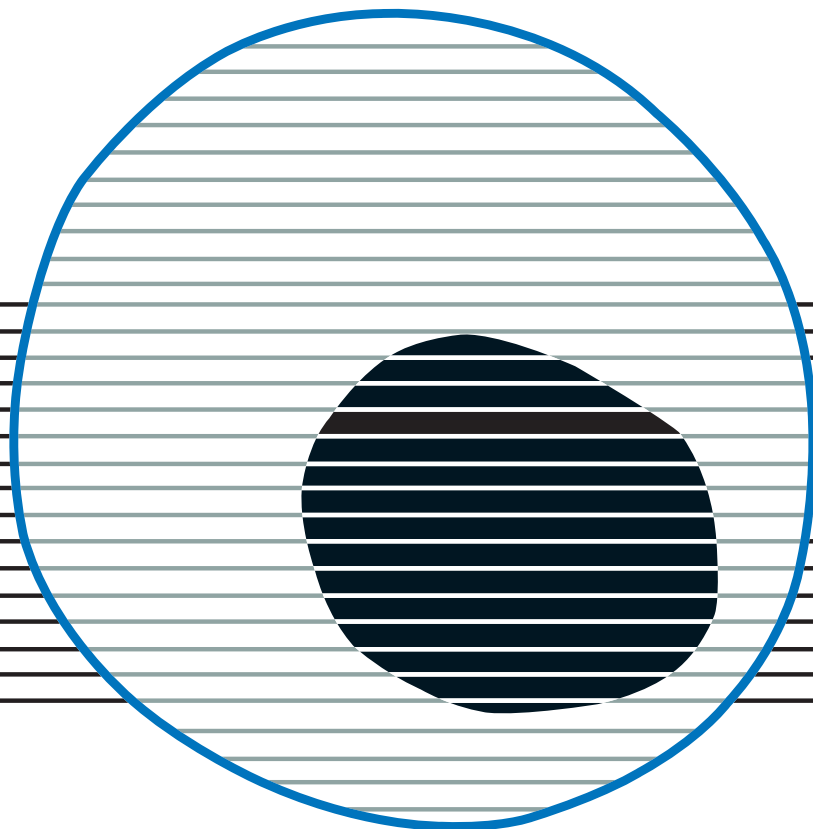


revisiones en

CÁNCER

TOXICIDAD INDUCIDA POR
LOS TRATAMIENTOS ANTINEOPLÁSICOS II

VOL. 33. NÚM. 2, 2019



revisiones en

CÁNCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Prof. E. Aranda (Córdoba)	Dr. E. Lizón Giner (Alicante)
Dr. F. Cabanillas (Houston, EE. UU.)	Dr. J. J. López López (Barcelona)
Dr. P. Correa (New Orleans, EE. UU.)	Dr. M. Markman (Nueva York, EE. UU.)
Dr. H. Cortés-Funes (Madrid)	Prof. A. Matilla (Málaga)
Prof. J. Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. J. A. Moreno Nogueira (Sevilla)
Dr. A. Duque Amusco (Sevilla)	Dr. E. Murillo Capitán (Sevilla)
Prof. D. Espinós (Madrid)	Dr. S. Paulovsky (Buenos Aires, Argentina)
Prof. J. Estapé (Barcelona)	Dr. R. Pérez Carrión (Madrid)
Dr. J. M. Fernández Rañada (Madrid)	Dr. G. Pérez Manga (Madrid)
Prof. J. García-Conde Bru (Valencia)	Prof. R. Rosell Costa (Barcelona)
Prof. M. González Barón (Madrid)	Dr. A. Subías (Barcelona)
Dr. C. Herránz Fernández (Valencia)	Prof. T. Taguchi (Osaka, Japón)
Prof. G. N. Hortobagyi (Houston, EE. UU.)	Dr. J. Vicente Fernández (Madrid)
Prof. J. Klastersky (Bruselas, Bélgica)	Dr. P. Viladiú Quemada (Gerona)
Dr. E. Lanzós González (Madrid)	Dr. A. Villar Grimalt (Valencia)
Dr. E. Lasalvia (Montevideo, Uruguay)	Dr. J. Wils (Roermond, Holanda)
Dr. M. de Lena (Bari, Italia)	

© Copyright 2019. ARÁN EDICIONES, S. L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.
Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.
Depósito Legal: M-19548-1987.

Esta publicación se encuentra indexada en: Scopus, EMBASE (Excerpta Médica), Latindex

ARÁN EDICIONES, S. L.

c/ Castelló, 128, 1.º - 28006 Madrid - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87

Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com

Departamento Editorial: Telf. 91 782 00 35

<http://www.grupoaran.com>



revisiones en

CÁNCER

SUMARIO

VOL. 33

NÚM. 2

Toxicidad crónica inducida por la radioterapia: magnitud del problema, prevención y tratamiento F. Puebla	63
Toxicidad genitourinaria de los tratamientos antineoplásicos C. Pantín González, D. Gutiérrez Abad	75
Toxicidad neurológica de los tratamientos antineoplásicos farmacológicos J. M. Sepúlveda Sánchez	83
Toxicidad dermatológica de los fármacos quimioterápicos M. J. Oruezábal Moreno, M. R. Burón Fernández	95

revisiones en

CÁNCER

SUMMARY

VOL. 33

No. 2

Chronic toxicity induced by radiotherapy: magnitude of the problem, prevention and treatment F. Puebla	63
Genitourinary toxicity of antineoplastic's treatments C. Pantín González, D. Gutiérrez Abad	75
Neurologic toxicity of antineoplastic drugs J. M. Sepúlveda Sánchez	83
Dermatological toxicity of chemotherapeutic drugs M. J. Oruezábal Moreno, M. R. Burón Fernández	95

