

Aspectos Especiales del Manejo Anestésico en el Paciente con Cáncer

José Emilio Mille Loera*, Ricardo Plancarte Sánchez[§], Fernando Lara Medina[‡]

RESUMEN

Este trabajo es el reflejo de la opinión de los autores, basado en la experiencia clínica en el Instituto Nacional de Cancerología y en la amplia revisión bibliográfica que se hizo del tema. En el tratamos de exponer al lector una visión general de lo importante que es conocer los antecedentes médicos, clínicos y de tratamiento primario o adyuvante que recibe el paciente con cáncer, antes de ser sometido a un procedimiento anestésico de índole diagnóstica, terapéutica o paliativa. Se abordan temas como evaluación preoperatoria, anemia, nutrición, inmunidad, radioterapia y quimioterapia; todo esto como es obvio interrelacionado con las consideraciones anestésicas.

Palabras Clave: Anestesia, cáncer, dolor

SUMMARY

SPECIAL ASPECTS IN THE ANESTHETIC MANAGEMENT OF THE CANCER PATIENTS

The final outcome of this paper is entirely the sole opinion of the authors based on their clinical experience at the Instituto Nacional de Cancerología and the exhaustive review of the current literature available on the matter. We intend to point out to the reader a general scope of the importance of patient evaluation such as the clinical medical background, and primary mode of treatment, and adjuvant drugs that a cancer patient receives before he is to undertake an anesthetic procedure of diagnostic, therapeutic or palliative in nature. We covered topics such as pre-operative evaluation, anemia, nutrition, immunity, radiotherapy, chemotherapy and preventing management of postoperative pain.

*Coordinador del Servicio de Anestesia. Instituto Nacional de Cancerología, [§]Jefe del Servicio de Anestesia, UTI y Clínica del Dolor. Instituto Nacional de Cancerología, [‡]Jefe del Servicio de Oncología Médica. Instituto Nacional de Cancerología. Correspondencia: José Emilio Mille Loera. Instituto Nacional de Cancerología. Av. San Fernando No. 22 Col. Tlalpan CP 14000 México, DF.

All this variables in a frame of reference with the anesthetic procedure.

Key Words: Anesthesia, cancer, pain.

A nivel mundial el cáncer está reconocido como un importante problema de salud pública, debido a la alta frecuencia de casos, a su impacto económico y trascendencia social. En los Estados Unidos de Norteamérica es la segunda causa de muerte, solo precedida por las enfermedades cardiovasculares¹.

En la República Mexicana durante 1989 se informaron de 16,256 nuevos casos diagnosticados todos histopatológicamente (Cuadro I). Destaca por su frecuencia las neoplasias que se originan en el cérvix uterino, mama, tejido linfático y próstata².

El 64.5 % de los casos se encontraron en el sexo femenino, siendo el más frecuente el carcinoma cervico-uterino (30.7 %) y el de mama (17.0 %). En el sexo masculino la frecuencia es del 35.5 % siendo el cáncer de próstata el más frecuente (12.5 %). Cuadro II.

En el sexo femenino se encuentra un incremento en el diagnóstico de neoplasias a partir de los 25 años de edad, alcanzando su máximo entre los 40 y los 49 años. En contraste los varones tienen un incremento en el diagnóstico de cáncer hacia los 50 años de edad, alcanzando su máximo alrededor de los 70 años². El Instituto Nacional de Cancerología registró el mayor número de casos nuevos de patología oncológica diagnosticados histopatológicamente captando el 15.6 % de todos los casos; seguido por el Hospital General de México (S.S) que captó el 12.6 % de casos nuevos². Cuadro III.

Como se puede notar, se registran casos de población *no asegurada* (abierta), *asegurada* y casos atendidos a nivel *privado*, los cuales se resumen en el Cuadro IV.

Esta serie de datos estadísticos tiene la finalidad de situarnos ante una realidad; que cualquier médico de cualquier especialidad en algún momento de su práctica privada o institucional se enfrentará a manejar a algún paciente con cáncer. En estos pacientes por sus características particulares debemos de tener consideraciones especiales, particularmente trataremos en este trabajo los aspectos anestésicos, personales y éticos. Situaciones tan especiales que son dignas de revisarse y tomarse en cuenta, ya que ubican a los pacientes y al equipo terapéutico en un contexto muy particular.

Para entender claramente los problemas que enfrenta el anestesiólogo ante el paciente con cáncer, se hace cada vez más necesaria una **consulta preanestésica** que complemente la visita preanestésica que habitualmente se hace la noche previa a la intervención quirúrgica.

El paciente con cáncer es similar a cualquier otro, pudiendo tener alteraciones fisiológicas de cualquier aparato o sistema; como hipertensión, enfermedad coronaria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o diabetes. La evaluación de estos problemas no son diferentes a cualquier otro paciente. Sólo que el paciente con cáncer generalmente tiene asociadas otras dos circunstancias fisiopatológicas que el anestesiólogo debe considerar: el cáncer y su extensión, y el regimen terapéutico usado previamente para tratar el cáncer. El tumor puede ser lo suficientemente grande para causar problemas mecánicos como dificultad respiratoria, obstrucción ureteral o disminución del flujo en vena cava. Pueden verse involucradas estructuras arteriales, venosas o nerviosas, causando isquemia, edema y alteraciones motoras o sensoriales respectivamente. Algunos tipos de cáncer



Figura 1

tienen alteraciones que los caracterizan, como la fibrinólisis asociada al carcinoma de próstata. Las metástasis pueden invadir cualquier área del cuerpo, causando fracturas, alteraciones del hígado, disfunción pulmonar u otros problemas. En suma el paciente con cáncer tiene alterado su estado fisiológico por el tumor y por el armamentario terapéutico utilizado para tratar la neoplasia³.

La consulta preanestésica permite al anestesiólogo evaluar, diagnosticar y complementar estudios que para el cirujano y/o el cardiólogo tienen poca o nula importancia⁴. La visita preanestésica permite verificar el estado del paciente antes del acto anestésico, con la finalidad de elegir la monitorización y la técnica de anestesia ideal para el caso en particular del que se trate.

Es también importante conocer cual es la actitud del paciente y de la familia a la terapéutica empleada inicialmente, y qué esperan de la propuesta recientemente. Esto ayuda a dilucidar posibles alteraciones neurovegetativas y conductuales que deberán ser manejadas oportunamente.

Esta situación se hace primordial ya que podemos encontrar los extremos: enfermos con cáncer incipiente o pacientes con patología avanzada. Ellos someten al especialista a duras pruebas de habilidad y conocimientos para poder elegir la técnica y/o método anestésico ideal para cada caso. Encontrándose dificultades en la inducción, intubación, mantenimiento y emersión de la anestesia. Por todo esto el enfermo oncológico deberá ser considerado de alto riesgo por su mal estado general, nutricional y patología agregada. Tiene además deprimido el sistema inmune, haciéndolo presa fácil de infecciones y si sumamos a esto: la terapia antineoplásica, como quimioterapia, radioterapia, antibióticos, esteroides, etc⁵⁻⁷.

