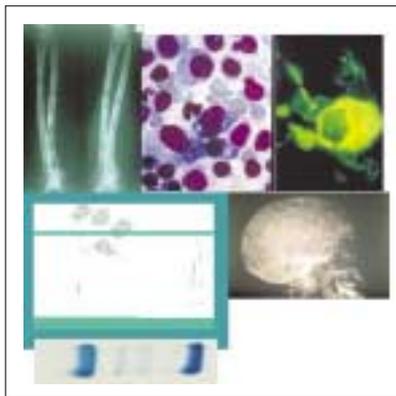


GUIA CLINICA
Y PROTOCOLO DE ACTUACIÓN
EN EL TRATAMIENTO DEL
MIELOMA MÚLTIPLE

Utilización de Bortezomib (Velcade®)



PILAR GIRALDO CASTELLANO

LUIS LÓPEZ GÓMEZ

LUIS PALOMERA BERNAL

Zaragoza, Mayo 2005

Depósito legal: Z-xxxxx-05 • ISBN: xx-xxx-xxxx-x

Imprenta Iburgüen, S.C. - Florentino Ballesteros, 17 - 50013 ZARAGOZA

GUIA CLINICA
Y PROTOCOLO
DE ACTUACIÓN
EN EL TRATAMIENTO
DEL MIELOMA MÚLTIPLE

Utilización
de Bortezomib
(Velcade®)

PILAR GIRALDO CASTELLANO

Servicio de Hematología. Hospital Universitario "Miguel Servet".

LUIS LÓPEZ GÓMEZ

Servicio de Hematología. Hospital "Royo Villanova".

LUIS PALOMERA BERNAL

Servicio de Hematología. Hospital Universitario "Lozano Blesa".

Zaragoza, mayo 2005

INDICE

	<u>Pág.</u>
Introducción	5
Incidencia	5
Criterios diagnósticos del mieloma múltiple	5
Diagnóstico diferencial	6
Subtipos inmunoquímicos	6
Pruebas diagnósticas obligatorias	6
Clasificación por estadios	7
Factores pronósticos clásicos reconocidos	7
Otros factores pronósticos nuevos.....	7
Esquema general clásico de tratamiento	8
Importancia del proteosoma	8
TRATAMIENTO CON EL INHIBIDOR DEL PROTEOSOMA BORTEZOMIB (VELCADE®)	
Indicación.....	9
Criterios de inclusión para iniciar tratamiento con Bortezomib.....	10
Posología	10
Calendario	10
Ajuste de dosis	11
Precauciones con Bortezomib.....	11
Efectos adversos no hematológicos más comunes.....	11
Efectos adversos hematológicos más comunes	12
Medicamentos que pueden interferir en el tratamiento con Bortezomib	13
Evaluación de la respuesta	13
Criterios de la respuesta	14
Evaluación de la respuesta	15
Tratamiento con bifosfonato en la enfermedad ósea relacionada con el mieloma múltiple	15
Tratamiento con EPO en la anemia relacionada con el MM	16
Conclusiones.....	16
Preguntas frecuentes	16
ANEXO 1	
Estudio proteico	18
Criterios de respuesta	18
ANEXO 2	
Normas para combatir estreñimiento en pacientes con mieloma múltiple tratados con Bortezomib	19
Prevención	20
Medicamentos más utilizados contra el estreñimiento	21
ANEXO 3	
Tratamiento de la neuropatía periférica y el dolor relacionado con Velcade®	23

INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple es una enfermedad neoplásica de la médula ósea, incurable, caracterizada por la proliferación incontrolada de células plasmáticas de inmunofenotipo aberrante que producen una proteína monoclonal específica detectable en cantidad aumentada en suero y/o en orina.

El Consensus report Scientific Advisor International Myeloma Foundation elaboró en el año 2003 unas guías para unificar criterios diagnósticos y de tratamiento que permitieran establecer protocolos consensuados de actuación. Siguiendo estas directrices hemos diseñado esta guía para que sea un documento útil en el diagnóstico, decisión de tratamiento y seguimiento de la enfermedad.

INCIDENCIA

El mieloma múltiple es una de las enfermedades más frecuentes entre las neoplasias hematológicas después del Linfoma no Hodgkin. Su incidencia se establece en 1/100.000 habitantes por año, es más frecuente en varones y tiene preferencia su aparición a partir de la década de los 60 años.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL MIELOMA MÚLTIPLE

Se requiere un mínimo de tres*

- ◆ Células plasmáticas en MO >10% o biopsia tisular con infiltración por células plasmáticas.
- ◆ Componente monoclonal (CM) en suero y/o orina.
- ◆ Disfunción orgánica relacionada con mieloma, uno o más de los siguientes:

*Consensus report Scientific Advisor International Myeloma Foundation 2003.

