

Individualización de dosis en el paciente oncológico con insuficiencia hepática

Customization of doses in oncological patients with impaired hepatic function

Lic. Triana González-Carrascosa Vega,^I Dr. Jesús Francisco Sierra Sánchez,^{II} Lic. María José Martínez Bautista,^I Lic. Margarita Ladrón de Guevara García,^I Dra. María Victoria Manzano Martín,^I Lic. Juan Manuel Rodríguez Camacho,^I

^I Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Puerta Del Mar, Cádiz, España.

^{II} Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid, España.

RESUMEN

Objetivo: determinar qué citostáticos requieren ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Métodos: se realizó una búsqueda en PubMed de toda la bibliografía publicada hasta julio de 2011 sobre dosificación de citostáticos en pacientes con función hepática alterada. Se procedió a su valoración según la clasificación de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Se sintetizó un índice de fuerza de la recomendación farmacoterapéutica, para lo que se asoció el grado de recomendación de la evidencia encontrada y el número de pacientes incluidos en los estudios encontrados. Se clasificó la recomendación para cada fármaco como de fuerza alta, media o baja.

Resultados: se encontraron un total de 46 publicaciones con información sobre dosificación en pacientes con insuficiencia hepática para un total de 17 citostáticos. El 67 % (n= 31) de las publicaciones fueron estudios de cohortes con un nivel de evidencia 2+. No pudieron establecerse recomendaciones de fuerza alta, pero sí de fuerza moderada (76 %; 13 fármacos) y baja (24 %; 4 fármacos).

Conclusiones: aunque el nivel de la evidencia disponible fue bajo, podrían establecerse recomendaciones sobre la dosificación de citostáticos en pacientes con insuficiencia hepática para mejorar la seguridad en el uso de estos fármacos en el referido grupo de enfermos.

Palabras clave: citostáticos, insuficiencia hepática, ajuste posológico, niveles de evidencia.

ABSTRACT

Objective: to determine the cytostatic drugs requiring dose adjustment in patients with impaired hepatic function.

Methods: aliterature review of all the papers about dosage of cytostatic drug in patients with impaired hepatic function published till July 2011 in Pubmed search was made. They were assessed as rated by the Scottish Intercollegiate Guidelines Network. An index of pharmacotherapy recommendation strength was developed, for which the grade of recommendation of the evidence found and the number of patients included in the studies were then correlated, ranking the strength of recommendation for each drug as high, medium or low.

Results: atotal of 46 publications with information about dosing in liver failure were found for 17 cytostatic drugs. Sixty seven percent (n= 31) of the publications were cohort studies with a level of evidence 2+. High strength recommendations could not been established, but moderate strength (76 %; 13 drugs) and low strength (24 %; 4 drugs) recommendations were finally established.

Conclusions: although level of evidence was low, dosage recommendations of cytostatic drugs to be used in liver failure patients were established to improve safety in the use of these drugs in the stated group of patients.

Key words: cytostatic, impaired hepatic function, dosage adjustment, levels of evidence.

INTRODUCCIÓN

El uso de medicamentos que requieren ajuste posológico en pacientes con insuficiencias orgánicas (insuficiencia hepática e insuficiencia renal) se ha asociado con un mayor riesgo de aparición de problemas relacionados con los medicamentos.¹ El paciente oncológico constituye un grupo con riesgo de error de medicación, y los citostáticos son fármacos considerados de alto riesgo de error por el *Institute for Safe Medication Practices* (ISMP).² Por este motivo, el conocimiento tanto de qué fármacos requieren ajuste, así como las recomendaciones para ello, resulta de gran interés en estos pacientes.

Dentro de estas insuficiencias orgánicas, la función renal y su relación con el ajuste posológico de fármacos han sido ampliamente estudiadas. En cambio, el ajuste posológico de fármacos en pacientes con insuficiencia hepática dispone de un conocimiento más limitado.^{3,4}

Por los motivos expuestos, se ha identificado como prioritario la realización de una revisión bibliográfica sobre la necesidad de ajuste posológico de citostáticos en el paciente oncológicos con insuficiencia hepática, así como de la calidad de la evidencia disponible y de las recomendaciones que pueden establecerse.

El objetivo de la revisión es determinar qué citostáticos requieren ajuste posológico en pacientes oncológicos con insuficiencia hepática.