Si esto fuera poco, los procedimientos quirúrgicos radicales de larga duración y sangrantes en su mayoría, con exposición prolongada a las drogas anestésicas, trastornos del equilibrio ácido-base e hidroelectrolítico, hace que todos estos pacientes sean objetos de una estrecha vigilancia

Cuadro I

Localizaciones anatómicas más frecuentes

Cuello uterino	19.8 %
Mama	11.1 %
Linfomas	5.1 %
Próstata	4.4 %
Estomago	4.1 %
Leucemias	3.9 %
Pulmon	3.0 %
Ovario	2.7 %
Tiroides	2.5 %
Vejiga	2.4 %
T o t a l	59.0 %

Cuadro II
Casos de cancer segun sexo

Sexo	Casos	Porcentaje
Masculino	5770	35.5 %
Femenino	10486	64.5 %

perioperatoria⁸⁻¹¹.

Factor sumamente importante será el de proveer al paciente de una adecuada analgesia en el postoperatorio, lo que obviamente redundará en una mejor evolución del acto quirúrgico en su conjunto, tanto en lo inmediato como en lo mediato¹².

Esto se logra particularmente con el uso de analgésicos potentes (opioides) que son aplicados de acuerdo a protocolos específicos, haciendo uso de las diferentes modalidades de administración de estos fármacos. Técnicas que no evitan el metabolismo hepático y técnicas con poca participación en el metabolismo hepático. Las técnicas que preferencialmente usamos son aquellas con poca participación del metabolismo hepático como las intratecales, epidurales o subdurales¹³⁻¹⁸.

Esta alternativa se contempla desde el momento de la elección de la técnica anestésica con la finalidad de que la analgesia postoperatoria sea una continuidad de la anestesia; buscando con esto lo que en la literatura inglesa se llama "prevención del dolor postoperatorio"¹⁹⁻²⁴.

En vista de la gran importancia que revisten estas consideraciones para el buen manejo de la anestesia, y partiendo de dos consideraciones fundamentales que son: a) el paciente con cáncer es por definición un paciente inmunodeprimido²⁵ y b) el paciente con cáncer por lo que a continuación mencionaremos se debe considerar como un paciente de alto riesgo²⁶.

ESTADO NUTRICIONAL

La importancia entre nutrición y cirugía ha sido reconocida por muchos años. Es bien sabido que la energía para el metabolismo de las proteínas tumorales es derivado de las reservas proteicas del huésped. Por tanto el paciente con cáncer va desde el estado nutricional normal hasta la caquexia²⁷.

Además de que el consumo proteico aumentado por el tumor se ve agravado por quimioterapia, radioterapia,

cirugía, anorexia, sangrado, etc.

Un paciente desnutrido tolera mal el acto anestésico-quirúrgico y otras terapias concomitantes. En la desnutrición se altera el estado inmune, agravando la conducta de la neoplasia en el paciente, lo que crea un círculo vicioso: Desnutrición, Inmunodepresión, más tumor y más Desnutrición (Figura 1). La hipoproteinemia posiblemente contraindique el uso de agentes anestésicos y relajantes musculares con gran afinidad por las proteínas como los barbitúricos y halogenados. Los narcóticos en dosis bajas, hipnóticos y sedantes, probablemente sean los medicamentos de elección en estas circunstancias.

La hiperalimentación preoperatoria es un tema controversial ya que por una parte se mejoran las condiciones

Cuadro III
Unidades hospitalarias que registran nuevos casos de cáncer

SSA		
Instituto Nacional De Cancerología		15.6 %
Hospital General De México		12.6 %
IMSS		
Hospital de Especialidades		
Centro Médico "La Raza"		8.6 %
Hospital de Oncología		
Centro Medico Nacional		7.5 %
ISSSTE		
Hospital "20 De Noviembre"		7.0 %
Hospital "Adolfo Lopez Mateos"		1.6 %
SDN		
Hospital Central Militar		2.2 %
SM		
Centro Medico Naval		0.4 %
PEMEX		
Hospital Central Del Sur		1.8 %
Hospital Central Del Norte		1.2 %
PRIVADOS		
Hospital De México		2.1 %
Hospital Metropolitano		1.8 %

SSA: Secretaría de Salud; IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social; ISSSTE: Instituto de Seguridad y Social al Servicio de los Trabajadores del Estado; SDN: Secretaría de la Defensa Nacional; SM: Secretaría de Marina; PEMEX: Petróleos Mexicanos

Cuadro IV
Casos de cáncer segun tipo de poblacion usuaria

Poblacion Usuaria	Casos	Porcentaje
Abierta	5936	36.5
Asegurada	8178	50.3
Privada	2142	13.2

del paciente pero por la otra se le proporciona mayor sustrato proteico a la neoplasia. De cualquier forma desde el punto de vista estrictamente anestesiológico, la hiperalimentación pre y postoperatoria será la mejor solución para alcanzar un buen manejo anestésico-quirúrgico.

INMUNIDAD Y ANESTESIA

Existen estudios en animales en dónde se demuestra que la neoplasia es el principal factor de inmunodepresión. Esta afirmación la podemos aplicar al paciente oncológico que va a ser sometido a cirugía. Las interacciones entre la anestesia, cirugía y aparato inmune son clínicamente significativas; lo que lleva a una susceptibilidad incrementada a las infecciones, cicatrización retardada, mayor

crecimiento tumoral y un marcado incremento en la diseminación metastásica²⁸⁻³⁰.

Los anestésicos pueden comprometer la respuesta inmune, facilitando mecanismos de mielosupresión, disminución de la síntesis de anticuerpos, retardo en la fagocitosis, en la migración de macrófagos y de la resistencia a la infección. La migración y la capacidad citotóxica de los leucocitos del huésped contra las células tumorales se ven inhibidas por los anestésicos. En pacientes con cáncer de mama o con melanoma, la migración de leucocitos se ha visto disminuida hasta por 22 días, mientras que la citotoxicidad leucocitaria antineoplásica se deteriora en el postoperatorio por 7 días aproximadamente cuando se ha usado halotano³¹. La importancia de este hecho además de lo expuesto para el paciente con cáncer, radica en la posible aparición de neoplasias en el propio anestesiólogo expuesto a dosis subanestésicas de estos agentes³².

El traumatismo por sí solo, sin exposición a la anestesia, deprime la función inmunitaria. Esto parece apoyarse por los datos que demuestran que el grado de depresión de la función inmunitaria que se produce después de cirugías extensas, está relacionado con el daño hístico y no tanto con la técnica o duración de la anestesia.