- Aumento de calcio sérico (>10,5 mg/L).
- Insuficiencia renal (creatinina >2 mg/L).
- Anemia (hemoglobina <10 g/dL o 2 g por debajo de lo normal).
- Lesiones osteolíticas u osteoporosis visibles en radiología simple esquelética.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Gammapatía monoclonal de significado indeterminado.

Mieloma solitario.

Amiloidosis.

Síndrome de POEMS: Se caracteriza por polineuropatía, organomegalia, alteraciones endocrinas, componente monoclonal y lesiones cutáneas.

SUBTIPOS INMUNOQUÍMICOS

IgG: Es el más frecuente.

IgA: Las células plasmáticas suelen ser flameadas o tener inclusiones citoplasmáticas.

Bence Jones: Las células plasmáticas suelen ser de pequeño tamaño.

No secretor, existen las subvariedades como la no secretora, no excretora y la secretora intermitente.

IgM: Muy poco frecuente.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS OBLIGATORIAS

- ◆ Historia clínica y examen físico.
- ◆ Hemograma con revisión de extensiones para observar células plasmáticas circulantes y descartar leucemia de células plasmáticas.
- ◆ Bioquímica elemental.
- ◆ Metabolismo del hierro.
- ◆ Perfil hepático.
- ◆ Perfil renal.
- ◆ Estudio proteico en suero y orina de 24 horas, incluyendo electroforesis (EF), cuantificación de inmunoglobulinas, electroinmunofijación (EIF).
- ◆ β 2-microglobulina. Proteína C reactiva.

- ◆ Aspirado medular (citogenética, inmunofenotipo e índice de marcado si es posible).

- ◆ Pruebas de imagen: Radiología ósea del esqueleto completo. En ocasiones es útil realizar RM de médula ósea para definir masas paravertebrales. PET de cuerpo completo cuando es necesario descartar GMSI, mieloma extramedular, infección o segunda neoplasia.

CLASIFICACIÓN POR ESTADIOS

Sistema de estadiaje. Durie y Salmon.

- ◆ Estadio I (baja masa celular: 600 billones células/m²).
Hemoglobina > 10 g/dL. Calcio sérico normal o < 10,5 mg/dL.
Radiología ósea normal o plasmocitoma solitario.
IgG < 5,0 g/dL; IgA < 3,0 g/dL; cadenas ligeras en orina < 4 g/24h.
- ◆ Estadio II (masa celular intermedia 600-1200 billones cel/m²).
- ◆ Estadio III (elevada masa celular > 1200 billones células/m²).
Hemoglobina < 8,5 g/dL. Calcio sérico normal o > 12 mg/dL.
Radiología ósea lesiones líticas avanzadas.
IgG < 7,0 g/dL; IgA < 5,0 g/dL; cadenas ligeras en orina > 12 g/24h.

FACTORES PRONÓSTICOS CLÁSICOS RECONOCIDOS

- ◆ Clínicos: edad, performance status.
- ◆ Analíticos: β2microglobulina (↑), albúmina (↓), creatinina (↑), LDH (↑), PCR (↑), hemoglobina (↓), plaquetas (↓).
- ◆ Otras características:
 - Morfología de las células plasmáticas, índice de marcado y contenido de DNA.
 - Marcadores inmunofenotípicos.
 - Citogenética: Hipodiploidia/delección del 13.
 - PET: Exploración útil para identificar localización extramedular .

OTROS FACTORES PRONÓSTICOS NUEVOS

- ◆ Genes: El gen CKS1B situado en el brazo largo del cromosoma 1 (1q21). Su alteración se relaciona con menor supervivencia.
Las mutaciones en IgH proporcionan un pronóstico adverso.

La presencia de t(11;14) se relaciona con pobre respuesta a tratamiento quimioterápico.

◆ Citocinas: IL6, IGF-1, IL21, TNF α , SDF1 α , VEGF. El incremento de estas moléculas induce angiogénesis y crecimiento de tumor.

