fiebre > 38 °C, acudir a urgencias

PRECAUCIÓN

- ✓ Los pacientes con metástasis cerebrales y/o tratamiento anticoagulante tienen mayor riesgo de sangrado cerebral.
- ✓ Suspender el tratamiento antes de una cirugía, pues el temsirolimus retrasa la cicatrización.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ✓ Medidas anticonceptivas: las mujeres en edad fértil y los varones con parejas en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento.

COMPRENSIÓN/CUMPLIMIENTO

- ✓ Asegurar la comprensión del tratamiento: efectos adversos, manejo, etc.
- ✓ Valorar el grado de cumplimiento del tratamiento: cumplimiento de las visitas al médico, al hospital de día, etc.

Ficha 9. Recomendaciones para el tratamiento del cáncer renal con everolimus

EVEROLIMUS⁷

PACIENTE

- ✓ Sexo.
- ✓ ECOG.
- ✓ Indicación:
 - Tratamiento de segunda línea del CCR avanzado en adultos tras un fracaso a un inhibidor de la tirosinasa.

DOSIS

- ✓ Dosis recomendada: 10 mg (1 comprimido de 10 mg) en una sola toma una vez al día de forma continua hasta la progresión y/o toxicidad.
- ✓ Ajustes de dosis: la aparición de reacciones adversas graves o no tolerables puede requerir reducción de la dosis o interrupción temporal del tratamiento. Con reacciones adversas grado 1 no suele requerirse un ajuste de la dosis. Si se precisa una reducción, la dosis es de 5 mg/día, que es la mínima dosis recomendada.
 - Insuficiencia hepática: valorar la dosis según la función hepática:
 - Leve (Child-Pugh A): 7,5 mg/día.
 - Moderada (Child-Pugh B): 5 mg/día.
 - Grave (Child-Pugh C): no superar 2,5 mg/día. Valorar el balance beneficio/riesgo.
 - Insuficiencia renal: no es necesario un ajuste de la dosis.
- ✓ Suspender el tratamiento antes de una cirugía, pues el everolimus retrasa la cicatrización.
- ✓ Revisar:
 - Bioquímica y perfil lipídico (glucemia, lípidos y colesterol).
 - Función renal (creatinina, nitrógeno ureico en sangre, proteínas en orina).
 - Hemograma.

ADMINISTRACIÓN

- ✓ Hay que tomarlo todos los días de la misma forma (con o sin alimentos).
- ✓ Fijar la hora de administración con el paciente/cuidador ____: ____ h.
- ✓ Los comprimidos se deben tragar enteros con agua.
- ✓ Si se ha olvidado tomar una dosis, tomar la siguiente dosis a la hora habitual. Nunca tomar una dosis doble para compensar un olvido.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ✓ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ✓ Interacciones:
 - Se debe evitar el tratamiento concomitante con inhibidores o inductores potentes de CYP3A4 o glicoproteína-P, ya que el everolimus es sustrato de estas enzimas.
 - Evitar la administración de vacunas durante el tratamiento porque pueden ver reducida su eficacia. Evitar administrar vacunas vivas.
 - Los pacientes que toman IECA tienen más riesgo de sufrir angioedema.
 - Evitar tomar zumo de pomelo durante el tratamiento.

EFECTOS ADVERSOS

Efecto adverso	Recomendaciones
Anorexia, fatiga, debilidad	– Hacer ejercicio suave (por ejemplo, caminar 15 min/día)
Diarrea	– Hidratación adecuada – Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha – Evitar fibra (fruta y verdura, excepto manzana, zanahoria y plátano)