Cuadro V
Drogas usadas en varios tipos de cáncer

Tubo Digestivo Alto 5 Fluorouracilo (5FU) Adriamicina Cis-platino VP-16 Mitomicina C Nitrosureas	Adriamicina Ciclofosfamida Vindesine Velbe Taxol	Cáncer de Colon y Recto 5 FU Nitrosureas Mitomicina C Metrotexate Leucovorin Levamisol	Citoxán 5 FU Vinorelbine
Cabeza y Cuello Cis-platino 5 FU Bleomicina Mitomicina C Metrotexate	Cáncer de Mama Adriamicina Mitomicina C Mitoxentrone Alcaloides de la Vinca Taxol Taxotere Cis Platino Metrotexate Antiestrógenos Progestágenos Ciclofosfamida Velbe	Cáncer de Ovario Cis-platino Taxol VP-16 Mitomicina C Carboplatino Melfalán Clorambucil Ciclofosfamida Hexametilmelamina	Cáncer de Testiculo VP-16 Carboplatino Bleomicina Velbe Cis-platino Ifosfamida Ciclofosfamida Metrotexate
Cáncer de Tiroides Adriamicina Actinomicina			Sarcomas Oseos y Tejidos Blandos Cis-platino VP-16 Ciclofosfamida Adriamicina Actinomicina D Ifosfamida Vincristina
Cáncer de Pulmón Metrotexate Cis-platino VP-16 Mitomicina C	Cáncer de Hígado Cis-platino 5 FU Adriamicina	Cáncer de Próstata Mitomicina C Adriamicina Cis-platino	

Como se puede observar la lista es grande y en este caso no completa, ya que de hacerlo así requeriría de un texto íntegro pero esto nos da una idea de lo importante del tema.

De tal suerte que esto se apoya en la respuesta endócrina al estrés y que los niveles elevados de corticoides suprarrenales y catecolaminas (potentes inmunodepresores) liberados en este periodo pueden ser los causantes de la inmudepresión perioperatoria. De esto se desprende entonces que la técnica anestésica que logre minimizar la respuesta endócrina al estrés será la mejor para el manejo de estos pacientes.

En conclusión: el efecto inmunosupresor del tumor, de los anestésicos y de la cirugía que además favorece la diseminación de células tumorales, aumenta la susceptibilidad del paciente a la neoplasia.

RADIOTERAPIA

Esta forma de tratamiento es ampliamente usada antes o después de cirugía. En el primer caso con la finalidad de disminuir la carga tumoral, de tal forma que el cirujano lo pueda manejar con mayor seguridad y comodidad. En el segundo caso se usa como consolidación del tratamiento quirúrgico. Como se puede entender, la radioterapia funcionaría desde un punto de vista paliativo o curativo. Este tratamiento puede llevar al momento de la cirugía a necrosis tisular por un lado y/o a fibrrosis por el otro, produciendo en ocasiones sangrado abundante en cirugías que normalmente no lo tendrían y en otros casos dificultando la técnica quirúrgica por bridas y fibrrosis.

La respuesta de un tumor a la radioterapia está determinada por el volumen, vascularidad y velocidad de crecimiento. La dosis total de radiación dependerá de la tolerabilidad de los tejidos circundantes a esta radiación. Los tejidos que tienen una baja tolerancia son: hígado, pulmón, cerebro, médula espinal, corazón, riñones, intestino y médula ósea; todo esto, como es fácil de comprender, de

gran importancia durante un manejo anestésico quirúrgico. Hígado y riñones alterarán el metabolismo y excreción de anestésicos y otras drogas. Corazón, pulmón, cerebro, médula espinal y médula ósea tendrán un gran significado en el mantenimiento del soporte vital del paciente anestesiado y su evolución postoperatoria.

Los cánceres que son radio sensibles y que además tienen una alta probabilidad de cirugía son: carcinoma de cuello uterino, Carcinoma de laringe, Carcinoma de mama, Cáncer orofaríngeo, Carcinoma de próstata, Cáncer de piel. Resulta importante la identificación de estas neoplasias y su sensibilidad a radioterapia, para entender sucesos transoperatorios como por ejemplo sangrados difusos en lechos radiados y/o la identificación de síndromes dolorosos postradiación.

Existe otra variedad de carcinomas muy sensibles a la radiación, pero que excepcionalmente por motivos tumorales son sometidos a cirugía, en este grupo tenemos a: Enfermedad de Hodgkin, Linfomas malignos, Carcinoma de células pequeñas de pulmón, Carcinoma avanzado de próstata

La neumonitis postradiación es probablemente el efecto adverso más comúnmente observado y de interés para el anestesiólogo; la insuficiencia respiratoria puede desarrollarse durante el tratamiento o algunos meses después. La etiología de la neumonitis postradiación puede ser la presencia de partículas ionizadas, radicales superóxidos o sustancias vasoactivas. Otras posibles alteraciones son pericarditis, miocarditis y mediastinitis, estas sobre todo si las dosis totales sobrepasan los 4000 rads³¹⁻³⁶.

SINDROME ANEMICO

Este síndrome es muy frecuentemente observado en el paciente con cáncer, más del 70 % de los pacientes padecen algún grado de anemia y responden a variadas etiologías como: desnutrición, anorexia, hemorragia crónica, mielosupresión, etc³⁷.

La terapéutica irá encaminada a resolver la etiología y/o la reposición de sangre. La importancia de conocer la gravedad de la anemia para el anestesiólogo, radica en que sabrá parcialmente cual es la capacidad transportadora de oxígeno. Evidentemente el grado de anemia que se puede aceptar para someter al paciente al acto anestésico tiene límites, pero por desgracia estos no los conocemos a ciencia cierta. Los parámetros que seguimos en el Instituto Nacional de Cancerología, son que si el paciente se encuentra activo

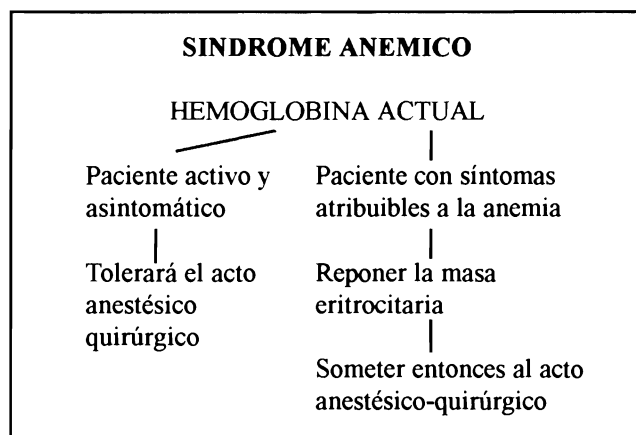


Figura 2

y asintomático tolerará adecuadamente el acto anestésico; en cambio si existen síntomas y/o signos cardiovasculares o respiratorios atribuibles a la anemia estaremos obligados a elevar la masa eritrocitaria a valores cercanos a la normalidad.

De aquí se puede desprender entonces la siguiente pregunta: ¿ Cubre la hemoglobina actual las necesidades transportadoras de oxígeno ? (Figura 2). En estos casos la ventilación controlada a concentraciones altas de oxígeno será lo indicado; el uso de mezclas con oxido nitroso y/o aire deberán hacerse con mucho cuidado y con una monitorización estrecha^{38,39}.

Pero por otra parte un paciente anémico, aunque cubra sus necesidades transportadoras en el periodo prequirúrgico, sometido a cirugía radical con sospecha de sangrado moderado a severo, tolerará pérdidas sanguíneas menores, requiriendo más pronto y en forma más abundante hemotransfusiones que un paciente normal.

ANTINEOPLASICOS Y ANESTESIA

Los agentes de quimioterapia son usados como tratamiento inicial en algunos tipos de cáncer (laringe, mama, osteosarcoma, etc), pero es más importante su uso como terapia neoadyuvante al asociarse a cirugía y/o radioterapia. De tal suerte que cada vez más pacientes se presentan a cirugía electiva o de emergencia y que además están recibiendo tratamiento antineoplásico. De tal forma que es importante para el anestesiólogo tener un conocimiento claro de los agentes antineoplásicos, sus alcances terapéuticos, la trascendencia en la interacción con otras drogas y sus efectos tóxicos⁴⁰⁻⁴³.