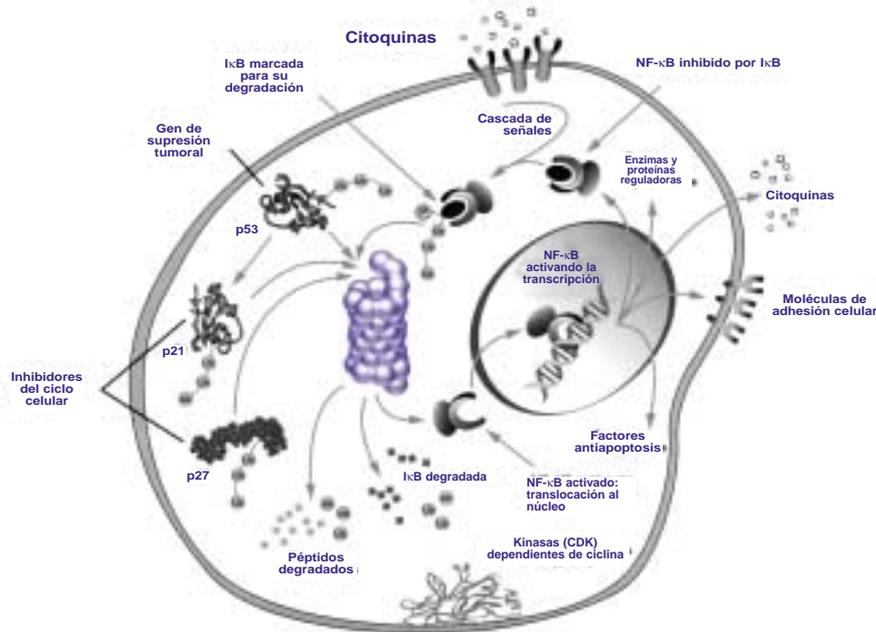
ESQUEMA GENERAL CLÁSICO DE TRATAMIENTO

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DEL MM



IMPORTANCIA DEL PROTEOSOMA

- ◆ Complejo multienzimático presente en todas las células eucariotas.
- ◆ Degrada proteínas marcadas con ubiquitina, tanto las dañadas como las funcionales.
- ◆ Las vías en las que interviene en el funcionalismo celular son:
 - Insensibilidad a la inhibición del crecimiento a través de los inhibidores del ciclo celular y de NF- κ B.
 - Inhibición de apoptosis a través de NF- κ B y del gen supresor p53.
 - Angiogénesis mantenida a través de NF- κ B y del gen supresor p53.
 - Invasión de los tejidos a través de NF- κ B.



TRATAMIENTO CON EL INHIBIDOR DEL PROTEOSOMA BORTEZOMIB (VELCADE®)

INDICACIÓN

Pacientes con mieloma múltiple que han sido previamente tratados con diferentes esquemas y presentan progresión de la enfermedad demostrada con el último de estos tratamientos.

Se consideran dos líneas: El tratamiento alternante VBCMP/VBAD seguido o no de trasplante de precursores hematopoyéticos o la asociación Melfalán/Prednisona seguida de otro cualquier esquema de tratamiento incluyendo VAD, Dexametasona, Talidomida.

El tratamiento con Bortezomib debe ser instaurado y administrarse bajo la supervisión de un médico cualificado y con experiencia en el uso de quimioterápicos. Es recomendable que el seguimiento se realice por el mismo especialista, para valorar y resolver adecuadamente los efectos adversos.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA INICIAR TRATAMIENTO CON BORTEZOMIB

- ◆ Dos o más líneas de tratamiento previo.
- ◆ Edad >18 años.
- ◆ ECOG ≤ 2.
- ◆ Expectativa de vida > 6 meses.
- ◆ Aclaramiento de creatinina > 15.
- ◆ GOT/GPT < 3 veces valores normales.
- ◆ Bilirrubina sérica total < 2 mg/L.
- ◆ Plaquetas > 30x10⁹/L.
- ◆ Hemoglobina > 8,0 g/dL.
- ◆ Neutrófilos > 0,5x10⁹/L.

POSOLOGÍA

1,3 mg/m²/día en bolo IV durante 3-5 segundos, seguido de lavado con suero fisiológico.

CALENDARIO

1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21

Días de administración de Bortezomib.

Días de descanso.

AJUSTE DE DOSIS

- ◆ Interrupción si toxicidad NO hematológica grado 3, o si toxicidad hematológica grado 4.
 - ◆ Reiniciar con reducción de dosis en un 25%.
 - ◆ En los pacientes con dolor neuropático o neuropatía sensorial periférica seguir la siguiente pauta:
 - Grado 1 con dolor o grado 2: Reducir a 1 mg/m².
 - Grado 2 con dolor o grado 3: Interrumpir hasta resolución de los síntomas. Reiniciar a dosis de 0,7 mg/m².
 - Grado 4: Suspender.
- Ver anexo 3.