MÉTODOS

Se hizo una revisión de todos aquellos agentes quimioterápicos cuya eliminación puede verse alterada por las variaciones en la función hepática. Para ello se realizó una búsqueda en PubMed de artículos publicados en inglés y español hasta julio de 2011. La estrategia de búsqueda fue «liver function AND oncology AND dosing».

Para cada uno de agentes se valoró la información disponible, y se determinaron el nivel de evidencia y grado de recomendación. Se excluyeron todos aquellos estudios que se realizaron en pacientes sin insuficiencia hepática. Los datos recogidos para cada fármaco fueron: número de publicaciones, tipo de publicación, número de pacientes, nivel de evidencia y grado de recomendación. De forma global se valoró el nivel de evidencia y grado de recomendación encontrados para el conjunto de los fármacos. También se determinó de forma conjunta el porcentaje de citas publicadas en los últimos 5 y 10 años.

Para la valoración de la calidad de la evidencia se utilizó el sistema SIGN del *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*,⁵ que establece diferentes niveles de evidencia, los cuales permiten establecer una recomendación clasificada a través de uno de los 4 grados: A-D .

La fuerza de las recomendaciones derivadas de la bibliografía encontrada se estableció según el grado de recomendación del SIGN (A-D), al que se asoció una puntuación relacionada con el número de pacientes incluidos en cada uno de los estudios encontrados, con el objetivo de atribuir mayor peso a las recomendaciones teniendo en cuenta tanto el diseño de los estudios como el haber incluido un mayor número de pacientes. Esta fuerza de la recomendación se calculó como se presenta en el cuadro 1.

La puntuación obtenida se sitúa entre 0 y 5; este último valor corresponde a las recomendaciones con una fuerza mayor. En caso de disponer más de un estudio para un fármaco, se consideró aquel de mayor puntuación a la hora de establecer la fuerza de la recomendación. Esto obedece la máxima de la medicina basada en la evidencia que afirma que la práctica clínica debe basarse en la mejor evidencia disponible.

Cuadro 1. Cálculo de la fuerza de las recomendaciones

| A. Puntuación asignada a cada uno de los grados de recomendación de la escala SIGN | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Grado de recomendación (SIGN) | Puntuación asignada |
| A | 4 |
| B | 3 |
| C | 2 |
| D | 1 |
| B. Cálculo del peso de la población en la fuerza de la recomendación | |
| Peso de la población: $N/500^*$ | |
| C. Cálculo y descripción de cada uno de los niveles de fuerza de recomendación | |
| Fuerza de recomendación= Puntuación asignada al grado de recomendación + Peso de la población | |
| Fuerza de la recomendación | Puntuación |
| Alta | ≥ 4 |
| Media | ≥ 2 y < 4 |
| Baja | < 2 |

*Por encima de 500 pacientes la puntuación asignada es 1.

RESULTADOS

Los resultados de la búsqueda realizada mostraron un total de 56 publicaciones, de las que se excluyeron 10 por diversos motivos (6 publicaciones con pacientes sin insuficiencia hepática y 4 *abstrats* no encontrados).

Hubo evidencia sobre el uso de citostáticos en pacientes con insuficiencia hepática para un total de 17 fármacos (tabla). De las 46 publicaciones encontradas, el 67 % (31) fueron estudios de cohortes, con un nivel de evidencia clasificado como 2+,⁵ que permite establecer recomendaciones grado C. Otro 30 % (14 publicaciones) fueron series de casos o casos, y el resto fueron un ensayo clínico y dos estudios de cohortes con alta posibilidad de sesgo (7 %).

En cuanto al número de pacientes incluidos en los estudios revisados, el fármaco que dispuso de una evidencia basada en un mayor número de pacientes, fue docetaxel (1,857 pacientes), seguido de etopósido (192 pacientes), epirubicina (183 pacientes), doxorubicina (172 pacientes), paclitaxel (168 pacientes), irinotecan (130 pacientes) y sorafenib (130 pacientes).

El 22 % de los trabajos fueron publicados en los últimos 5 años y el 78 % en los últimos 10 años.

Para ninguno de los fármacos en los que se encontró alguna bibliografía relacionada con su ajuste posológico en pacientes con insuficiencia hepática, pudo establecerse recomendaciones de fuerza alta; sin embargo, resultó posible establecer fuerza moderada (13 fármacos; 76 %) y baja (4 fármacos; 24 %) (cuadro 2).