Efecto adverso	Recomendaciones
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> - Buena higiene de la boca: limpieza de dientes 3 veces al día, o si molesta, emplear enjuagues que no contengan alcohol - Beber líquidos - Tomar alimentos fríos o a temperatura ambiente - Evitar alimentos ácidos - Evitar enjuagues bucales con alcohol, peróxido, yodo y derivados del tomillo porque pueden empeorar la mucositis
Rash, sequedad de la piel	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar baños con agua caliente. Es mejor una ducha con agua templada - Usar champús y jabones suaves, y cremas hidratantes
Neutropenia	<ul style="list-style-type: none"> - Lavarse las manos después de ir al baño o antes de las comidas - Evitar el contacto con personas enfermas con infecciones - En caso de fiebre > 38 °C, acudir a urgencias
Fiebre	<ul style="list-style-type: none"> - En caso de fiebre > 38 °C, acudir a urgencias
Cefalea	<ul style="list-style-type: none"> - Se puede tomar algún analgésico

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ✓ Explicar cómo guardar y cómo eliminar el fármaco:
 - Mantener las cápsulas en su envase original, a temperatura ambiente, protegidas de la luz y de la humedad.
 - Devolver la medicación sobrante a la farmacia del hospital.
- ✓ Medidas anticonceptivas: las mujeres en edad fértil deben utilizar un método de anticoncepción altamente efectivo mientras reciben tratamiento con everolimus, y hasta 8 semanas después de finalizar el tratamiento.

ADHERENCIA

- ✓ Valorar el grado de comprensión de cada punto (hacer repetir al paciente cómo debe tomar la medicación) ____.
- ✓ ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.
- ✓ Valorar el grado de adherencia al tratamiento:
 - Recuento de medicación sobrante (real) *versus* teórico.
 - Seguimiento de visitas.
 - Preguntar directamente al paciente.

Ficha 10. Recomendaciones para el tratamiento del cáncer renal con axitinib

AXITINIB⁸

PACIENTE

- ✓ Sexo.
- ✓ ECOG.
- ✓ Indicación:
 - Tratamiento de segunda línea del CCR avanzado en adultos tras un fracaso a sunitinib o citocinas.

DOSIS

- ✓ Dosis recomendada: 5 mg (1 comprimido de 5 mg) cada 12 horas de forma continua hasta la progresión y/o toxicidad.
- ✓ Ajustes de dosis: la aparición de reacciones adversas graves o no tolerables puede requerir la reducción de la dosis o la interrupción temporal del tratamiento. Los pacientes que toleran la dosis de 5 mg/12 h sin reacciones adversas grado > 2 durante 14 días pueden aumentar a 7 mg/12 h, e incluso aumentar hasta 10 mg/12 h si toleran la dosis anterior.
 - Si es necesario reducir la dosis, el primer escalón es 3 mg/12 h o incluso 2 mg/12 h.
 - Insuficiencia hepática:
 - Leve (Child-Pugh A): no se requiere ajuste de la dosis.
 - Moderada (Child-Pugh B): reducir la dosis un 50%.
 - Grave (Child-Pugh C): no se debe utilizar en estos pacientes.
 - Insuficiencia renal: no es necesario un ajuste de la dosis. No hay datos con aclaramientos de creatinina inferiores a 15 mL/min.
- ✓ Revisar:
 - Bioquímica y hemograma.
 - Función cardíaca, monitorizar la tensión arterial.
 - Función tiroidea.
 - Función hepática.
 - Monitorizar la proteinuria.

ADMINISTRACIÓN

- ✓ Puede tomarse con o sin alimentos.
- ✓ Fijar la hora de administración con el paciente/cuidador ____:____ h.
- ✓ Los comprimidos se deben tragar enteros con agua.
- ✓ Si se ha olvidado tomar una dosis, tomar la siguiente dosis a la hora habitual. Nunca tomar una dosis doble para compensar un olvido.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ✓ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ✓ Interacciones:
 - Se debe evitar el tratamiento concomitante con inhibidores o inductores potentes de CYP3A4, ya que el axitinib es su sustrato.
 - Evitar la administración de inhibidores de la bomba de protones y de anti-H₂ porque reducen su absorción.
 - Evitar tomar zumo de pomelo durante el tratamiento.