PRECAUCIONES CON BORTEZOMIB

- ◆ No se ha utilizado en niños ni adolescentes.
 - ◆ No hay datos que limiten la edad de administración en ancianos ni la necesidad de ajustar dosis.
 - ◆ Reducción de dosis en IR con aclaramiento de creatinina > 15 mL/min (ver página 17).
 - ◆ Reducción de dosis en insuficiencia hepática y extremar vigilancia.
 - ◆ Embarazo y lactancia: No se dispone de datos en mujeres embarazadas. En estudios preclínicos no se ha demostrado teratogenicidad.
- Es recomendable utilizar métodos contraceptivos eficaces durante el tratamiento y tres meses después.

EFFECTOS ADVERSOS NO HEMATOLÓGICOS MÁS COMUNES

(Datos de los ensayos SUMMIT y CREST)

Gastrointestinales

- Náuseas (64%).
- Diarrea (51%).
- Estreñimiento (43%).

Suelen ser de intensidad leve o moderada (ver recomendaciones especiales en el anexo 2).

Recomendaciones: Antieméticos, antidiarréicos.

Si se produce toxicidad grado 3, suspender tratamiento.
Reiniciar con reducción de dosis al 25%.

Hipotensión

Puede aparecer durante la administración del ciclo.
Intensidad: Leve o moderada.
Recomendaciones: Si el paciente recibe tratamiento con hipotensores, proceder a ajustar la dosis. Hidratar antes de la administración.
En caso necesario puede administrarse mineralocorticoides.

Fiebre

Se describe en el 34% de los pacientes.
Puede aparecer a las pocas horas de la administración. Ha de diferenciarse de la hipertermia secundaria a un proceso infeccioso intercurrente.
Recomendaciones: Administrar un antitérmico tipo paracetamol.

Neuropatía periférica

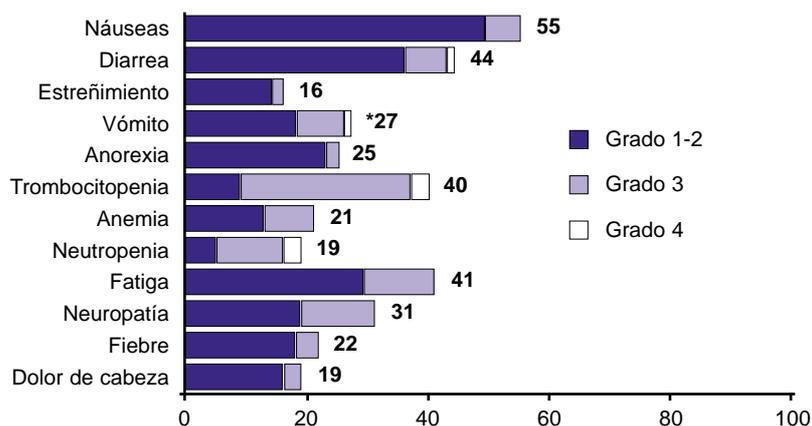
Se describe en el 37% de los pacientes que reciben 1,3 mg/m².
Puede aparecer durante el tratamiento o puede empeorar una preexistente. Los síntomas deben recuperarse durante la suspensión del tratamiento (ver recomendaciones anexo 3).
Tratamiento: Vitamina B₁ + Gabapentina.
Cansancio (65%).

EFFECTOS ADVERSOS HEMATOLÓGICOS MÁS COMUNES

Trombocitopenia

Todos los pacientes la tienen, depende del nivel inicial y es transitoria.
Puede aparecer durante la administración del ciclo. Suele recuperarse en el período de descanso.
Recomendaciones: Realizar recuento previo a cada administración.
Si plaquetas > 50 x 10⁹/L, mantener dosis.
Si plaquetas 25-50 x 10⁹/L, reducir el 25% de la dosis.
Si plaquetas < 25 x 10⁹/L (grado 4), parar, esperar recuperación y reiniciar con reducción del 25% de la dosis.

SUMMIT - Efectos adversos más frecuentes (N=202)



* Un paciente con vómitos grado 4 (el valor equivale a < 1%).
Adapted from data in Richardson P et al. N Engl J Med 2003; 348: 269-217.

MEDICAMENTOS QUE PUEDEN INTERFERIR EN EL TRATAMIENTO CON BORTEZOMIB

- ◆ Cuidado con los inhibidores de CYP3A4 (ketoconazol, voriconazol, ritonavir).
 - ◆ Cuidado con inhibidores de CYP2C19 (fluoxetina).
 - ◆ Cuidado con inductores de CYP3A4 (rifampicina).
 - ◆ Precaución en los pacientes tratados con antidiabéticos orales y con hipotensores.
- Vigilar toxicidad y reducción de la eficacia.