Toxicidad crónica inducida por la radioterapia: magnitud del problema, prevención y tratamiento

F. PUEBLA

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

Los resultados de los pacientes con cáncer tratados con radioterapia han mejorado sustancialmente con el paso de los años. Asimismo, una proporción significativa tiene efectos secundarios tardíos como consecuencia de la radioterapia, lo que afecta a su calidad de vida. Los avances en el conocimiento de los mecanismos que producen la toxicidad radioinducida pueden ayudarnos en su prevención o tratamiento. Las nuevas técnicas de irradiación, como la imagen guiada, la radioterapia de intensidad modulada, las partículas pesadas y los tratamientos estereotáxicos, pueden permitir la escalada de dosis y reducir la toxicidad tardía.

PALABRAS CLAVE: Toxicidad tardía. Radioterapia. Radioprotectores.

INTRODUCCIÓN

Los objetivos del tratamiento radioterápico son conseguir el máximo control de la enfermedad y evitar o disminuir la aparición de efectos secundarios en los tejidos sanos. Los efectos secundarios de la radioterapia se han dividido tradicionalmente en agudos (durante el tratamiento y hasta 90 días tras su finalización) y tardíos (a partir de los 90 días). En la actualidad se considera que el daño producido por la radioterapia es un fenómeno continuo que arranca con el inicio del tratamiento radioterápico y que continúa durante el seguimiento del paciente.

La toxicidad crónica ha sido habitualmente infravalorada y no ha tenido representación adecuada en estudios prospectivos, que suelen recoger fundamentalmente la toxicidad aguda. Emami y cols. publicaron en 1991 el primer documento de consenso sobre tolerancias dosis/volumen en órganos de riesgo (1). Bentzen y cols. publi-

ABSTRACT

Outcomes for patients with cancer undergoing radiation therapy have improved substantially over time. Additionally, a significant proportion have late side effects as a result of radiotherapy, which impairs their quality of life. Advances in the understanding of the mechanisms of radiation toxicity can help to prevent or treat radiation therapy-induced side effects. New radiation techniques such as image guidance, intensity modulated radiotherapy, heavy particles and stereotactic treatments, have enabled to escalate therapy and reduce late toxicity.

KEY WORDS: Late toxicity. Radiotherapy. Radioprotectors.

caron en 2010 los datos correspondientes a los tratamientos realizados con RTE 3D (2). En los últimos años existe un interés creciente en la toxicidad tardía, con un aumento de publicaciones sobre supervivientes duraderos y sus secuelas.

Las escalas de toxicidad atribuibles a la radioterapia se han modificado de forma significativa con el paso de los años. En 1983 el Instituto Nacional del Cáncer estadounidense (NCI, en su sigla en inglés) publicó los Common Toxicity Criteria (CTC) para la valoración exclusiva de la toxicidad por quimioterapia. En 1984 el grupo constituido por el European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) y el Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) diferencian la toxicidad aguda y crónica debidas exclusivamente a la radioterapia, con el análisis de 30 criterios. A diferencia de la escala CTC, la valoración se realiza por órganos y no por efecto adverso. Posteriormente, en el año 1995 la RTOG/

EORTC introdujo la escala LENT-SOMA, que incluía 152 criterios para analizar la toxicidad tardía de la radioterapia. En 2003 se publicó la tercera versión de los CTC (CTCAE v3.0), que evalúa la toxicidad que aparece con todas las modalidades de tratamiento (cirugía, quimioterapia y radioterapia), analiza un total de 570 criterios y no establece separación temporal estricta entre toxicidad aguda y tardía. En la actualidad disponemos de la 4.^a versión del CTCAE (3), que ha desplazado a las escalas LENT-SOMA y RTOG. Recientemente la sintomatología de la escala CTCAE se ha adaptado para el uso por el propio paciente (4).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La exposición a las radiaciones ionizantes produce respuestas inmunitarias e inflamatorias que juegan un papel fundamental en la aparición de los efectos secundarios agudos y tardíos. La afectación del ADN, la muerte celular y el daño a algunos órganos como las mitocondrias activan la respuesta inmunitaria y la secreción de mediadores inflamatorios como las citoquinas, que facilitan el establecimiento de la fibrosis intersticial. La toxicidad de la radioterapia en los tejidos de respuesta tardía parece deberse principalmente a alteraciones vasculares y al depósito de colágeno que causa la fibrosis posradioterapia.

Entre los factores implicados en la toxicidad crónica por radioterapia se encuentran los dependientes del tratamiento y los dependientes del paciente. Entre los primeros se encuentran la dosis total, la dosis por fracción, el volumen de irradiación y la integración de otros tratamientos, como cirugía y quimioterapia. Entre los dependientes del paciente, se encuentran la posible coexistencia de otras patologías, como enfermedades del tejido conectivo, diabetes *mellitus*, trastornos de la microcirculación y determinados patrones genéticos.