EFECTOS ADVERSOS

Efecto adverso	Recomendaciones
Anorexia, fatiga, debilidad	– Hacer ejercicio suave (por ejemplo, caminar 15 min/día)
Diarrea	– Hidratación adecuada – Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha – Evitar fibra (fruta y verdura, excepto manzana, zanahoria y plátano)

Efecto adverso	Recomendaciones
Estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> - Beber líquidos - Tomar fibra: fruta y verdura (excepto plátano, manzana y zanahoria)
Náuseas y vómitos	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar tomar exceso de líquidos en las comidas - Evitar comidas ricas en grasa - Descansar incorporado al menos 1 hora después de las comidas - Comer poca cantidad 5-6 veces al día - Tomar alimentos fríos o a temperatura ambiente
Hipertensión	<ul style="list-style-type: none"> - Control de la tensión arterial frecuente - Dieta sin sal, sin café - Consultar al médico
Fiebre	<ul style="list-style-type: none"> - En caso de fiebre > 38 °C, acudir a urgencias
Síndrome mano-pie	<ul style="list-style-type: none"> - Buena hidratación de manos y pies (varias veces al día)

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ✓ Explicar cómo guardar y cómo eliminar el fármaco:
 - Mantener las cápsulas en su envase original, a temperatura ambiente, protegidas de la luz y de la humedad.
 - Devolver la medicación sobrante a la farmacia del hospital.
- ✓ Medidas anticonceptivas: las mujeres en edad fértil y los varones deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 1 semana tras finalizar el tratamiento.

ADHERENCIA

- ✓ Valorar el grado de comprensión de cada punto (hacer repetir al paciente cómo debe tomar la medicación) ____.
- ✓ ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.
- ✓ Valorar el grado de adherencia al tratamiento:
 - Recuento de medicación sobrante (real) *versus* teórico.
 - Seguimiento de visitas.
 - Preguntar directamente al paciente.

Ficha 11. Recomendaciones para el tratamiento del cáncer renal con sorafenib

SORAFENIB⁹

PACIENTE

- ✓ Sexo.
- ✓ ECOG.
- ✓ Indicación:
 - Tratamiento de pacientes con CCR avanzado en los que ha progresado el tratamiento previo con IFN- α o IL-2 o que se consideran inapropiados para dicha terapia.

DOSIS

- ✓ Dosis recomendada: 400 mg (2 comprimidos de 200 mg) cada 12 horas de forma continua hasta la progresión y/o toxicidad.
- ✓ Ajustes de dosis: la aparición de reacciones adversas graves o no tolerables puede requerir la reducción de la dosis o la interrupción temporal del tratamiento. Si es necesario, la dosis se puede reducir a 400 mg (2 comprimidos de 200 mg) cada 24 horas en una única dosis diaria.
 - Insuficiencia hepática leve o moderada: no es necesario ajustar la dosis.
 - Insuficiencia hepática grave: no recomendado.
 - Insuficiencia renal: no es necesario el ajuste de la dosis.
- ✓ Revisar:
 - Bioquímica (electrolitos).
 - Monitorizar la función renal en el paciente de edad avanzada.
 - Tensión arterial.
 - Monitorizar la función cardíaca.
 - Función hepática.

ADMINISTRACIÓN

- ✓ Se recomienda tomarlo fuera de las comidas o con una comida baja en grasas.
- ✓ Fijar la hora de administración con el paciente/cuidador ____:____ h.
- ✓ Los comprimidos se deben tragar enteros con agua.
- ✓ Si se ha olvidado tomar una dosis, tomarla lo antes posible y si se acerca demasiado a la siguiente toma, tomar la siguiente dosis a la hora habitual. Nunca tomar una dosis doble para compensar un olvido.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ✓ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ✓ Interacciones:
 - Se debe evitar el tratamiento concomitante con inhibidores o inductores potentes de CYP3A4, ya que el sorafenib es su sustrato.
 - El sorafenib inhibe CYP2B6 y CYP2C8, por lo que hay que tener precaución si se administra con sustratos de estos citocromos.