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA

- ◆ Monitorizar el marcador de respuesta (componente monoclonal en suero u orina). Ver anexo 1.
- ◆ Realizar estudio proteico completo siempre previamente a iniciar el tratamiento y antes del comienzo de cada ciclo.

◆ En caso de no detectarse componente monoclonal en la electroforesis es necesario realizar Electroinmunofijación (EIF) para identificar si se ha producido la desaparición del componente monoclonal.

◆ En los casos de RC por EIF es imprescindible incluir en las pruebas del seguimiento en las revisiones programadas, la realización de EIF para monitorizar la respuesta.

CRITERIOS DE LA RESPUESTA

Respuesta completa

Se define como ausencia de CM cuantificable por electroforesis (EF) en suero y orina, con EIF negativa confirmada en dos determinaciones separadas por un intervalo de seis semanas, < 5% de células plasmáticas en médula ósea, ausencia de plasmocitomas en tejidos blandos, enfermedad ósea estable y concentración de calcio normal.

Respuesta parcial

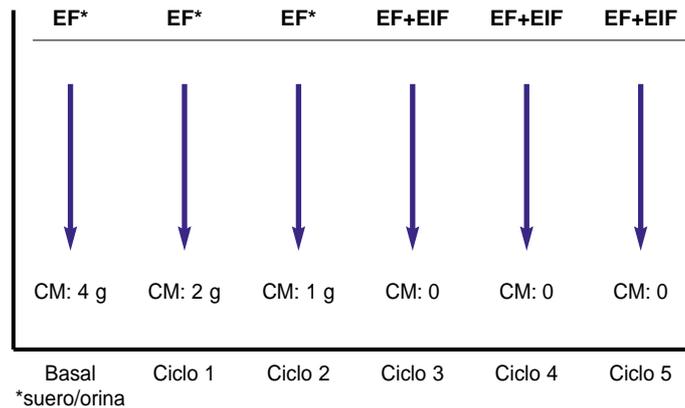
Se define como disminución del 50% del componente monoclonal y del 90% de la eliminación urinaria de cadenas ligeras o < 200 mg/24h, confirmada en dos determinaciones separadas por un intervalo de seis semanas.

Respuesta mínima

Se define como disminución del 25% del componente monoclonal y del 50-89% de la eliminación urinaria de cadenas ligeras o 200 mg/24h, confirmada en dos determinaciones separadas por un intervalo de seis semanas.

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA

Marcador de respuesta: Detección de CM en suero y/o orina.



TRATAMIENTO CON BIFOSFONATO* EN LA ENFERMEDAD ÓSEA RELACIONADA CON EL MM

- ◆ Todos los bifosfonatos son beneficiosos en el MM.
- ◆ La elección está determinada por:
 - Tiempo de infusión IV.
 - Tolerancia oral.
 - Potencial efecto anti-mieloma.
 - Toxicidad.
 - Preferencia del paciente.
 - Coste.
- ◆ Monitorizar:
 - Toxicidad renal en tratamientos prolongados (>2 años).
 - Determinar creatinina previamente a la administración (si se produce un incremento > 0,5 mg/dL, ajustar dosis).
 - Cuantificar proteinuria.
- ◆ Prolongar el tiempo de infusión para prevenir toxicidad.
 - Pamidronato (Aredia®) aumentar a 4 horas la infusión de 90 mg.

*Consensus report Scientific Advisor International Myeloma Foundation 2003.

- Acido Zoledrónico (Zometa®) aumentar a 45 minutos la infusión de 4 mg.
- ◆ Factores de riesgo de toxicidad renal:
 - Edad (>65).
 - Sexo (femenino).
 - Insuficiencia renal previa (creatinina > 2 mg/dL).
 - Hipertensión o diabetes subyacente.
 - Administración concomitante de AINES, Talidomida, otros.
 - Proteinuria de Bence Jones.

TRATAMIENTO CON EPO*

EN LA ANEMIA RELACIONADA CON EL MM

- ◆ Indicación de asociar EPO cuando Hb < 12 g/dL.
- ◆ Dosis:
 - 10.000 U sc tres veces por semana o 40.000 U sc una vez a la semana.
 - Escalar dosis a 20.000 U o 60.000 U si no se produce respuesta tras cuatro semanas de tratamiento y no hay déficit de hierro.
- ◆ Objetivo: Alcanzar Hb = 12 g/dL.
- ◆ Recomendación: Suprimir si Hb ≥ 14 g/dL.