A continuación se revisarán algunas de las manifestaciones clínicas de la toxicidad crónica inducida por la radioterapia.

SEGUNDOS TUMORES

La supervivencia a cinco años tras un diagnóstico de cáncer infantil supera el 80%. Los efectos secundarios y el desarrollo de segundos tumores afectan a la calidad de vida del niño superviviente.

La protonterapia presenta la ventaja dosimétrica de una menor irradiación del tejido sano circundante con una posible traducción clínica en una disminución tanto de la toxicidad tardía como de la aparición de segundos tumores en los supervivientes duraderos.

Un estudio fase II (5) realizado con 59 pacientes diagnosticados de meduloblastoma tratados con protonterapia

se publicó en el año 2016. Todos los pacientes recibieron quimioterapia. La dosis de irradiación craneoespinal fue de 23,4 Gy, con una sobreimpresión de hasta 54 Gy. La mediana de seguimiento fue de 7 años. La incidencia de toxicidad auditiva G3-4 a 3 años fue del 12% (IC 95%, 4-25) y a 5 años fue del 16% (IC 95%, 6-29). Con un seguimiento de 5,2 años, el coeficiente intelectual disminuyó en 1,5 puntos al año (IC 95%, 0,9-2,1). La incidencia de cualquier déficit neuroendocrino a 5 años fue del 55% (IC 95%, 41-67) y el más frecuente fue el déficit de hormona de crecimiento. No se objetivaron las toxicidades tardías observadas en pacientes tratados con fotones, como las toxicidades cardiopulmonares o gastrointestinales (GI).

Un informe del *Estudio sobre supervivientes de cáncer infantil*, publicado en 2010, comunicó una incidencia acumulada de segundas neoplasias malignas a 30 años del 7,9% (6). En el análisis multivariante, el sexo femenino y el tratamiento radioterápico se asociaron con un aumento del riesgo de neoplasias malignas. Es importante señalar que la incidencia de segundas neoplasias no se estabiliza con el tiempo, ya que a los 55 años la incidencia acumulada de una nueva neoplasia maligna es del 16%. En la actualidad, tenemos información limitada sobre la aparición de segundos tumores en pacientes tratados con protonterapia. Los datos de un estudio retrospectivo japonés (7) publicado en 2017 muestran que las tasas acumuladas a 10 años de segundos tumores fuera del campo de irradiación fueron del 5% y del 0% dentro del campo, por lo que se sugirió que la terapia de protones puede reducir el riesgo de malignidad inducido por el tratamiento radioterápico.

Para poder establecer más conclusiones sobre la protonterapia, necesitamos ensayos prospectivos aleatorizados con mayor tiempo de seguimiento que la comparen con otras formas de irradiación externa.

CÁNCER DE MAMA

En 2017 fue publicado un metaanálisis (8) que incluyó 13 estudios con 8189 pacientes afectados de cáncer de mama de estadios T1-2N1 o carcinoma *in situ*, y se comparó fraccionamiento convencional (FC) con fraccionamiento acelerado (FA). Con una mediana de seguimiento de 3 años para la evaluación de la toxicidad tardía, no se encontraron diferencias en el resultado estético (RR 0,95; IC 95%, 0,81-1,12, $I^2 = 54\%$).

El resultado actualizado de la revisión Cochrane, publicado en 2016(9), que incluyó un total de 8228 pacientes afectadas de cáncer de mama precoz tratadas en 9 estudios aleatorizados, mostró que la dosis/fracción > 2 Gy no afectaba a la toxicidad subcutánea tardía (RR 0,93; IC 95%, 0,83-1,05; $p = 0,24$). Asimismo, el fraccionamiento > 2 Gy/día no afectó a la toxicidad cutánea tardía (RR 1,09; IC 95%, 0,60-1,99; $p = 0,77$).

Un mejor resultado se observó con el FA en comparación con FC, con una disminución en la aparición de telangiectasias (RR 0,68; IC 95%, 0,52-0,91; $p = 0,009$).

Recientemente se ha publicado un metaanálisis (10) que incluyó la revisión de la toxicidad tardía de 1565 pacientes tratados mediante irradiación parcial acelerada con técnica de multicatéter. Destacó la aparición de fibrosis (32%) y telangiectasias (14%) respecto al resto de complicaciones ($p < ,0001$).

Existen datos contradictorios sobre el posible riesgo de complicaciones cardíacas tras tratamiento radioterápico. Un metaanálisis publicado en 2017 (13) incluyó 39 estudios con 1191371 pacientes afectadas de cáncer de mama. Las pacientes que recibieron radioterapia en el lado izquierdo, en comparación con las que lo recibieron en el lado derecho, experimentaron mayor riesgo de enfermedad coronaria (RR 1,29; IC 95%, 1,13-1,48) y muerte cardíaca (RR 1,22; IC 95%, 1,08-1,37). Estos datos se refieren a pacientes tratados a partir de 1966 con técnicas radioterápicas obsoletas en la actualidad. Sin embargo, conocemos que las técnicas modernas de irradiación han disminuido estos riesgos. En 2016 se publicó el estudio de Wright (14), que incluyó 66687 pacientes tratadas con tumorectomía e irradiación adyuvante. El 50,8% fueron mamas izquierdas y el 49,2% fueron mamas derechas. La mediana de seguimiento fue de 15 años. La tasa de mortalidad cardíaca a los 5, 10 y 15 años de seguimiento fue de 1,5, 4,3 y 7,7% en los cánceres de mama izquierda y de 1,6, 4,4 y 8% en los de mama derecha ($p = 0,435$). Por lo tanto, la irradiación externa del cáncer de mama izquierda no aumentó la mortalidad de causa cardíaca.