Tabla. Evidencia disponible sobre dosificación para los diferentes fármacos en pacientes con insuficiencia hepática

| Fármaco | No. de pacientes | Tipo de estudio | No. de pacientes | Nivel de evidencia* | Grado de recomendación* | Referencia |
|----------------|------------------|-------------------|------------------|---------------------|-------------------------|-------------|
| Capecitabina | 1 | Cohortes | 27 | 2+ | C | 22 |
| | 1 | Caso | 1 | 3 | D | 23 |
| Ciclofosfamida | 1 | Serie de casos | 7 | 3 | D | 35 |
| Docetaxel | 6 | Cohortes | 1 857 | 2+ | C | 12-16, 48 |
| Doxorrubicina | 2 | Cohortes | 126 | 2+ | C | 31, 32 |
| | 2 | Serie de casos | 46 | 3 | D | 33, 34 |
| Epirubicina | 3 | Cohortes | 171 | 2+ | C | 24, 44, 45 |
| | 1 | Serie de casos | 12 | 3 | D | 46 |
| Erlotinib | 2 | Cohortes | 86 | 2+ | C | 17, 18 |
| | 1 | Ensayo clínico | 35 | 1- | - | 47 |
| Etopósido | 2 | Cohortes | 105 | 2+ | C | 39, 4 |
| | 1 | Cohortes | 36 | 3 | D | 41 |
| | 1 | Casos y controles | 34 | 2- | - | 42 |
| | 1 | Serie de casos | 17 | 3 | D | 43 |
| Fluorouracilo | 1 | Cohortes | 64 | 2+ | C | 25 |
| Gemcitabina | 1 | Cohortes | 40 | 2+ | C | 26 |
| Imatinib | 1 | Serie de casos | 15 | 4 | D | 27 |
| Irinotecan | 3 | Cohortes | 130 | 2+ | C | 19, 20, 21 |
| Mitoxantrona | 1 | Cohortes | 11 | 2- | - | 36 |
| | 1 | Serie de casos | 11 | 3 | D | 37 |
| Oxaliplatino | 2 | Cohortes | 120 | 2+ | C | 28, 49 |
| | 1 | Casos | 2 | 4 | D | 50 |
| Paclitaxel | 4 | Cohortes | 154 | 2+ | C | 6, 7, 8, 51 |
| | 1 | Serie de casos | 12 | 4 | D | 9 |
| | 2 | Cohortes | 2 | 4 | D | 10, 11 |
| Sorafenib | 1 | Cohortes | 130 | 2+ | C | 29 |
| Topotecan | 1 | Serie de caso | 21 | 2+ | C | 30 |
| Vincristina | 1 | Cohortes | 27 | 3 | D | 38 |

*Nivel de evidencia y grado de recomendación según la actual clasificación publicada por el SIGN:⁵ los estadios clasificados como 1- y 2- no deben usarse en el proceso de elaboración de recomendaciones por su alta posibilidad de sesgo.

Cuadro 2. Fuerza de las recomendaciones que pueden establecerse en el ajuste posológico de citostáticos en el paciente con insuficiencia hepática

| Fuerza de la recomendación de ajuste posológico en insuficiencia hepática | Fármacos |
|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Alta (≥ 4) | Ninguno |
| Media (≥ 2 y < 4) | Capecitabina, docetaxel, doxorrubicina, epirubicina, erlotinib, etopósido, fluorouracilo, gemcitabina, irinotecan, oxaliplatino, paclitaxel, sorafenib y topotecan |
| Baja (< 2) | Ciclofosfamida, imatinib, mitoxantrona y vincristina |

DISCUSIÓN

La incidencia de insuficiencia hepática aumenta con la edad y dado el incremento de la esperanza de vida, la presencia de dicha afección en el paciente oncológico va en ascenso. En el año 1997, *Koufuji* y otros⁵² encontraron algún grado de insuficiencia hepática en el 16 % de los pacientes oncológicos con más de 80 años.