CONCLUSIONES

- ◆ Seleccionar al paciente candidato a tratamiento con Bortezomib.
- ◆ Ver si cumple los criterios de inicio de tratamiento.
- ◆ Seguir las indicaciones de administración.
- ◆ Vigilar los efectos adversos.
- ◆ Monitorizar la respuesta mediante estudio proteico completo incluido EIF si se produce desaparición del componente monoclonal.

PREGUNTAS FRECUENTES

¿Qué hacer si el paciente alcanza RC antes de completar ocho ciclos de tratamiento?

Comprobar en dos determinaciones seguidas con intervalo de seis semanas que el paciente está en RC (EIF negativa) y administrar dos ciclos de consolidación.

* Consensus report Scientific Advisor International Myeloma Foundation 2003.

¿Qué hacer si el paciente no alcanza RC después de completar ocho ciclos de tratamiento?

Considerar otras opciones de tratamiento. Asociar otros fármacos (Melfalán, Talidomida, Dexametasona).

¿Es adecuado realizar mantenimiento?

No se ha definido un protocolo de mantenimiento basado en la evidencia científica.

Propuesta: Una vez alcanzada RC, administrar un ciclo de Bortezomib cada tres meses.

¿Qué hacer en el caso de recaída después de obtener una RC?

Definición de recaída: Reaparición del componente monoclonal o síntomas relacionados con la enfermedad, al menos cuatro meses después de recibir la última dosis de Bortezomib y que el paciente no haya recibido otros fármacos (quimioterapia, radioterapia, anticuerpos o inmunoterapia) para el mieloma múltiple.

Es posible volver a utilizar Bortezomib si el paciente tiene los siguientes indicadores en los catorce días previos a iniciar tratamiento:

- Plaquetas $\geq 25 \times 10^9/L$ sin soporte transfusional en los 7 días previos.
- Hemoglobina $\geq 7,5$ g/dL sin soporte transfusional en los 7 días previos.
- Neutrófilos $\geq 0,75 \times 10^9/L$ sin utilización de factores de crecimiento.
- Aclaramiento de creatinina ≥ 20 mL/min.
- No neuropatía periférica de grado 2 con dolor.
- El paciente, si es hipertenso, diabético o tiene una enfermedad psiquiátrica, debe estar bien controlado para poder ser incluido en tratamiento.

¿Qué hacer en el caso de pacientes con insuficiencia renal*?

Los pacientes con aclaramiento de creatinina > 20 mL/minuto pueden ser tratados de acuerdo a las pautas habituales. Si el aclaramiento de creatinina es > 10 mL/minuto pero < 20 mL/minuto se permite incluirlos pero se recomienda utilizar Bortezomib a dosis de 1 mg/m².

Para calcular el aclaramiento de creatinina se utiliza la fórmula de Cockcroft-Gault basada en la concentración sérica de creatinina, edad, peso y sexo (www.clinicalcalculator.com).

Además, el paciente debe tener un índice de Karnofsky performance score (KPS) $\geq 60\%$, AST y ALT inferiores a tres veces el límite de la normalidad (ULN), bilirrubina sérica total < 2 ULN, hemoglobina > 8 g/dL, neutrófilos $> 500/L$ y plaquetas $> 30 \times 10^9/L$.

* Jagannath S et al. Blood 2005.

ANEXO 1

ESTUDIO PROTEICO

◆ Previamente a iniciar tratamiento con Bortezomib debe realizarse un estudio proteico completo basal que incluya:

- Suero.
- Proteinemia.
- Electroforesis para cuantificar componente monoclonal.
- Electroinmunofijación (en caso de no tener previamente caracterizado el componente monoclonal).
- Cuantificación de inmunoglobulinas y cadenas ligeras.
- Orina de 24 horas.
- Electroforesis.
- Cuantificación de cadenas ligeras.

◆ Estudios proteicos sucesivos. Debe realizarse antes del primer día de cada ciclo un estudio proteico básico:

- Electroforesis en suero.
- Electroforesis en orina de 24 horas (en el caso del subtipo Bence Jones).

Cuando no se detecte componente monoclonal en la electroforesis es imprescindible realizar electroinmunofijación (EIF) para constatar si se ha producido RC (desaparición del CM en dos determinaciones separadas por seis semanas).

◆ En todos los casos con RC por EIF, en las siguientes revisiones es imprescindible realizar EIF en suero o en orina si se trata de un subtipo Bence Jones, para comprobar situación de RC y/o detectar recaída.