En la planificación del tratamiento radioterápico del cáncer de mama es muy importante no aceptar histogramas dosis-volumen (HDV) que sobrepasen las dosis de tolerancia en órganos de riesgo como el corazón. En casos muy concretos en los que el HDV no sea adecuado, tenemos la alternativa de la planificación con radioterapia de intensidad modulada (IMRT) u otras técnicas. En los últimos años se han desarrollado estrategias de prevención de cardiotoxicidad, como el posicionamiento en prono y las técnicas de inspiración profunda y de *gating*.

En la actualidad existe un creciente interés en la investigación molecular de la radiogenómica del cáncer de mama. Un porcentaje pequeño de pacientes desarrolla epitelitis severas G3-4 debidas a determinados patrones genéticos, y así han podido identificarse fenotipos radiosensibles. Un estudio publicado en 2009 (15) analiza polimorfismos en genes implicados en la reparación del ADN y encuentra variantes de p53 que se asocian con un riesgo aumentado de toxicidad cutánea tardía tipo telangiectasia (OR 1,97; IC 95%, 1,11-3,52).

Un estudio prospectivo multicéntrico realizado en Francia (16) analiza el RILA (*radiation induced CD8T-lymphocyte apoptosis*) como predictor de fibrosis mamaria tras tratamiento radioterápico. Se analiza-

ron 456 pacientes tratados con cirugía conservadora y radioterapia adyuvante. Con una media de seguimiento de 38,6 meses, no se observó fibrosis mamaria de grado ≥ 3 en pacientes con RILA $> 12\%$. Se concluye que RILA predice el riesgo de fibrosis mamaria.

CÁNCER DE PULMÓN

Un estudio publicado en 2011 (17) engloba 528 pacientes afectados de carcinoma no microcítico pulmonar de estadios III y II inoperables incluidos en 4 ensayos de RTOG de radioquimioterapia concomitante. Se realizó hiperfraccionamiento (HF) (69,6 Gy a 1,2 Gy) en tres de los ensayos y FC (63 Gy) en uno de los ensayos. Los objetivos principales fueron la esofagitis aguda y la toxicidad pulmonar tardía. Tras 1,4 años de seguimiento, los resultados objetivan toxicidad pulmonar tardía en el 57% de los pacientes, con un 18% de grado ≥ 3 asociada fundamentalmente a los pacientes tratados con hiperfraccionamiento (21% frente a 13%, OR 1,73, $p = ,03$).

En 2015 se publicó el estudio de fase III RTOG 0617(18), que aleatorizó 544 pacientes afectados de carcinoma no microcítico pulmonar de estadios IIIA o IIIB con el objetivo de analizar el posible beneficio de 60 Gy frente a escalada de dosis a 74 Gy con FC. La mediana de seguimiento fue de 22,9 meses. No se objetivaron diferencias significativas en la toxicidad grado ≥ 3 . La esofagitis severa fue mayor en el grupo de 74 Gy que en el de 60 Gy (21% frente a 7%, $p < 0,0001$). Se sugirió que V5 corazón (porcentaje de corazón que recibe ≥ 5 Gy) y V30 corazón fueron factores predictores de supervivencia.

El hipofraccionamiento (HipoF) se ha empleado en el tratamiento de los carcinomas pulmonares no microcíticos localmente avanzados. En 2017 se publicó un metaanálisis (19) con 1211 pacientes incluidos en 6 ensayos. Se comparó HipoF frente a FC. Los resultados indicaron que el HipoF redujo el riesgo de toxicidad esofágica del 13% al 24% (OR 0,32; IC 95%, 0,19-0,54, $p < 0,0001$) y redujo el riesgo de neumonitis en un 2% (OR 0,58; IC 95%, 0,34-0,99, $p = 0,05$).

También se ha utilizado el HF o FA en el tratamiento del carcinoma pulmonar. En 2012 se publicó un metaanálisis (20) que incluyó a 685 pacientes afectados de carcinoma pulmonar microcítico y 2000 pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico. Se comparó la toxicidad tardía del FC frente a FA: pulmonar (15% frente a 16%, OR 1,07, IC 95%, 0,73-1,56, $p = 0,73$), esofágica (3% frente a 4%; OR 1,24, IC 95%, 0,61-2,56, $p = 0,55$), cardíaca (1% frente a 1%; OR 1,49, IC 95%, 0,40-5,60, $p = 0,55$). Los resultados indicaron que la RT modificada no tuvo impacto en la toxicidad tardía.

El metaanálisis de Palma publicado en el año 2013 englobaba los datos de 1082 pacientes afectados de cáncer pulmonar no microcítico tratados con radioquimioterapia

concomitante con intención radical. La dosis media de irradiación fue de 65 Gy. El 91% de los pacientes recibió regímenes que incluían cisplatino. La mediana de seguimiento fue de 2,1 años. Los resultados identificaron V60 como el principal predictor de esofagitis grado 2-3. Un V60 < 0,07% se asocia con un bajo riesgo de esofagitis radica, mientras que V60 > 17% se asocia a riesgo elevado de esofagitis radica (21).