La base de la quimioterapia es la de interferir con los mecanismos de replicación de las células tumorales, tratando de no interferir con la cinética de las células normales. La incidencia de efectos secundarios y su severidad dependen de la droga usada, vía de administración, dosis, interacción con otras drogas, edad, reserva orgánica y particularmente del daño orgánico pre-existente. La mayoría de los agentes antineoplásicos actúan también sobre células normales de rápida proliferación, como las del tracto gastrointestinal, cabello, médula ósea y reproductivas; causando mucositis, alopecia, mielosupresión y esterilidad respectivamente. Las drogas antineoplásicas han sido muy usadas en leucemias agudas, linfomas y tumores sólidos como los testiculares, sarcomas, sarcomas óseos, etc. Algunos de estos fármacos se usan también para causar inmunodepresión en enfermedades de la colágena y trasplantes de órganos^{44,45}.

El conocimiento de las drogas antineoplásicas pueden alertar al anestesiólogo de las posibles complicaciones que pueden ocurrir en el paciente sometido a quimioterapia y cirugía (Cuadro V).

Los efectos agudos del tratamiento antineoplásico y de hormonoterapia que interesan al anestesiólogo son: Náuseas, vómitos, fiebre, flebitis, hipersensibilidad, erupciones cutáneas, cefalea y muerte súbita^{46,3}. Las complicaciones intermedias que ocurren de días a semanas son la mielosupresión, ileo-paralítico, hipercalcemia, coagulación intravascular diseminada, infiltrados pulmonares y retención de líquidos. Las complicaciones tardías que nos interesan en lo particular y que van de meses a años son la leucopenia, trombocitopenia, daño hepatocelular, fibrósis pulmonar, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, neuropatía periférica, encefalopatía, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria, segundas neoplasias, infertilidad y en los niños disminución de su coeficiente intelectual (IQ) y de la talla. Las drogas citotóxicas actúan sobre diferentes órganos en forma más específica que sobre otros, de tal forma que observamos efectos colaterales más frecuentemente y en forma más clara sobre diferentes aparatos y sistemas. Por tal motivo en las siguientes líneas revisaremos estas alteraciones.

a) Corazón: Los principales agentes antineoplásicos que causan cardiotoxicidad son: **ciclofosfamida, doxorrubicina y daunomicina**, siendo los efectos tóxicos de la droga **muerte súbita**, alteraciones electrocardiográficas como alteraciones de la curva ST, taquicardia sinusal, extrasístoles ventriculares y auriculares y bajo voltaje del QRS; estos efectos se relacionan a la dosis y no se asocia al desarrollo forzoso de cardiomiopatía⁴⁷⁻⁴⁹. Estos cambios revierten después de algunos días hasta después de varios meses de haber terminado el tratamiento con alguna de estas drogas⁵⁰⁻⁵³.

Estas drogas además inducen el desarrollo de cardiomiopatía en frecuencias de un 2.0 a 10 %, y quienes la desarrollan alcanzan una mortalidad de hasta el 60%, aquí los factores que favorecen la presencia de esta cardiomiopatía son la dosis total (por ejemplo dosis superiores a los 50 mg/m² de superficie corporal o dosis acumulativas por encima de los 450 mg/m² de superficie corporal de ciclofosfamida), edad (>60 años), enfermedad cardíaca pre-existente, radioterapia concomitante y uso de otras drogas cardiotoxícas⁵⁴. El paciente se presenta con insuficiencia cardíaca aproximadamente a los 33 días de administrado el fármaco, en el 30% de los casos observados; de este porcentaje fallecen el 79%, el diagnóstico se puede

establecer con una biopsia endocárdica o estudios que midan la fracción de eyección con radioisótopos (MUGA)⁵⁵. Otras drogas capaces de producir cardiotoxicidad son: antraciclina, taxol, busulfán, cis-platino, y 5 FU⁵⁶. Cabe hacer mención que no es posible diferenciar esta cardiomiopatía de otra producida por agentes no citotóxicos, y que hasta el momento no existe un tratamiento específico.

b) Pulmón: Las drogas antineoplásicas asociadas a toxicidad pulmonar son: **Bleomicina, Busulfan, Metrotexate y Mitomicina-C**. El primer reporte hecho de la toxicidad pulmonar postoperatoria debida a bleomicina aparece en, 1978⁵⁷.

Esta neumotoxicidad no puede distinguirse de una fibrósis intersticial difusa, esto conlleva a hipoxemia y a disminución en la capacidad vital^{58,59}. La toxicidad se ve agravada en pacientes ancianos (>70 años), en los casos de radioterapia concomitante sobre pulmón y en aquellos paciente que reciben oxígeno a altas dosis⁶⁰. La triada de disnea, tos y fiebre no puede distinguirse de una enfermedad pulmonar infecciosa tan común en el periodo postoperatorio. Existen reportes que altas dosis de esteroides por 2 a 3 semanas pueden mejorar el cuadro clínico causado por la Mitomicina-C (Prednisona 60 mg/día)^{61,62}. En nuestra experiencia estos pacientes deben manejarse en el periodo transoperatorio con concentraciones de oxígeno tan bajas como las condiciones de adecuada oxigenación lo permitan⁶³⁻⁶⁹.

c) Riñón: El **Cis-Platino** es el modelo de agente antineoplásico nefrotóxico. La azoemia ocurre en 25 a 30% de los pacientes que han recibido una sola dosis de estos fármacos; esta nefrotoxicidad puede disminuirse en mucho si durante la aplicación de las drogas se mantiene un gasto urinario de 100 ml/hr. Los pacientes que además reciben aminoglucósidos elevan el riesgo de nefrotoxicidad. Puede observarse con relativa frecuencia hiponatremia e hipomagnesemia por un defecto en el tubulo renal, esto se asocia además a hipokalemia e hipocalciuria. La falla renal puede ser resultado de necrosis tubular masiva llevando a nefropatía hiperurémica. Otros antineoplásicos nefrotóxicos son: Metrotexate, Mitomicina-C, Nitrosureas y Ciclofosfamida⁷⁰⁻⁷⁸. La Ifosfamida es un agente alquilante análogo de la ciclofosfamida, que ha demostrado gran eficacia en sarcomas de tejidos blandos y carcinoma testicular. Su uso fué limitado por producir cistitis hemorrágica severa. Pero durante la década de 1980 su aplicación en el tratamiento de **pacientes pediátricos** con tumores sólidos (Sarcoma de Ewing, neuroblastoma, osteosarcoma, rabdomiosarcoma, sarcomas de tejidos blandos y tumor de Wilms) incrementó rápidamente su uso⁷⁹. Ifosfamida puede ser usada como

agente antineoplásico único, pero en la práctica pediátrica usualmente se combina con otros agentes citotóxicos especialmente doxorubicina, vincristina o dactinomicina. Pero en recientes reportes se ha comunicado la posibilidad de que ifosfamida ocasione severo daño renal con repercusiones metabólicas severas en niños que reciben esta droga. Cada vez más estudios sugieren que los efectos tóxicos son más frecuentes y severos en niños que en adultos⁸⁰. La nefrotoxicidad puede involucrar los tres grandes segmentos de la nefrona; el glomérulo, el túbulo contorneado proximal y el túbulo contorneado distal, o cualquier combinación de estos. La variación de daño renal en ocasiones es un hallazgo bioquímico sin consecuencias clínicas como aminoaciduria y glucosuria; o un daño glomerular relevante como insuficiencia renal aguda o crónica con o sin daño tubular que llevaría a un Síndrome de Fanconi, acidosis tubular y diabetes insípida nefrogénica.