En cambio, los resultados de esta revisión muestran que no es frecuente que se diseñen estudios específicos que permitan conocer de forma adecuada la dosificación de citostáticos en este grupo de pacientes. Sin embargo, a la vista de que el principal volumen de publicaciones son estudios de cohortes, se trata de un tema de interés, sobre el que se generan hipótesis que deberían confirmarse mediante estudios correctamente diseñados. En este sentido, la propia Agencia Europea del Medicamento publicó en el año 2005 una guía para el estudio de la farmacocinética de los fármacos en los pacientes con insuficiencia hepática.⁵³

Dicha guía refiere que por ser el hígado un órgano importante con respecto al metabolismo de fármacos, los pacientes con insuficiencia hepática deben considerarse como un subgrupo importante en la realización de estudios farmacocinéticos. Además, establece que deben realizarse este tipo de estudio en tres supuestos: que los pacientes a quienes van dirigidos presenten insuficiencia hepática, que la insuficiencia hepática afecte al metabolismo del fármaco y que la insuficiencia hepática indique la necesidad de realizar un ajuste de dosis.

Desde la publicación de esta guía de la EMA han sido publicados estudios farmacocinéticos específicos⁴⁸⁻⁵¹ en pacientes con insuficiencia hepática para tres fármacos citostáticos: docetaxel, paclitaxel y oxaliplatino. En cambio, ninguno de estos estudios se consideró con la calidad suficiente para establecer recomendaciones con una fuerza alta.

Es posible que dicha calidad tan solo pudiera mejorarse mediante la incorporación de pacientes con insuficiencia hepática a los ensayos clínicos fase III que se realizan durante el desarrollo clínico de un fármaco, ya que de otra forma es difícil asegurar que los resultados de eficacia y seguridad obtenidos en dichos estudios pudieran extrapolarse a esta población de pacientes.

La calidad de la evidencia encontrada fue baja, con ausencia de publicaciones de niveles 1++ y 2++, por lo que fue imposible establecer recomendaciones de una fuerza alta. Aun así, la evidencia disponible sobre la dosificación de fármacos citostáticos podría permitir la de estos fármacos de una forma efectiva y más segura que en ausencia de recomendación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vila A, Pérez D, Porta B, Jiménez V. Modelo predictivo preliminar para la identificación de pacientes con oportunidades de mejora farmacoterapéutica. *Farm Hosp.*2010; 34(6):298302.
2. Institute for Safe Medication Practices. ISMP's List of High-Alert Medications. 2011. Consultado el [2011 Jul 1]. Disponible en: <http://www.ismp.org/tools/highalertmedicationLists.asp>

3. Donelli MG, Zucchetti M, Munzone E, D'Incalci M, Crosignani A. Pharmacokinetics of anticancer agents in patients with impaired liver function. *Eur J Cancer*. 1998 Jan; 34(1):33-46.
4. Field KM, Michael M. Part II: Liver function in oncology: towards safer chemotherapy use. *Lancet Oncol*. 2008;9(12):1181-90.
5. Niveles de evidencia científica y grados de recomendación de SIGN. In: Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN50: A guideline developers' hand-book (section 6: Forming guideline recommendations), SIGN PUBLICATION n° 50, 2001. [cited 2011 Jul 1]. Available from: http://www.guiasalud.es/egpc/depresion_infancia/completa/documentos/apartado00/evidencia.pdf
6. Venook AP, Egorin MJ, Rosner GL. Phase I and pharmacokinetic trial of paclitaxel in patients with hepatic dysfunction: Cancer and Leukemia Group B 9264. *J Clin Oncol*. 1998;16(5):1811-9.
7. Wilson WH, Berg SL, Bryant G. Paclitaxel in doxorubicin-refractory or mitoxantrone-refractory breast cancer: a phase I/II trial of 96-hour infusion. *J Clin Oncol*. 1994;12(8):1621-9.
8. Seidman AD, Hochhauser D, Gollub M. Ninety-six-hour paclitaxel infusion after progression during short taxane exposure: a phase II pharmacokinetic and pharmacodynamic study in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 1996;14(6):1877-84.
9. Huizinga MT, Rosinga H, Vermorcken JB. Pharmacology of paclitaxel (P) and metabolites in patients with altered liver function. *Europ J of Cancer*. 1995;31(Suppl 6):S192.
10. Payne JY, Holmes F, Cohen PR. Paclitaxel: severe mucocutaneous toxicity in a patient with hyperbilirubinemia. *South Med J*. 1996;89(5):542-5.
11. Gianni L, Munzone E, Capri G. Paclitaxel in metastatic breast cancer: a trial of two doses by a 3-hour infusion in patients with disease recurrence after prior therapy with anthracyclines. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87(15):1169-75.
12. Bruno R, Vivier N, Vergniol JC. A population pharmacokinetic model for docetaxel (Taxotere): model building and validation. *J Pharmacokinet Biopharm*. 1996;24(2):153-72.
13. Tanigawara Y, Sasaki Y, Otsu T. Population pharmacokinetics of docetaxel in Japanese patients. [abstract no. 1518]. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1996;15:479.
14. Oulid D, Bruno R, Lebecq A. Taxotere safety inpatients with impaired liver function (LF) [abstract no. 1508]. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1996;15:476.
15. Hooker AC, Ten AJ, Carducci MA. Population Pharmacokinetic Model for Docetaxel in Patients with Varying Degrees of Liver Function: Incorporating Cytochrome P450 3A Activity Measurements. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;84:111-8.
16. Klink-Alakl M, Riva A, Bruno R. Taxotere (T) safety profile in patients (pts) with liver metastases (LM) with or without impaired liver function (ILF). [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1997;16:220a.