Para explorar la eficacia y la toxicidad del tratamiento concomitante radioquimioterápico con protonterapia, se ha desarrollado el ensayo aleatorizado fase III RTOG 1308 en carcinoma pulmonar no microcítico de estadios II y III inoperables, que compara 70 Gy con fotones frente a 70 Gy con protones utilizando quimioterapia concomitante basada en platinos.

CÁNCER GASTROINTESTINAL

El tratamiento radioterápico preoperatorio del cáncer de recto localmente avanzado se puede administrar como ciclo largo o ciclo corto, con o sin quimioterapia. Un metaanálisis publicado en 2019 (22) incluyó 16 estudios con 2773 pacientes y comparó ambos protocolos. En el análisis de la toxicidad grave tardía, se incluyeron cuatro estudios con un total de 792 pacientes, y no se encuentran diferencias significativas entre los dos grupos (RR = 1,10; IC 95%, 0,37-3,26, p = 0,01).

La escalada de dosis de irradiación puede incrementar la tasa de respuestas del tratamiento radioquimioterápico neoadyuvante de los tumores rectales. Esta escalada de dosis puede administrarse mediante radioterapia externa, terapia de contacto y braquiterapia de baja o alta tasa de dosis. En 2018 se publicó una revisión sistemática que incluía 38 estudios con 3682 pacientes (23). Se analizó la toxicidad aguda y tardía de las diferentes modalidades de tratamiento y los resultados mostraron que la terapia de contacto produce toxicidad rectal aguda y tardía de grado ≥ 3 en el 2,9% de los pacientes, mientras que la braquiterapia causó toxicidad rectal en el 6,3% de los pacientes y toxicidad urinaria grado 3 en un paciente.

La radioquimioterapia es el tratamiento de elección en los tumores de canal anal. Una revisión sistemática publicada en 2018 (24) incluyó 130 artículos. Se encontró una incidencia de toxicidad tardía GI del 7-64,5%, con toxicidades de grado ≥ 3 del 33%. Las toxicidades tardías más frecuentes fueron la incontinencia fecal (44%), diarrea (26,7%) y ulceración (22,6%). Estos síntomas impactaron significativamente en cuestionarios específicos de calidad de vida, como el QLQ-CR29, QLQ-C30 y QLQ-CR38.

Una revisión Cochrane publicada en 2018 (25) analizó las intervenciones –farmacológicas o no– que redujeron los efectos secundarios GI agudos y tardíos de la irradiación pélvica en tumores pélvicos primarios. Se incluyeron 92 ensayos controlados aleatorizados con

más de 10000 pacientes. Los resultados indicaron que la IMRT frente a RTE3D puede reducir la toxicidad tardía GI ≥ 2 (RR 0,37; IC 95%, 0,21-0,65), pero con baja evidencia.

RADIOTERAPIA ESTEREOTÁCTICA CRANEAL Y EXTRACRANEAL (SBRT)

La toxicidad esofágica es uno de los aspectos a considerar en el tratamiento con SBRT pulmonar. En 2018 se publicó un estudio prospectivo que incluía a 632 pacientes afectados de tumores pulmonares primarios y metastáticos tratados con tres esquemas de HipoF (54 Gy en 3 sesiones, 48 Gy en 4 sesiones y 60 Gy en 8 sesiones). La mediana de seguimiento fue de 20,8 meses. La toxicidad esofágica aguda o tardía de grado > 1 fue del 3,3%. La dosis media esofágica fue de 11,8 Gy (0,2-48,2 Gy), 10,34 Gy (0,17-44,5 Gy) y 9,63 Gy (0,08-43 Gy) para Dmax, D1 cc y D2 cc, respectivamente. Un riesgo de toxicidad esofágica del 15% se asoció con una dosis equivalente a 2 Gy de un Dmax 141,6 Gy, D1cc 123,61 Gy y D2cc 117,6 Gy. Se sugiere que las dosis de tolerancia esofágica a la SBRT podran ser mayores que las utilizadas en la actualidad (26).

No están bien establecidos los parámetros dosimétricos predictores de toxicidad tardía en los carcinomas hepatocelulares tratados con SBRT. Se han postulado varios parámetros de posible deterioro de la función hepática a los 3 meses tras el tratamiento con SBRT (27): los valores basales de la escala Child-Pugh, la dosis media hepática, valor basal de plaquetas, D800 cc (dosis recibida por 800 cc de hígado), Veff (volumen efectivo hepático) y la trombosis venosa portal.

La radiocirugía espinal (RCE) es una técnica emergente en el tratamiento de las metastasis espinales, tanto en el tratamiento primario como en la reirradiacion. Un estudio retrospectivo con 562 pacientes analiza la toxicidad tardía a 5 y 10 años en pacientes tratados con RCE (12-24Gy) en un 56% de pacientes que recibieron tratamiento de reirradiacion con RCE. Se concluye que el riesgo de toxicidad tardía se incrementa con la dosis acumulativa efectiva biológica (DEB) > 200 Gy y con DEB en un punto > 110 Gy en médula espinal o cauda equina (28).