El daño tubular proximal es el que más frecuentemente se observa como toxicidad por ifosfamida, presentandose clínicamente como un Síndrome de Fanconi, con fosfaturia y la resultante hipofosfatemia que puede incluso llevar al raquitismo; las concentraciones plasmáticas de hormona paratiroidea y de 1,25 di-hidroxi-vitamina D son normales en estos niños con nefrotoxicidad por ifosfamida⁸¹.

Hay reportes que mencionan la reversibilidad espontánea de la nefrotoxicidad incluyendo el raquitismo y el síndrome de Fanconi sin tratamiento específico; pero en otros casos el progreso de la nefrotoxicidad puede ocurrir aún después de haber discontinuado la aplicación de la droga. La incidencia de nefrotoxicidad en niños varía de 1.4% a 30% de casos según la bibliografía consultada.

Se ha demostrado que dos metabolitos son básicamente los causante del daño epitelial, la mostaza isofosforamida y acroleina. Ambos compuestos y la ifosfamida son excretados por la orina ocurriendo en parte reabsorción tubular, pudiendo causar esto el Síndrome de Fanconi al inhibir la actividad transportadora y al incrementar la permeabilidad de las células tubulares afectadas en su metabolismo energético.

Existen ciertos factores de riesgo para el desarrollo de la nefrotoxicidad: 1) edad: se ha observado daño tubular proximal severo en niños de menos de 5 años, debido esto probablemente a factores anatómicos, bioquímicos y fisiológicos de inmadurez, aunque es posible que estos daños ocurran a cualquier edad; 2) dosis: las dosis totales altas (>60 gr/m²) tienen mayor riesgo de nefrotoxicidad; 3) método de administración: no hay evidencia estadística

aunque si clínica de que el método de administración de ifosfamida intravenosa (bolo o infusión) influya en el riesgo de nefrotoxicidad. La infusión continua de ifosfamida por 5 días, fraccionando la dosis total permite una máxima tolerancia sin presencia de nefrotoxicidad; 4) otras drogas: la potencialización de ifosfamida y otras drogas nefrotóxicas como Cis-Platino y aminoglucósidos aumentan el riesgo de nefrotoxicidad; 5) daño renal previo: la presencia de riñón único, nefrectomía previa o actividad tumoral sobre el riñón son factores que sobrecargan la función "eliminadora", incrementando el riesgo de daño renal.

Un compuesto sintético MESNA (2-mercapto-etansulfonato de sodio) puede detoxificar por reacción química electrofílica los metabolitos tóxicos de la ifosfamida, dando lugar a compuestos tioéteres estables^{82,83}. Como puede observarse se le ha dedicado un gran espacio a una sola droga, pero por su importancia en pediatría y su repercusión metabólica tan importante lo consideramos oportuno.

d) Hígado: es muy difícil relacionar la hepatotoxicidad a una droga antineoplásica porque existen muchas circunstancias que pueden dañar el hígado en el paciente con cáncer; esto debido a que el paciente oncológico es politransfundido, está inmunodeprimido y la administración de otras drogas potencialmente hepatotóxicas relacionados a los protocolos de quimioterapia son aplicadas a los enfermos. Los cambios encontrados son elevación de las enzimas hepáticas; alteraciones de los factores de coagulación agravando la posibilidad de hemorragia, por ejemplo la L-asparaginasa deprime los factores de coagulación dependientes de vitamina K, como los factores II, VII, IX y X; el metrotexate puede causar fibrrosis y cirrosis hepática; hay colestasis; degeneración grasa e incluso necrosis aguda. Esto nos obliga a evaluar adecuadamente la función hepática; aunque debemos recordar que pruebas de función hepática normales no garantizan un hígado sano⁸⁴⁻⁸⁶.

e) Sangre: el órgano más consistentemente afectado por las drogas antineoplásicas es la Médula Osea, la cinética particular de éstas células determinan el gran daño que ocurre en ellas. Las células rojas con vida media de 120 días, plaquetas de 5 a 7 días y leucocitos neutrófilos de 6 horas, demuestran que obviamente éstas dos últimas son las más consistentemente afectadas por la quimioterapia. Debido a lo antes expuesto la leucopenia ocurre primero, seguida de trombocitopenia y con menos frecuencia se observa una grave anemia.

El nadir[§] con vinca-alcaloides ocurre en 4 a 9 días, recuperándose entre 7 a 21 días. En contraste las nitrosureas tienen una supresión de nadir[§] de 26 a 60 días con una

recuperación de médula ósea entre 35 a 85 días. Esto es un ejemplo de los extremos de recuperación de la mielosupresión^{87,88}.

f) Neurotoxicidad: familiarizarnos con las alteraciones producidas por antineoplásicos sobre el Sistema Nervioso Central es de capital importancia para el anestesiólogo, ya que suele atribuirse trastornos neurológicos postoperatorios a drogas anestésicas o mala postura del paciente sobre la mesa de operaciones. El Metrotexate Intratecal o el Arabinósido-C han reportado casos de paraplejía transitoria^{89,90}. El síndrome de somnolencia es una reacción muy frecuente después de radioterapia craneal y de la administración intratecal del metrotexate; este síndrome se manifiesta por una rápida progresión de letargia, irritabilidad, náuseas, vómito y fiebre que desaparecen en más o menos 4 semanas⁹¹.

También es frecuente la neuropatía periférica asociada a alcaloides de la vinca, como vincristina y vinblastina como parestesias en manos y pies, afectación de pares craneales, parálisis de cuerdas vocales, etc⁹². La neuropatía autonómica se manifiesta por constipación y dolor abdominal, que en un 25% de casos llegan a desarrollar un ileoparalítico⁹³. En otros pacientes se ha observado que desarrollan impotencia por neuropatía similar a la observada por la diabetes mellitus^{94,95}.

g) Tubo digestivo: la toxicidad gastrointestinal también es de las más frecuentemente observadas, se manifiesta clínicamente con náuseas y vómito lo que según su gravedad acarrea problemas de trastornos hidroelectrolíticos y desnutrición; además de mucositis que conlleva a mala absorción, diarrea y sangrado. Los principales agentes causales de estos trastornos son: Mostaza Nitrogenada, Cis-Platino, 5-Fluorouracilo + Leucovorin, Adriamicina, Nitrosureas, etc^{41,44}.

h) Otros efectos: un importante efecto de interés para el anestesiólogo es la respuesta prolongada de succinilcolina. Esto se debe a una disminución sérica de colinesterasa en pacientes que están recibiendo o han recibido ciclofosfamida. Hay alteraciones no relacionadas directamente con los antineoplásicos como senilidad, obesidad, dolor y la mielosupresión causada por drogas anestésicas^{86,97}.