EFFECTOS ADVERSOS

Efecto adverso	Recomendaciones
Anorexia, fatiga, debilidad	- Hacer ejercicio suave (por ejemplo, caminar 15 min/día)
Diarrea	- Hidratación adecuada - Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha - Evitar fibra (fruta y verdura, excepto manzana, zanahoria y plátano)

Efecto adverso	Recomendaciones
Estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> - Beber líquidos - Tomar fibra: fruta y verdura (excepto plátano, manzana y zanahoria)
Hipertensión	<ul style="list-style-type: none"> - Control de la tensión arterial frecuente - Dieta sin sal, sin café - Consultar al médico
Hemorragias	<ul style="list-style-type: none"> - Tener cuidado con tijeras y cuchillos afilados - Avisar antes de una intervención quirúrgica - Cuidado con las caídas - Acudir a urgencias si aparece sangre en orina o heces, o si aparece hematoma no justificado
Síndrome mano-pie	<ul style="list-style-type: none"> - Buena hidratación de manos y pies (varias veces al día)

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ✓ Explicar cómo guardar y cómo eliminar el fármaco:
 - o Mantener las cápsulas en su envase original, a temperatura ambiente, protegidas de la luz y de la humedad.
 - o Devolver la medicación sobrante a la farmacia del hospital.
- ✓ Medidas anticonceptivas: las mujeres en edad fértil y los varones con parejas en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta 2 semanas después.

ADHERENCIA

- ✓ Valorar el grado de comprensión de cada punto (hacer repetir al paciente cómo debe tomar la medicación) ____.
- ✓ ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.
- ✓ Valorar el grado de adherencia al tratamiento:
 - o Recuento de medicación sobrante (real) *versus* teórico.
 - o Seguimiento de visitas.
 - o Preguntar directamente al paciente.

Ficha 12. Recomendaciones para el tratamiento del cáncer renal con nivolumab

NIVOLUMAB¹¹

PACIENTE

- ✓ Sexo.
- ✓ ECOG.
- ✓ Indicación:
 - En monoterapia en el tratamiento de CCR avanzado en adultos después de tratamiento previo.

DOSIS

- ✓ Dosis recomendada: 3 mg/kg en infusión intravenosa de 60 minutos una vez cada 14 días hasta la progresión y/o toxicidad.
- ✓ Ajustes de dosis: la aparición de reacciones adversas graves o no tolerables puede requerir interrupción temporal o definitiva del tratamiento. Consultar la ficha técnica.
 - Insuficiencia hepática leve o moderada: no es necesario ajustar la dosis.
 - Insuficiencia hepática grave: no recomendado.
 - Insuficiencia renal: no es necesario el ajuste de la dosis.
- ✓ Revisar:
 - Hemograma.
 - Bioquímica con glucemia y electrolitos (potasio, calcio).
 - Función hepática.
 - Función renal.
 - Función tiroidea.

ADMINISTRACIÓN

- ✓ Administrar durante 60 minutos con un filtro de 0,22 µm de baja absorción.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ✓ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ✓ Interacciones: evitar tratamiento concomitante con corticosteroides o inmunosupresores porque pueden interferir con el mecanismo de acción.