La neuropatía óptica radioinducida es un efecto secundario tardo poco frecuente, pero grave. Una reciente revisión de 34 estudios que incluyó 1578 pacientes analizó los predictores dosimétricos y clínicos de neuropatía óptica inducida por radiación tras dosis única de RC o RC hipofraccionada. En pacientes sin irradiación previa, el riesgo fue < 1% si la dosis máxima en la vía óptica es < 10 Gy en 1 sesión, 20 Gy en 3 sesiones y 25 Gy en 5 sesiones (29).

La SBRT, las terapias dirigidas y la inmunoterapia juegan un papel importante en el tratamiento de la enfer-

medad metastásica. En 2017 se publicó una revisión sistemática (30) que analizó la toxicidad grave tras la concurrencia de dichos tratamientos. La tolerancia fue buena en los tratamientos de RC craneal, excepto en la combinación con los inhibidores de BRAF (vemurafenib, dabrafenib). También se apreció, aunque los datos son más limitados, un riesgo aumentado de toxicidad en la combinación de SBRT con inhibidores de EGFR tirosina quinasa y bevacizumab.

CÁNCER DE PRÓSTATA

En 2016 se publicó en NEJM un estudio que incluyó 1643 pacientes diagnosticados de cáncer de próstata localizado. Se aleatorizaron a monitorización activa, cirugía o radioterapia. El protocolo radioterápico incluyó bloqueo hormonal neoadyuvante durante 3-6 meses y RTE 3D hasta administrar 74 Gy con FC. Con una mediana de seguimiento de 10 años, no hubo diferencias significativas en la mortalidad específica por cáncer de próstata entre los tres grupos (1,5 muertes / 1000 personas-año; IC 95%, 0,7-3,0 en el grupo de monitorización activa; 0,9, IC 95%, 0,4-2,2 en el de cirugía y 0,7, IC 95%, 0,3-2,0 en el de radioterapia; $p = 0,48$ para la comparación global) y no se objetivó aumento de mortalidad debido a segundos tumores radioinducidos (31).

La escalada de dosis en cáncer de próstata ha mostrado beneficio en el control de la enfermedad. En 2012 se publicó un metaanálisis (32) que incluía 35 estudios aleatorizados con 11835 pacientes. Se analizó el impacto de la escalada de dosis de irradiación en la toxicidad tardía. La toxicidad moderada tardía GI fue del 15% y genitourinaria (GU), del 17%. La toxicidad severa tardía GI fue del 2% y GU, del 3%. El incremento de 8-10 Gy supuso un aumento de la toxicidad tardía GI moderada (OR = 1,63, IC 95%, 1,44-1,82; $p < 0,001$) y severa (OR = 2,03, IC 95%, 1,64-2,44, $p < 0,001$). En las 17 series en las que se utilizó una dosis de 74 Gy o mayor, el uso de IMRT o protones se asoció con una disminución de la toxicidad severa tardía GI.

Existen varios estudios que sugieren que la radioterapia prostática hipofraccionada (RPHF) permite administrar una dosis biológica superior en un tiempo más corto sin incrementar la toxicidad GI ni GU respecto a la realizada con fraccionamiento convencional (RPNF). En 2018 se publicó un metaanálisis (33) que analiza las toxicidades GI y GU en 7317 pacientes de nueve estudios tratados con RPHF (2,4-3,4 Gy/día) y RPNF (1,8-2Gy/día). Siete estudios no muestran diferencias en la toxicidad GU tardía (28,7 frente a 28%; IC 95%, -0,04-0,03, $p = ,67$). Ocho estudios muestran que no hubo diferencias significativas en la toxicidad GI a 12 meses o más (12,9 RPHF frente a 16,2% RPNF; IC 95%, -0,04-0,02, $p = ,41$). Se concluye que la toxicidad aguda y tardía GU fue similar en ambos esquemas de tratamiento, mientras

que la RPHF presentó mayor toxicidad aguda GI, pero similar toxicidad tardía GI en ambos esquemas.

En 2016 se publicó el estudio aleatorizado de fase III HYPRO, que incluyó 820 pacientes afectos de cáncer de próstata de riesgo intermedio y alto. Se comparó la aparición de toxicidad tardía con FC (39 sesiones de 2 Gy en 8 semanas) frente a HipoF (19 sesiones de 3,4 Gy en 6,5 semanas). La mediana de seguimiento fue de 60 meses. La toxicidad tardía GU de grado ≥ 3 fue superior en el brazo de HipoF respecto al FC (19%, IC 95%, 15,2-23,2 frente a 12,9%, IC 95%, 9,7-16,7, $p = 0,021$), pero no hubo diferencias significativas en la toxicidad tardía GI ≥ 3 (2,6%, IC 95%, 1,2-4,7 en FC frente a 3,3%, IC 95%, 1,7-5,6 en el HipoF, $p = 0,55$) (34).

Un abordaje novedoso es el tratamiento radical con HipoF extremo mediante SBRT. Un artículo publicado en 2017 (35) identificó a 4962 pacientes tratados en Estados Unidos entre 2004 y 2012 con esta técnica, de los que el 42% tenía enfermedad de bajo riesgo y el 44,4% tenía enfermedad de riesgo intermedio. El fraccionamiento más utilizado fue de 725 cGy en 5 fracciones (49,6%), seguido de 700 cGy en 5 fracciones (21,3%). Necesitamos más datos a largo plazo sobre la eficacia y toxicidad de este tratamiento.