No debemos olvidar que día a día aparecen nuevas

[§] Nadir: este término se refiere al momento de mayor gravedad de los efectos tóxicos causado por alguna droga antineoplásica, aunque habitualmente lo referimos para el tiempo en que ocurre la mayor depresión de médula ósea por tratamiento quimioterápico.

drogas citotóxicas para el control y tratamiento del cáncer, lo que nos obliga a estar actualizando el tema regularmente.
98,99

CONCLUSION

El paciente con cáncer, debe ser manejado bajo la técnica anestésica que particularmente esté indicada en cada caso, teniendo pues esto un gran significado en relación a un paciente sin cáncer; por lo tanto una vez que hemos hecho todas las consideraciones anteriores queremos concluir comentando que en el Instituto Nacional de Cancerología preferimos las Técnicas Generales Balanceadas por su facilidad de manejo, libertad de acción (canalizar más vías, transfundir grandes volúmenes, hacer balances, etc.), bajo costo y un uso menor total de agentes endovenosos e inhalados que si usáramos técnicas puras.

Las técnicas de anestesia loco-regional en el paciente con cáncer las usamos poco, ya que las cirugías son de larga duración, abarcan grandes segmentos corporales, tienen grandes pérdidas sanguíneas y además es frecuente se hagan comentarios transoperatorios imprudentes sobre el paciente, tumor, sobrevida, etc., lo que empaña las bondades de estas técnicas sobre todo en pacientes sin sedación constante.

En casos especiales hacemos uso de "técnicas mixtas", es decir la aplicación de una técnica de anestesia loco-regional más la aplicación de anestesia general, con la finalidad de disminuir la dosis total de drogas y por ende una menor carga metabólica; sin menospreciar la posibilidad de analgesia postoperatoria.

Por tanto el papel del anestesiólogo ante el paciente con cáncer debe ser con una actitud humanista y ética, evitándole al enfermo todo sufrimiento innecesario, y protegiéndolo de las agresiones concientes o inconcientes que otro tipo de personal médico o paramédico pudieran ocasionarle.

Hasta el momento no conocemos la existencia de un Manual o Libro de Texto con experiencia Nacional que trate los aspectos de la Anestesia en el Paciente con cáncer. En la actualidad las modalidades terapéuticas a veces combinadas de quimioterapia, cirugía, radioterapia y ahora de inmunoterapia, hacen del cáncer un padecimiento tratable y curable cuando oportunamente se detecta.

Todos estos avances han hecho que la práctica de la anestesiología en los Centros de tratamiento especializados del país requieran de conocimientos específicos a esta especialidad. Como resultado de esto, los anestesiólogos en

"cáncer" tienen que enfrentarse a situaciones poco conocidas del resto de sus colegas anestesiólogos. Nuevas drogas como Bleomicina, Mitomicina-C, Taxol, etc., que tienen interacción con drogas anestésicas, además de las cirugías de larga duración y grandes pérdidas sanguíneas, junto con la práctica cada vez más común de la cirugía laparoscópica enfrentan a los profesionales a actualizarse en todas las disciplinas afines a esta especialidad.

Este trabajo lleva la finalidad de plantear la necesidad de crear una nueva subespecialidad de anestesia oncológica, y de hacer notar que el paciente con cáncer requiere de consideraciones especiales y diferentes al resto de los enfermos.

En el tratamos de exponer al lector una visión general de lo importante que es conocer los antecedentes médicos, clínicos y de tratamiento primario o adyuvante que recibe el paciente con cáncer antes de ser sometido a un procedimiento anestésico de índole diagnóstica, terapéutica o paliativa.

REFERENCIAS

1. **Garfinkel L.** Cancer statistics and trends, American Cancer Society Textbook of Clinical Oncology. Edited by Holleb AI, Fink DJ, Murphy GP. Atlanta, American Cancer Society, 1991, pp 1-6
2. **Anuario Estadístico 1990.** Secretaría de Salud. Octubre 1991
3. **Peppriell JE, Lema MJ.** Preanesthetic considerations for the patient with cancer receiving cancer treatment. Problems in Anesthesia 7:349, 1993
4. **Stoelting RK, Miller RD.** Preoperative evaluation and choice of technique of anesthesia, En: Basics of Anesthesia. Edited by Stoelting RK, Miller RD. New York. Churchill Livingstone, 1989, pp 109-120
5. **Lee KS, Park SS.** Effect of halothane, enflurane and nitrous oxide on tracheal ciliary activity in vitro. *Anesth Analg* 1980; 59:426
6. **Stanley TH, Hill GE, Portas MR, Hogan MA, Hill HR.** Neutrophil chemotaxis during and after anesthesia and operation. *Anesth Analg* 1976; 55:668
7. **Nakagawara M, Takeshige K, Takamatsu J, Takahashi S, Yoshitake J, Minakami S.** Inhibition of superoxide production and Ca^{++} mobilization in human neutrophils by halothane, enflurane and isoflurane. *Anesthesiology* 1986;64:4
8. **Shayevitz JR, Varani J, Ward PA, Knight PR.** Halothane and isoflurane increase pulmonary artery endothelial cell sensitivity to oxidant-mediated injury. *Anesthesiology* 1991; 74:1067
9. **Markovic SN, Knight PR, Murasko DM.** Inhibition of interferon stimulation of natural killer cell activity in mice anesthetized with halothane or isoflurane. *Anesthesiology* 1993; 78:700