EFECTOS ADVERSOS

Efecto adverso	Recomendaciones
Anorexia, fatiga, debilidad	– Hacer ejercicio suave (por ejemplo, caminar 15 min/día)
Palpitaciones, dolor en el pecho o dificultad para respirar	– Acudir a urgencias
Diarrea	– Hidratación adecuada – Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha – Evitar fibra (fruta y verdura, excepto manzana, zanahoria y plátano) – Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces, acudir al médico
Fiebre	– En caso de fiebre > 38 °C, acudir a urgencias

PRECAUCIÓN

- ✓ Los pacientes que presenten síntomas como fatiga, cefalea, cambios en el estado mental, dolor abdominal, hábitos intestinales inusuales e hipotensión, deben ser monitorizados para descartar endocrinopatías inmunorrelacionadas.
- ✓ Pueden producirse reacciones a la infusión.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ✓ Medidas anticonceptivas: en mujeres en edad fértil se recomienda la utilización de métodos anticonceptivos eficaces al menos hasta los 5 meses siguientes a la última dosis de nivolumab.

COMPRENSIÓN/CUMPLIMIENTO

- ✓ Asegurar la comprensión del tratamiento: efectos adversos, manejo, etc.
- ✓ Valorar el grado de cumplimiento del tratamiento: cumplimiento de las visitas al médico, al hospital de día, etc.

BIBLIOGRAFÍA REFERENCIADA

1. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2016 [consultado Abr 2017]. Disponible en: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESP_2016.pdf.
2. World Health Organization, European Cancer Observatory. Kidney Cancer [consultado Abr 2017]. Disponible en: <http://eco.iarc.fr/EUCAN/Cancer.aspx?Cancer=42>.
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Kidney Cancer. Version 2.2017 [consultado Abr 2017]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf.
4. Greene R. Oncology Prep Course 2015: Online course with continuing education credit for BCOP recertification. Chapter 15: Bladder, renal cell and testicular cancers. 2015.
5. Ficha técnica de sunitinib (Sutent®, Pfizer Ltd.). Disponible en https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/06347001/FT_06347001.html.
6. Ficha técnica de pazopanib (Votrient®, Novartis Europharm Ltd.). Disponible en https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/10628001/FT_10628001.pdf.
7. Ficha técnica de everolimus (Certican®, Novartis Farmacéutica S.A.). Disponible en https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/66009/FT_66009.html.
8. Ficha técnica de axitinib (Inlyta®, Pfizer Ltd.). Disponible en https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/12777002/FT_12777002.html.
9. Ficha técnica de sorafenib (Nexavar®, Bayer Pharma A.G.). Disponible en https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/06342001/FT_06342001.pdf.
10. Ficha técnica de temsirolimus (Torisel®, Pfizer Ltd.). Disponible en https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07424001/FT_07424001.html.
11. Ficha técnica de nivolumab (Opdivo®, Bristol Myers Squibb Pharma EEIG). Disponible en https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151014001/FT_1151014001.pdf.
12. European Medicines Agency. Ficha técnica de sunitinib (SutentR, Pfizer Ltd.) [consultado Abr 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000687/WC500057737.pdf.
13. British Columbia Cancer Agency. Sunitinib monograph [consultado Abr 2017]. Disponible en: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Sunitinib_monograph_1Dec2013.pdf.
14. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356(2):115-24.
15. Lee JL, Kim MK, Park I, Ahn JH, Lee DH, Ryoo HM, et al. Randomized phase II trial of Sunitinib four weeks on and two weeks off versus Two weeks on and One week off in metastatic clear-cell type Renal cell carcinoma: RESTORE trial. *Ann Oncol.* 2015;26(11):2300-5.
16. European Medicines Agency. Ficha técnica de pazopanib (VotrientR, Novartis Europharm Ltd.) [consultado Abr 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001141/WC500094272.pdf.
17. British Columbia Cancer Agency. Pazopanib monograph [consultado Abr 2017]. Disponible en: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Pazopanib_monograph_1Oct2015.pdf.
18. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2013;369(8):722-31.
19. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(6):1061-8.
20. European Medicines Agency. Ficha técnica de temsirolimus (ToriselR, Pfizer Ltd.) [consultado Abr 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000799/WC500039912.pdf.
21. British Columbia Cancer Agency. Temsirolimus monograph [consultado Abr 2017]. Disponible en: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Temsirolimus_monograph_1July2014.pdf.
22. European Medicines Agency. Ficha técnica de everolimus (AfinitorR, Novartis Europharm Ltd.) [consultado Abr 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001038/WC500022814.pdf.
23. British Columbia Cancer Agency. Everolimus monograph [consultado Abr 2017]. Disponible en: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Everolimus_monograph_1May2016.pdf.
24. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo controlled phase III trial. *Lancet.* 2008;372(9637):449-56.