CRITERIOS DE RESPUESTA

Respuesta completa

Se define como ausencia de CM cuantificable por electroforesis (EF) en suero y orina, con EIF negativa confirmada en dos determinaciones separadas por un intervalo de seis semanas, < 5% de células plasmáticas en médula ósea, ausencia de plasmocitomas en tejidos blandos, enfermedad ósea estable y concentración de calcio normal.

Respuesta parcial

Se define como disminución del 50% del componente monoclonal y del 90% de la eliminación urinaria de cadenas ligeras o < 200 mg/24h, confirmada en dos determinaciones separadas por un intervalo de seis semanas.

Respuesta mínima

Se define como disminución del 25% del componente monoclonal y del 50-89% de la eliminación urinaria de cadenas ligeras o 200 mg/24h, confirmada en dos determinaciones separadas por un intervalo de seis semanas.

Ejemplo de seguimiento de RC:

EF*	EF*	EF*	EF+EIF	EF+EIF	EF+EIF
Sem -1	0	3	6	9	12
↓	↓	↓	↓	↓	↓
CM: 4 g	CM: 2 g	CM: 1 g	CM: 0	CM: 0	CM: 0
Basal	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4	Ciclo 5
*suero/orina					

ANEXO 2

Normas para combatir estreñimiento en pacientes con mieloma múltiple tratados con Bortezomib

El medicamento que se le está administrando para combatir su enfermedad puede producir estreñimiento o incrementarlo si usted ya lo padece.

El estreñimiento puede estar causado por varios factores. Las causas más comunes son la propia enfermedad que padece, el tratamiento con analgésicos y quimioterápicos, la alimentación, la pérdida de líquidos y el sedentarismo.

Prevención

La mejor manera para evitar el estreñimiento es tomando las medidas apropiadas para prevenirlo. Discuta con su médico o con su equipo de asistencia los siguientes consejos prácticos:

1. **Tome muchos líquidos**, un mínimo de 8 a 10 vasos al día. Los líquidos le ayudarán a evitar el endurecimiento de las heces. Para algunas personas es de utilidad beber algo caliente unos 30 minutos antes de la hora a la que se acostumbra a evacuar.

2. **Los ejercicios** ayudan a que el tracto intestinal funcione adecuadamente. Se recomienda caminar por lo menos 30 minutos diarios, aunque lo haga en varias etapas lo importante es ayudar a la digestión lo cual le evitará el riesgo de estreñimiento.

3. **Lleve un registro de sus evacuaciones diarias**, de las horas del día en que usted suele comer y beber, y de lo que consume. Estas informaciones podrían ser bastante útiles para el equipo médico que le atiende en el análisis y alivio de su problema de estreñimiento.

4. **Use el baño oportunamente**. Es importante que usted obedezca a las necesidades de defecación de su cuerpo y que no se resista a esa necesidad. Muchas personas experimentan el impulso después del desayuno o de una comida, dado que es en ese momento cuando el reflejo gastrocólico es mayor.

5. **Incorpore a su dieta alimentos ricos en fibra**. Evite los alimentos grasos como galletas de mantequilla, dulces, quesos curados e ingiera más carne de pollo, pavo, pescados, cereales y vegetales. Si en su dieta habitual no consume cereales, empiece gradualmente a incorporarlos en pequeñas cantidades y aumente la ingesta diaria poco a poco, en vez de cambiar toda su dieta a alimentos altos en fibra repentinamente. La forma más adecuada de hacerlo es mezclados con frutas y vegetales. Consuma cereales integrales (como el cereal de salvado), arroz integral y nueces. Si el cereal de salvado no es de su gusto, pruebe con otro cereal y añada frutas. Asegúrese también de que la cantidad de líquidos que bebe diariamente esté en proporción directa con la fibra que consume, con el fin de conservarla blanda y fácil de eliminar del cuerpo.

6. **Adopte medidas preventivas si está tomando además analgésicos basados en opioides (Durogesic®, MST® y otros)**; si no está seguro de lo que está tomando, pregúntele al personal que le asiste. Se recomienda la toma de laxantes, habitualmente osmóticos (ver más adelante) además de cumplir estas medidas higienico dietéticas, en todos los pacientes que estén tomando analgésicos opioides.

Si a pesar de ello tiene algunos de estos síntomas:

- ◆ Ausencia de evacuación regular por tres días o más.
- ◆ Heces duras y pequeñas, difíciles de expulsar.
- ◆ Impulso de pujar, sensación de presión intestinal, hinchazón o distensión abdominal.
- ◆ Dolor de estómago o retorcijones.
- ◆ Abdomen hinchado o dilatado.
- ◆ Expulsión excesiva y frecuente de gases y eructos.
- ◆ Pequeños escapes de heces blandas.