17. Hamilton M, Wolf JL, Rusk J. Effects of smoking on the pharmacokinetics of erlotinib. *Clin Cancer Res.* 2006;12(7 Pt 1):2166-71.
18. Miller AA, Murry DJ, Owzar K. Phase I and pharmacokinetic study of erlotinib for solid tumors in patients with hepatic or renal dysfunction: CALGB 60101. *J Clin Oncol.* 2007;25(21):3055-60.
19. Venook AP, Enders Klein C, Fleming G. A phase I and pharmacokinetic study of irinotecan in patients with hepatic or renal dysfunction or with prior pelvic radiation: CALGB 9863. *Ann Oncol.* 2003;14(12):1783-90.
20. Raymond E, Boige V, Faivre S. Dosage adjustment and pharmacokinetic profile of irinotecan in cancer patients with hepatic dysfunction. *J Clin Oncol.* 2002;20(21):4303-12.
21. Schaaf LJ, Hammond LA, Tipping SJ. Phase 1 and pharmacokinetic study of intravenous irinotecan in refractory solid tumor patients with hepatic dysfunction. *Clin Cancer Res.* 2006;12(12):3782-91.
22. Twelves C, Glynne-Jones R, Cassidy J. Effect of hepatic dysfunction due to liver metastases on the pharmacokinetics of capecitabine and its metabolites. *Clin Cancer Res.* 1999;5(7):1696-702.
23. Schüll B, Scheithauer W, Kornek GV. Capecitabine as salvage therapy for a breast cancer patient with extensive liver metastases and associated impairment of liver function. *Onkologie.* 2003;26(6):578-80.
24. Dobbs NA, Twelves CJ, Gregory W. Epirubicin in patients with liver dysfunction: development and evaluation of a novel dose modification scheme. *Eur J Cancer.* 2003;39(5):580-6.
25. Fleming GF, Schilsky RL, Schumm LP. Phase I and pharmacokinetic study of 24-hour infusion 5-fluorouracil and leucovorin in patients with organ dysfunction. *Ann Oncol.* 2003;14(7):1142-7.
26. Venook AP, Egorin MJ, Rosner GL. Phase I and pharmacokinetic trial of gemcitabine in patients with hepatic or renal dysfunction: Cancer and Leukemia Group B 9565. *J Clin Oncol.* 2000;18(14):2780-7.
27. Eckel F, von Delius S, Mayr M. Pharmacokinetic and clinical phase II trial of imatinib in patients with impaired liver function and advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology.* 2005;69(5):363-71.
28. Doroshow JH, Synold TW, Gandara D. Pharmacology of oxaliplatin in solid tumor patients with hepatic dysfunction: a preliminary report of the National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group. *Semin Oncol.* 2003;30(4 Suppl 15):14-9.
29. Miller A, Murry D, Owzar K, et al. Pharmacokinetic (PK) and phase I study of sorafenib (S) for solid tumors and hematologic malignancies in patients with hepatic or renal dysfunction (HD or RD): CALGB 60301. *J Clin Oncol.* 2007;25;(18) (Suppl):147s.