25. European Medicines Agency. Ficha tecnica de axitinib (InlytaR, Pfizer Ltd.) [consultado Abr 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002406/WC500132188.pdf.
26. British Columbia Cancer Agency. Axitinib monograph [consultado Abr 2017]. Disponible en: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Axitinib_monograph_1March2014.pdf.
27. Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S, Stus VP, Lipatov ON, Bair AH, et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(13):1287-94.
28. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczyluk C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2011;378(9807):1931-9.
29. European Medicines Agency. Ficha tecnica de sorafenib (NexavarR, Bayer Pharma Ag.) [consultado Abr 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000690/WC500027704.pdf.
30. British Columbia Cancer Agency. Sorafenib monograph [consultado Abr 2017]. Disponible en: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Sorafenib_monograph_1Dec2014.pdf.
31. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczyluk C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356(2):125-34.
32. European Medicines Agency. Ficha tecnica de nivolumab (OpdivoR, Bristol Myers Squibb Pharma Eeig) [consultado Abr 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf.
33. British Columbia Cancer Agency. Nivolumab monograph [consultado Abr 2017]. Disponible en: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Nivolumab_monograph_1Mar2017.pdf.

RECURSOS DE INFORMACIÓN

1. Agencias reguladoras: Fichas técnicas de medicamentos	
Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS)	http://www.agemed.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm
<i>European Medicines Agency</i> (EMA)	http://www.ema.europa.eu/ema
<i>Food and Drug Administration</i> (FDA)	https://www.fda.gov/AboutFDA/EnEspanol/default.htm
2. Guías de práctica clínica	
Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)	http://www.seom.org
<i>European Society for Medical Oncology</i> (ESMO)	http://www.esmo.org
Fundación Española de Hematología y Hemoterapia (FEEHH/PETHEMA)	http://www.sehh.es/es
<i>European Hematology Association</i> (EHA)	http://www.ehaweb.org
<i>American Society of Hematology</i> (ASH)	http://www.hematology.org
<i>National Comprehensive Cancer Network</i> (NCCN)	https://www.nccn.org
<i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (NICE)	https://www.nice.org.uk
<i>National Cancer Institute</i> (NCI)	http://www.cancer.gov
3. Bases de datos de oncología	
<i>BC Cancer Agency</i>	http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/professional-resources/cancer-drug-manual/drug-index
<i>Cancer Care Ontario</i>	https://www.cancercare.on.ca/cms/One.aspx?portalId=1377&pageId=10760
4. Interacciones de medicamentos	
Grupo de Farmacia Oncológica (GEDEFO) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)	http://interacitoral.sefh.es/
<i>BC Cancer Agency</i>	http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/professional-resources/cancer-drug-manual/drug-index
<i>Cancer Care Ontario</i>	https://www.cancercare.on.ca/cms/One.aspx?portalId=1377&pageId=10760
<i>Up to Date</i>	http://www.uptodate.com/es/home
<i>Drugs</i>	https://www.drugs.com
<i>Lexicomp</i>	Acceso restringido
<i>Micromedex</i>	Acceso restringido
<i>Medscape</i>	http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker

5. Interacciones con tratamientos alternativos	
<i>Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) EMA</i>	http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/herbal_search.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1d
<i>Memorial Sloan Kettering</i>	https://www.mskcc.org/cancer-care/treatments/symptom-management/integrative-medicine/herbs
<i>Natural Standard</i>	http://3rdparty.naturalstandard.com/frameset.asp
Plantas medicinales SEOM	http://oncosaludable.es/ca/inicio/terapias-integrativas/plantas-medicinales
<i>Micromedex</i>	Acceso restringido
<i>Lexicomp</i>	Acceso restringido
<i>Lexi-Interact</i>	http://www.uptodate.com/crsql/interact/frameset.jsp
<i>Medinteract</i>	http://www.medinteract.net
<i>Stockley's Drug Interactions</i>	https://www.medicinescomplete.com/mc/stockley/current/login.htm?uri=https%3A%2F%2Fwww.medicinescomplete.com%2Fmc%2Fstockley%2Fcurrent%2F
<i>P450 Drug Interaction Table</i>	http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/main-table
<i>Herbal Medicines</i>	https://medlineplus.gov/herbalmedicine.html
<i>Natural Medicines Comprehensive Database</i>	http://naturaldatabase.therapeuticresearch.com/home.aspx?cs=&s=ND
<i>Stockley's Herbal Medicines Interactions</i>	https://www.medicinescomplete.com/mc/shmi/current/login.htm?uri=https%3A%2F%2Fwww.medicinescomplete.com%2Fmc%2Fshmi%2Fcurrent%2F
6. Interacciones con medicamentos de grupos especiales	
VIH interacciones, Universidad de Liverpool	http://www.hiv-druginteractions.org
VIH interacciones, Hospital Clínico de Barcelona	http://www.interaccionesvih.com
VHC interacciones, Universidad de Liverpool	http://www.hep-druginteractions.org
Interacciones de medicamentos que alteran QT	https://crediblemeds.org
7. Embarazo y lactancia	
e-lactancia	http://e-lactancia.org
<i>Drugs and Lactation Database</i>	https://www.nlm.nih.gov/pubs/factsheets/lactmedfs.html
<i>Prescribing Medicines in Pregnancy Database</i>	https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database
<i>Micromedex</i>	Acceso restringido
<i>Lexicomp</i>	Acceso restringido
8. Pediatría	
<i>British National Formulary for Children</i>	https://www.medicinescomplete.com/mc/bnfc/2011
<i>Pediamecum</i>	http://pediamecum.es

9. Administración y preparación de medicamentos	
Sociedad Española de Enfermería Oncológica (SEEO)	http://fichastecnicas.seeo.org/pages/intro.asp
<i>Micromedex</i>	Acceso restringido
<i>Lexicomp</i>	Acceso restringido
10. Desprescripción	
<i>STOPP-START</i>	http://ageing.oxfordjournals.org/content/early/2014/10/16/ageing.afu145.full.pdf
<i>BEERS</i>	http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgs.13702/abstract;jsessionid=4D39457CA1FBA8E10EC60666F0B861A3.f03t01
Algoritmo de Garfinkel	http://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/226051
Elementos básicos del abordaje de la medicación en el paciente crónico	https://issuu.com/sefap/docs/sefap
<i>Medication Appropriateness Index (MAI)</i>	http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1345/aph.1D313?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed
Cuestionario <i>Hamdy</i>	http://www.aafp.org/afp/2007/1215/p1837.html
PRISCUS	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2933536/
11. Información al paciente	
<i>Micromedex</i>	Acceso restringido
Centro Información de Medicamentos de Cataluña (CedimCat)	http://www.cedimcat.info/index.php?lang=es
Centro Información de Medicamentos "i-botika" País Vasco	http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-chpaib00/es
InformedHealth	https://www.informedhealth.org
Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària (CAMFiC)	http://projectes.camfic.cat/CAMFiC/Seccions/Publicacions/Arxius/Fulls_Pacients_CAMFiC.aspx
<i>JAMA For Patients</i>	@JAMA_current
<i>Medline Plus</i>	https://medlineplus.gov/spanish/
<i>NHS Choices</i>	http://www.nhs.uk/pages/home.aspx
<i>Patient UK</i>	@patientuk