La toxicidad rectal tardía puede manifestarse como urgencia, sangrado o incontinencia. En 2014 se publicó un estudio (36) que incluyó a 637 pacientes tratados con IMRT con intención radical (78 Gy), adyuvante (74 Gy) o de rescate (76 Gy). La probabilidad a 5 años de estar libre de toxicidad rectal grado ≥ 2 fue del 88,8% (IC 95%, 85,8-91,1%). El volumen rectal ≥ 70 Gy (R70) no se correlacionó con toxicidad rectal tardía. Se establecieron los siguientes parámetros dosimétricos de toxicidad rectal grado ≥ 2 : R40 < 64-35%, R50 < 52-22%, R60 < 38-14% y R65 < 5%. Una aproximación para disminuir la dosis rectal es aumentar el espacio entre el recto y la próstata. Se han utilizado varios métodos para producir dicha separación, como la inyección de colágeno o ácido hialurónico, el uso de balones rectales biodegradables (37) o la inserción transperineal de hidrogeles (38).

Se han publicado diferentes estudios y metaanálisis orientados a identificar variantes genéticas asociadas a toxicidad tardía tras el tratamiento radioterápico del cáncer de próstata. En 2014 se publicó un estudio que incluyó 607 pacientes y que concluyó que una variante alélica de FASL confiere efecto protector de la toxicidad severa tardía GI y GU (39). En 2016 se publicó un metaanálisis (40) con 1564 pacientes que identificó polimorfismos genéticos asociados a toxicidad tardía, fundamentalmente GU.

En 2018 se publicó un metaanálisis (41) que incluía estudios aleatorizados que comparaban la sobreimpresión con braquiterapia frente a radioterapia externa en pacientes diagnosticados de cáncer de próstata de riesgo intermedio y alto. La toxicidad tardía GU grado ≥ 3

fue mayor en los pacientes que recibieron braquiterapia (RR: 2,19, IC 95%, 0,76-6,30, $p = 0,15$) y también la toxicidad tardía GI (RR: 1,85, IC 95%, 1,00-3,41, $p = 0,05$).

CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

El tratamiento radioquimioterápico puede suponer complicaciones tardías en forma de, entre otras, alteraciones en la deglución, hipotiroidismo, xerostomía, ototoxicidad y osteoradionecrosis (ORN).

En 2012 fue publicado el estudio de fase III GORTEC 99-02 (42) que incluyó 840 pacientes afectados de carcinomas de cabeza y cuello de estadios III y IV no metastásicos que se aleatorizaron en tres brazos: quimiorradioterapia con FC (70 Gy en 7 semanas con 3 ciclos de carboplatino-5FU), quimiorradioterapia con FA (70 Gy en 6 semanas con 2 ciclos de carboplatino-5FU) y FA exclusivo (64,8 Gy a 1,8 Gy, dos sesiones al día en 3,5 semanas). La mediana de seguimiento fue de 5,2 años. La necesidad de sonda nasogástrica o gastrostomía en los 5 años tras el tratamiento fue mayor en el grupo de FA exclusivo que en el de quimiorradioterapia FC ($p = 0,027$). No hubo diferencias significativas entre los tres grupos en la aparición de toxicidades tardías a nivel de mucosa y laringe, así como tampoco en la aparición de xerostomía y fibrosis subcutánea.

El resultado actualizado del metaanálisis MARCH, publicado en 2017 (43), incluyó 11969 pacientes tratados en 34 ensayos. Se comparó FC con FA. La mediana actualizada de seguimiento fue 7,9 años y de 10,4 años en los 15 ensayos incluidos previamente. Se compararon las toxicidades tardías sin encontrar diferencias significativas. La xerostomía tardía de grado 2-3 fue del 51,3% frente al 51% (OR 1,01; IC 95%, 0,88-1,14, $p = 0,94$). La toxicidad mucosa de grado 3-4 fue del 14,5% frente al 13,4% (OR 1,10; IC 95%, 0,87-1,40, $p = 0,41$). La fibrosis cervical de grado 3-4 fue del 7,6% frente al 6,9% (OR 1,13; IC 95%, 0,92-1,39, $p = 0,23$).

Existen diferentes metaanálisis que analizan la toxicidad tardía severa en pacientes tratados con radioquimioterapia concomitante frente a radioterapia exclusiva. Uno de ellos se publicó en 2015 (44) e incluyó 1102 pacientes de 5 ensayos prospectivos aleatorizados en pacientes diagnosticados de carcinoma nasofaríngeo. Los resultados de este estudio muestran una incidencia de toxicidad severa tardía en el tratamiento combinado del 30,7% (IC 95%, 18-47,2%) frente al 21,7% (IC 95%, 13,3-33,4%) en el grupo de radioterapia exclusiva (RR = 1,349, IC 95%, 1,10-1,64, $p = 0,005$).