Consulte inmediatamente con su médico para utilizar un laxante.

No utilice enemas o supositorios por su cuenta. No suponga que el estreñimiento es algo trivial que no vale la pena tratar y que desaparecerá. Si no se atiende, el estreñimiento podría ser muy doloroso y peligroso para su salud, llevando muchas veces a complicaciones graves.

Medicamentos más utilizados contra el estreñimiento

Entre éstos están los ablandadores fecales o una combinación de ablandador fecal y laxantes estimulantes si está tomando analgésicos opioides. Es probable que para comenzar se le instruya tomar una cantidad específica de ablandadores y/o laxantes y se ajustará la dosis hasta que el estreñimiento esté bien controlado. En algunos casos su médico podría recomendarle el uso de supositorios rectales o un enema. Si el medicamento y el tratamiento que se le prescribió no surten efecto en uno o dos días, comuníquese con el profesional de la salud que le atiende.

◆ **Productores de masa**, incluyen fibra dietética, salvado, metilcelulosa y psillyum entre otros. Ayudan a los procesos naturales del cuerpo en la retención de agua en el tracto intestinal, suavizan las heces e incrementan la frecuencia de las defecaciones.

Las fibras laxantes no son de efecto rápido (tardan hasta 72 horas en empezar a funcionar), pero sí son eficaces a largo plazo.

Estos laxantes siempre deben de tomarse con abundante líquido (por ejemplo con dos vasos de agua) con el fin de evitar que se produzca una obstrucción intestinal. No deben utilizarse en paciente con enfermedades conocidas del colon (estrecheces).

◆ **Laxantes osmóticos**, como las sales de magnesio (sulfato y citrato de magnesio) y los disacáridos no absorbibles (Duphalac®, Oponaf® y Emportal®) retienen líquidos en el intestino, lo que a su vez cambia la consistencia de las heces, dilata el intestino e induce el deseo de defecar. Tienen efecto rápido pero a veces producen flatulencia. Deben evitarse en

paciente con insuficiencia renal y problemas cardiacos importantes y el Duphalac® tampoco se recomienda en pacientes diabéticos.

◆ **Laxantes estimulantes**, inciden directamente sobre el intestino y pueden causar retorcijones. Surten efecto rápido (entre 6 a 10 horas después de su administración) y debe evitarse su uso durante periodos prolongados porque podría causar dependencia y la reducción o la pérdida de las funciones normales del intestino.

Generalmente se toman con el estómago vacío a la hora de acostarse, y algunas veces se utilizan para facilitar la evacuación en pacientes que no deben forzarse al realizar la evacuación.

◆ **Los laxantes lubricantes**, generalmente aceite mineral, lubrican la pared intestinal y ablandan las heces. Esta clase de laxante se toma generalmente con el estómago vacío a la hora de acostarse y tampoco debe utilizarse durante largos periodos de tiempo. Son más útiles en la impactación fecal.

ANEXO 3

Tratamiento de la neuropatía periférica y el dolor relacionado con Velcade®.

Grado neuropatía	0 Normal	1 Abolición reflejos o parestesias	2 Pérdida sensitiva o parestesias que no afectan a actividad diaria	3 Pérdida sensitiva o parestesias que sí afectan a actividad diaria	4 Hipoestesia permanente
Dolor 0	–	–	25% dosis	50% dosis o ajustar	suspender
Dolor leve 1	–	–	25% dosis	50% dosis o ajustar	suspender
Dolor moderado 2	25% dosis	50% dosis o ajustar	50% dosis o ajustar	50% dosis o ajustar	suspender
Dolor intenso 3	50% dosis o ajustar	50% dosis o ajustar	50% dosis o ajustar	suspender	suspender
Dolor incapacitante 4	suspender	suspender	suspender	suspender	suspender

Realizar examen neurológico basal.

En caso de polineuropatía:

-Grado 1 sin dolor: No hacer nada.

-Grado 1 con dolor: Reducir dosis a 1 mg/m².

-Grado 2 sin dolor: Reducir dosis a 1 mg/m².

-Grado 2 con dolor: Interrumpir hasta resolución y reiniciar a 0,7 mg/m².

-Grado 3 con o sin dolor: Interrumpir hasta resolución y reiniciar a 0,7 mg/m².

-Grado 4: Interrumpir.

Tratamiento recomendado: Vitamina B₁ y Gabapentina.

Con la colaboración de:



JANSSEN-CILAG