10. **Kent JR, Geist S.** Lymphocyte transformation during operations with spinal anesthesia. *Anesthesiology* 1975; 42:505
11. **Roth JA, Golug SH, Grimm EA, Eilber FR, Morton DL.** Effects of operation on immune response in cancer patients. Sequential evaluation of in vitro lymphocyte function. *Surgery* 1976; 79:46
12. **Acute Pain Management: Operative or Medical Procedures and Trauma Clinical Practice Guideline.** U.S. Department of Health and Human Services. Feb, 1992
13. **Ramírez GA, Green L, Plancarte SR, Allende S.** Analgesia Intrapleural Postoracotomía. Reporte de 10 casos. *Rev Mex Anest* 1990; 13:4-6
14. **Ramírez GA, Plancarte SR, Mille LE, Clemenceau VP, Salado M.** Estudio Comparativo Doble Ciego entre Meperidina y Ketamina Peridural para Analgesia Postoperatoria. *Rev Mex Anest* 1990; 13:62-65
15. **Ramírez GA, Diego G, Mille LE, Clemenceau VP, Plancarte SR.** Analgesia Postoperatoria Epidural con Clonidina. *Rev Mex Anest* 1991; 14:15-18
16. **Ramírez GA, Burkle J, Diego G, Plancarte SR, Mille LE, Clemenceau VP.** Analgesia Epidural Postoperatoria: Estudio Comparativo Doble Ciego entre Clonidina, Meperidina y Clonidina combinada con Meperidina. *Rev Mex Anest* 1991; 14:173-178
17. **Plancarte SR, Ramírez GA, Mille LE, Clemenceau VP, Salado M, Burkle J.** Analgesia Postoperatoria por vía Epidural: Estudio Doble Ciego entre Buprenorfina y Meperidina. *Rev Mex Anest* 1992; 15:18-22
18. **Ramírez GA, Salado M, Plancarte SR, Clemenceau VP, Mille LE.** Efecto Analgésico de Midazolam Epidural. *Rev Mex Anest* 1992; 15:156-159
19. **Plancarte SR, Mille LE, Sefchovich I, Mayta VL.** Comparación de la Analgesia Epidural Postoperatoria entre meperidina y buprenorfina a diferentes dosis, asociada a Dehidrobenzoperidol en el Paciente Oncológico. (RES) *Rev Asoc Med Crit Ter Inten.* 1993; 7:231
20. **Plancarte SR, Mille LE, Sefchovich I, Mayta VL.** Control del dolor agudo con buprenorfina (0.3 mg) asociada a clonidina (0.15 mg) en el paciente oncológico postquirúrgico. (RES) *Rev Asoc Med Crit Ter Inten.* 1993;7:231-232
21. **Sefchovich I, Mille LE, Plancarte SR, Chávez LF.** Control del dolor agudo con meperidina (25 mg) asociada a dehidrobenzoperidol (2.5 mg) en el paciente oncológico. (RES) *Rev Asoc Med Crit Ter Inten.* 1993; 7:232
22. **Sefchovich I, Mille LE, Plancarte SR, Chávez LF.** Control del dolor agudo con meperidina (50 mg) asociada a dehidrobenzoperidol (2.5 mg) en el paciente oncológico postquirúrgico. (RES) *Rev Asoc Med Crit Ter Inten.* 1993;7:232-233
23. **Mille LE, Sefchovich I, Plancarte SR, Reyes PS.** Control del dolor agudo con buprenorfina (0.3 mg) asociada con dehidrobenzoperidol (2.5 mg) en el paciente oncológico postquirúrgico por vía epidural. (RES) *Rev Asoc Med Crit Ter Inten* 1993; 7:236-237
24. **Mille LE, Sefchovich I, Plancarte SR, Reyes PS.** Control del dolor agudo con buprenorfina (0.15 mg) asociada con dehidrobenzoperidol (2.5 mg) en el paciente oncológico postquirúrgico por vía epidural. (RES) *Rev Asoc Med Crit Ter Inten.* 1993; 7:237
25. **Kinlen LJ, Sheil AGR, Peto J, et al.** A collaborative UK-Australasian study of cancer in patients treated with immunosuppressive drugs. *Br Med J*, 1979; 2:1461
26. **Ryhänen P.** Effects of anesthesia and operative surgery on the immune response of patients of different ages. *Ann Clin Res* 1978; 19(suppl):7
27. **Cruickshank AM, Jennings G, Fearon KH, Elia M, Shenkin A.** Serum interleukin 6 (IL-6). Effect of surgery and undernutrition. *Clin Nut* 1991; 10 (suppl): S65
28. **LaRaja RD, Rothenberg RE, Odom JW, Mueller SC.** The incidence of intra-abdominal surgery in acquired immunodeficiency syndrome. A statistical review of 904 patients. *Surgery* 1989; 105:175
29. **Lundy J, Lovett EJ, Conran P.** Pulmonary metastases, a biological consequence of anesthetic-induced immunosuppression by thiopental. *Surgery* 1977; 82:254
30. **Lundy J, Lovett EJ, Hamilton S, Conran P.** Halothane, surgery, immunosuppression and artificial pulmonary metastases. *Cancer* 1978; 41:827
31. **Howland WS, Rooney SM, Goldiner PL.** Manual of Anesthesia in Cancer Care. Churchill Livingstone Inc. New York, 1986.
32. **Tait AR, Knight PR.** Anesthetic Considerations for the Immunocompromised patient. *Problems in Anesthesia* 1993; 7:375
33. **Lo JN, Buckley JJ, Kim TH.** Anesthesia for high-dose total body irradiation in children. *Anesthesiology* 1984; 61:101
34. **Grebenik CR, Ferguson C, White A.** The laryngeal mask airway in pediatric radiotherapy. *Anesthesiology* 1990; 72:474
35. **Brett CM, Wara WM, Hamilton WK.** Anesthesia for infants during radiotherapy. An insufflation technique. *Anesthesiology* 1986; 64:402
36. **Grebenik CR, Ferguson C, White A.** The laryngeal mask airway in pediatric radiotherapy. *Anesthesiology* 1990; 72:474
37. **Hoagland HC.** Hematologic complications of cancer chemotherapy. *Semin Oncol* 1982; 9:95
38. **Gastineau DA, Hoagland HC.** Hematologic effects of chemotherapy. *Semin Oncol* 1992; 19:543
39. **Stoelting RK.** Blood components and substitutes, Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice. Philadelphia, JB Lippincott Co, p 549-558, 1990
40. **Chabner BA, Myers CE.** Clinical pharmacology of cancer chemotherapy. En: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA (Eds). *Cancer Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia, PA, Lippincott Co. pp 349-395, 1989
41. **Selvin BL.** Cancer chemotherapy. Implications for the anesthesiologist. *Anesth Analg* 1981; 60:425
42. **Desiderio DP.** Chemotherapy-Anesthetic drug interactions. *Problems in Anesthesia* 1993; 7:365
43. **Desiderio DP.** Anesthetics-Antineoplastic Drug Interactions. *Semin in Anesth* 1993; 12:68
44. **Chung F.** Cancer, chemotherapy and anesthesia. *Can Anaesth Soc J* 1982; 29:364
45. **Carlson GC.** Critical complications of cancer therapy: A new generation of iatrogenic illness. *Crit Care Mon* 1984; 4:1
46. **Slichenmeyer WJ, Von Hoff DD.** Taxol: A new and effective anti-cancer drug. *Anti-Cancer Drugs* 1991; 2:519