30. O'Reilly S, Rowinsky E, Slichenmyer W et al. Phase I and pharmacologic studies of topotecan in patients with impaired hepatic function. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88(12):817-24.
31. Benjamin RS, Wiernik PH, Bachur NR. Adriamycin chemotherapy-efficacy, safety, and pharmacologic basis of an intermittent single high-dosage schedule. *Cancer.* 1974; 33:19-27.
32. Johnson PJ, Dobbs N, Kalayci C. Clinical efficacy and toxicity of standard dose adriamycin in hyperbilirubinaemic patients with hepatocellular carcinoma: relation to liver tests and pharmacokinetic parameters. *Br J Cancer.* 1992;64:751-5.
33. Mross K, Maessen P, van der Vijgh WJF. Pharmacokinetics and metabolism of epidoxorubicin and doxorubicin in humans. *J Clin Oncol.* 1988;6:517-26.
34. Piscitelli SC, Rodvold KA, Rushing DA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of doxorubicin in patients with small cell lung cancer. *Clin Pharmacol Ther.* 1993;53:555-61.
35. Juma FD. Effect of liver failure on the pharmacokinetics of cyclophosphamide. *Eur J Clin Pharmacol.* 1984;26:591:3.
36. Savaraj N, Lu K, Manuel V, et al. Pharmacology of mitoxantrone in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1982;8:113:7.
37. Smyth JF, Macpherson JS, Warrington PS. The clinical pharmacology of mitoxantrone. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1986;17:149-52.
38. Desai ZR, Van den Berg HW, Bridges JM. Can severe vincristine neurotoxicity be prevented? *Cancer Chemother Pharmacol.* 1982;8:211-4.
39. D'Incalci M, Rossi C, Zucchetti M. Pharmacokinetics of etoposide in patients with abnormal renal and hepatic function. *Cancer Res.* 1986;46:2566-71.
40. Joel SP, Shah R, Clark PI, Slevin ML. Predicting etoposide toxicity: Relationship to organ function and protein binding. *J Clin Oncol.* 1996;14:257-67.
41. Liu B, Earl HM, Poole CJ, Dunn J, Kerr DJ. Etoposide protein binding in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1995;36:506:12.
42. Hande KR, WolV SN, Greco FA. Etoposide kinetics in patients with obstructive jaundice. *J Clin Oncol.* 1990;8:1101-7.
43. Arbruck SG, Douglass HO, Grom WR. Etoposide pharmacokinetics in patients with normal and abnormal organ function. *J Clin Oncol.* 1986;4:1690-5.
44. Jakobsen P, Steiness E, Bastholt L. Multiple-dose pharmacokinetics of epirubicin at four different dose levels: studies in patients with metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1991;28:63-8.
45. Twelves CJ, Dobbs NA, Michael Y. Clinical pharmacokinetics of epirubicin: the importance of liver biochemistry tests. *Br J Cancer.* 1992;66:765-769.

46. Speth PAJ, Linssen PCM, Beex LVAM. Cellular and plasma pharmacokinetics of weekly 20 mg 4'-epi-adriamycin bolus injection in patients with advanced breast carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1986; 18: 78-82.
47. Hughes A, O'Brien M, Petty W. Overcoming CYP1A1/1A2 Mediated Induction of Metabolism by Escalating Erlotinib Dose in Current Smokers. *J Clin Oncol.* 2009 10;27(8):1220-6.
48. Minami H, Kawada K, Sasaki Y. Population pharmacokinetics of docetaxel in patients with hepatic dysfunction treated in an oncology practice. *Cancer Sci.* 2009; 100(1): 144-9.
49. Synold TW, Takimoto CH, Doroshow JH. Dose-escalating and pharmacologic study of oxaliplatin in adult cancer patients with impaired hepatic function: a National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group study. *Clin Cancer Res.* 2007; 13(12): 3660-6.
50. Baur M, Drescher A, Gneist M. Pharmacokinetics of oxaliplatin in patients with severe hepatic dysfunction. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2008; 61(1): 97-104.
51. Joerger M, Huitema AD, Huizing MT, et al. Safety and pharmacology of paclitaxel in patients with impaired liver function: a population pharmacokinetic-pharmacodynamic study. *Br J Clin Pharmacol.* 2007; 64(5): 622-33.
52. Koufuji K, Takeda J, Toyonaga A. Gastric Cancer Surgery in the Octogenarian. *Tde Kurume Med J.* 1997; 44: 91-7.
53. Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired hepatic function. Committee for medicinal products for human use (CHMP). London: European Medicines Agency; August 2005.

Recibido: 8 de julio de 2013.

Aprobado: 22 de agosto de 2013.

Triana González-Carrascosa Vega. Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Puerta Del Mar. Ana de Viya No. 2111009. Cádiz, España 956003087.
Correo electrónico: Trianaglez-carrascosavega@hotmail.com