47. Dindogou A, Barcos M, Henderson ES, Wallace HJ Jr. Electrocardiographic changes following Adriamycin treatment. *Med Pediatr Oncol* 1978; 5:65
48. Allen A. The cardiotoxicity of chemotherapeutic drugs. *Semin Oncol* 1992; 19:529
49. Steinberg JS, Wasserman AG. Radionuclide ventriculography for evaluation and prevention of doxorubicin cardiotoxicity. *Clin Ther* 1985; 7:660
50. Larsen RL, Jakacki RI, Vetter VL, Meadows MD, Silber JH, Barber G. Electrocardiographic changes and arrhythmias after cancer therapy in children and young adults. *Am J Cardiol* 1992; 70:73
51. Lipschultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1991; 324:808
52. Thorne AC, Orazem JP, Shah NK. Isoflurane versus fentanyl. Hemodynamic effects in cancer patients treated with anthracyclines. *J Cardiothoracic Vasc Anesth* 1993; 7:307
53. Bacon DR., Nuzzo RJ. Anthracycline Antineoplastic Chemotherapeutic Agents: Anesthetic Implications. *Semin Anesth* 1993; 12:74
54. Minow RA, Benjamin RS, Lee ET, Gottlier JA. Adriamycin cardiomyopathy. Risk factors. *Cancer* 1977; 39:1397
55. Billingham ME, Bristow MR. Evaluation of anthracycline cardiotoxicity. Predictive ability and functional correlation of endomyocardial biopsy. *Cancer Treat Rep* 1984; 3:71
56. Appelbaum F, Strauchen JA, Graw RG. Acute lethalcarditis caused by high-dose combination chemotherapy. A unique clinical and pathological entity. *Lancet* 1967; 1:58
57. Nygaard K, Smith-Erichsen N, Hatlevol L. Pulmonary complications after bleomycin, irradiation and surgery for esophageal cancer. *Cancer* 1978; 41:17
58. Cooper JA Jr, White DA, Matthay RA. Drug induced pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:321
59. Waid-Jones MI, Coursin DB. Perioperative considerations for patients treated with bleomycin. *Chest* 1991; 99:993
60. Goldiner PL, Carlon GD, Cvitkovic E. Factors influencing postoperative morbidity and mortality in patients treated with bleomycin. *Br Med J* 1978; 1:1664
61. White DA, Stover DE. Severe Bleomycin induced pneumonitis, clinical features and response to steroids. *Chest* 1984; 86:723
62. Chang AY, Kuebler JP, Pandya KJ, Isreal RH, Marshall BC, Tormey DC. Pulmonary toxicity induced by mitomycin C is highly responsive to glucocorticoids. *Cancer* 1986; 57:2285
63. Luna MA, Bedrossian CWM, Lichtiger B. Interstitial pneumonitis associated with bleomycin therapy. *Am J Clin Pathol* 1972; 58:501
64. Winter PM, Smith G. The toxicity of oxygen. *Anesthesiology* 1972; 37:210
65. Yamauchi T, Raffin TA, Ynag P. Differential protective effects of varying degrees of hypoxia on the cytotoxicities of etoposide and bleomycin. *Cancer Chemother Pharmacol* 1987; 19:282
66. Blom-Muilwijk MC, Vriesendorp R, Veninga TS. Pulmonary toxicity after treatment with bleomycin alone or in combination with hyperoxia. *Br J Anaesth* 1988; 60:91
67. LaMantia KR, Glick JH, Marshall BE. Supplemental oxygen does not cause respiratory failure in bleomycin-treated surgical patients. *Anesthesiology* 1984; 60:65
68. Hulbert JC, Grossman JE, Cummings KB. Risk factors of anesthesia and surgery in bleomycin-treated patients. *J Urol* 1983; 130:163
69. Goldiner PL, Shamsi A. Bleomycin-Oxygen Interaction. *Semin Anesth* 1993; 12:79
70. Schilisky RL, Anderson T. Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in patients receiving cis-platinum. *Ann Intern Med* 1979; 90:929
71. Bianchetti MG, Kanaka C, Ridolfi-Luthy A. Chronic renal magnesium loss, hypocalcemia, and hypokalemic metabolic alkalosis after cisplatin. *Pediatric Nephrology* 1990; 4:219
72. Cogan MG. Disorders of proximal nephron function. *Am J Med* 1982; 72:275
73. Sebastian A, Hulter HN, Kurtz I. Disorders of distal nephron function. *Am J Med* 1982; 72:289
74. Green TP, Mirken BL. Prevention of cyclophosphamide-induced antidiuresis by furosemide infusion. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 29:634
75. Midias NE, Harrington JT. Platinum nephrotoxicity. *Am J Med* 1978; 65:30
76. Gonzalez-Vitale JC, Hayes DM, Cvitkovic E, Sternberg SS. Acute renal failure after cis-dichlorodiammineplatinum (II) and gentamycin-cephalothin therapies. *Cancer Treatment Reports* 1978; 62:693
77. Slichenmyer WJ, Von Hoff DD. Taxol. A new and effective anti-cancer drug. *Drugs* 1991; 519
78. Peppriell JE., Douglas RB., Lema MJ. Anesthesia for Patients with Tumors of the Genitourinary Tract. *Semin Anesth* 1993; 12:91
79. Kraker J. Ifosfamide in Pediatric Oncology. *Anticancer Drugs* 1991; 2:339-341
80. Zalupski M, Baker LH. Ifosfamide Review. *J Nat Can Inst* 1988; 80:556-566
81. Pratt CH, Meyer W, Jenkins J, Avery L, McKay P, Wyatt R, Hancock K. Ifosfamide, Fanconi's Syndrome, and Rickets. *J Clin Oncol* 1991; 9:1495-1499
82. Skinner R., Pearson AD., Price L., Coulthard M., Craft AW. The influence of Age on Nephrotoxicity following chemotherapy in children. *Br J Can* 1992; Suppl XVIII S30-S35
83. Skinner R, Sharkey IM, Pearson AD, Craft AW. Ifosfamide, Mesna, and Nephrotoxicity in Children. *J Clin Oncol* 1993; 11:173-190
84. Lewis JH, Schiff E. Methotrexate-induced chronic liver injury. Guidelines for detection and prevention. *Am J Gastroenterol* 1988; 88:1337
85. McDonald GB, Sharma P, Matthews D. Veno-occlusive disease of the liver after bone marrow transplantation. Diagnosis, incidence, and predisposing factors. *Hepatology* 1984; 4:123
86. D'Druz CA, Wimmer RS, Harcke HT. Veno-occlusive disease of the liver in children following chemotherapy for acute myelocytic leukemia. *Cancer* 1983; 52:1803
87. Gastineau DA, Hoagland HC. Hematologic effects of chemotherapy. *Semin Oncol* 1992; 19:543

88. **Stoelting RK, Dierdorf SF, McCammon RL.** Cancer, Anesthesia and Co-Existing Disease. 2nd ed. New York, Churchill Livingstone, 1988, pp 679-694
89. **Duettera MJ, Bleyer WA, Pomeroy TC.** Irradiation, methotrexate toxicity, and the treatment of meningeal leukemia. *Lancet* 1973; 2:703
90. **Babiano RG, Costanzi JJ.** Paraplegia following intrathecal methotrexate. *Cancer* 1983; 37:1663
91. **Kaplan RS, Wienik PH.** Neurotoxicity of antineoplastic drugs. *Semin Oncol* 1983; 9:103
92. **Wittaker JA, Griffith IP.** Recurrent laryngeal nerve paralysis in patients receiving vincristine and vinblastine. *Br Med J* 1977; 1:1251
93. **Sandler SG, Tobin W, Henderson ES.** Vincristine-induced neuropathy. A clinical study of fifty leukemic patients. *Neurology* 1989; 19:610
94. **Weiss HD, Walker MD, Weiric PH.** Neurotoxicity of commonly used antineoplastic agents. *N Engl J Med* 1974; 291:75
95. **Hadley D, Herr HW.** Peripheral neuropathy associated with cis-dichlorodiamine platinum (II) treatment. *Cancer* 1979; :2026
96. **Guman GM.** Prolonged apnea after succinylcholine in a case treated with cytostatics for cancer. *Anesth Analg* 1972; 51:761
97. **Zsigmond EK, Robins G.** The effects of a series of anticancer drugs on plasma cholinesterase activity. *Can Anaesth Soc J* 1972; 19:75
98. **Hawkins MJ.** New anticancer agents. Taxol, camptothecin analogs, and anthracyclines. *Oncology* 1992; 6:17
99. **Brown LD.** Riesgos y resultados en anestesia. J.B. Lippincott Co. Filadelfia, Pensilvania. E.E.U.U. 1991 pp 75-102