La IMRT es una tecnología ampliamente implementada en los tumores de cabeza y cuello. El estudio de fase III COSTAR (45) analizó el impacto de la IMRT en reducir la dosis en la cóclea y en la mejora de la audición respecto a la RTE 3D. Se incluyeron 110 pacientes. La dosis media en la cóclea ipsilateral fue de 56,2 Gy con RTE 3D

y de 35,7 Gy con IMRT ($p < 0,0001$). A los 12 meses de seguimiento, el 39% de los pacientes tratados con RTE 3 D presentaron pérdida de audición > 10 dB frente al 36% en los tratados con IMRT ($p = 0,81$).

Se han realizado diferentes estudios aleatorizados que analizan la reducción de la xerostomía con IMRT respecto a la RTE3D. En 2011 se publicó el estudio de fase III PARSPORT (46), que aleatorizó a 94 pacientes afectados de carcinoma epidermoide faríngeo T1-4N0-3M0 a recibir RTE3D frente a IMRT. La dosis administrada fue de 60-65 Gy con FC. La mediana de seguimiento fue de 44 meses. La xerostomía a los 24 meses grado ≥ 2 fue menos frecuente con IMRT que con RTE3D (29%; IC 95%, 14-48 frente a 83%; IC 95%, 63-95; $p < 0,0001$). La recuperación de la secreción salivar a los 12 y 24 meses también fue mayor en el brazo de IMRT.

Uno de los efectos secundarios tardíos que mayor impacto tiene en la calidad de vida es la disfagia. Se han sugerido factores predisponentes para el desarrollo de disfagia, tales como la quimioterapia concurrente, los fraccionamientos acelerados y la dosis media $> 52-55$ Gy en los músculos constrictores de la faringe. Se ha diseñado el estudio aleatorizado de fase III DARS en pacientes diagnosticados de carcinoma faríngeo T1-4N0-3M0 con el objetivo de analizar si la reducción de dosis en los músculos constrictores de la faringe influye en la aparición de disfagia (47).

En 2017 se publicó un estudio multicéntrico prospectivo aleatorizado con 200 pacientes que investigó el impacto en la toxicidad tardía y el control local de la reducción de dosis de irradiación en los niveles ganglionares electivos. La prescripción en el brazo estándar fue de 50 Gy con FC y de 40 Gy en el brazo experimental con idéntico fraccionamiento. Tanto la disfagia a los 6 meses como la toxicidad \geq grado 1 en la glándula salival a los 6 meses ($p = 0,01$) y 18 meses ($p = 0,03$) fueron menores en el brazo experimental (48).

Un estudio retrospectivo que incluyó 198 pacientes afectados de carcinoma de cavidad oral y de orofaringe concluyó que la cirugía mandibular ($p = 0,001$) y la dosis biológica efectiva en mandíbula $\geq 102,6$ Gy ($p = 0,008$) incrementaron el riesgo de ORN mandibular (49).

La toxicidad tardía se ha analizado también en los estadios precoces del cáncer laríngeo. Un estudio retrospectivo (50) con 112 pacientes diagnosticados de carcinoma glótico T2 se publicó en 2017. El tratamiento radioterápico consistió en HipoF hasta una dosis de 52,5 Gy con fraccionamiento de 3,28 Gy/sesión en un total de 22 días. La toxicidad severa tardía ocurrió en el 1,8% de los pacientes.

La radioterapia guiada por imagen (IGRT) consiste en el uso de la imagen inmediatamente antes o durante el tratamiento, lo cual es especialmente importante en los tumores de cabeza y cuello. La radioterapia adaptativa es una evolución de la IGRT que consiste en una modificación anatómica y dosimétrica del plan de tratamiento a lo

largo del tratamiento radioterápico, lo que puede ayudar a disminuir la toxicidad aguda y tardía.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Una actualización reciente de los tratamientos que actúan sobre el daño producido por la radioterapia los clasifica en tres categorías: preventivos, los que mitigan el daño del tratamiento radioterápico en los tejidos sanos y, en tercer lugar, los que tratan el daño establecido para disminuir el impacto clínico o prevenir su progresión (51).

Se han utilizado numerosas estrategias para manejar las complicaciones tardías del tratamiento radioterápico, con resultados prometedores en estudios de fases I-II, pero con escasos resultados en los estudios de fase III.

Entre los mecanismos que producen la toxicidad por radioterapia se incluyen: la producción de radicales libres, la activación de cascadas inflamatorias y la disfunción endotelial vascular. Existen diferentes fármacos que actúan sobre los distintos mecanismos de toxicidad por irradiación. A continuación se revisarán algunas de las opciones de prevención y tratamiento existentes.

AGENTES QUE ACTÚAN SOBRE LA PRODUCCIÓN DE RADICALES LIBRES

Las enzimas intracelulares, como la superóxido-dismutasa y los antioxidantes, absorben los radicales libres.

Amifostina

Una revisión sistemática que incluye 30 estudios aleatorizados y no aleatorizados concluye que la amifostina no tiene la suficiente evidencia en la prevención o tratamiento de la mucositis oral (52).

En 2008 se publicó un documento de ASCO que recomendó que la amifostina “pueda considerarse” para reducir la xerostomía aguda y tardía tras tratamiento radioterápico del cáncer de cabeza y cuello (53). En este mismo documento no se recomienda para la prevención de la esofagitis durante el tratamiento radioquimioterápico del cáncer de pulmón no microcítico.

En 2014 se publicó un metaanálisis basado en ensayos controlados aleatorizados sobre el efecto de la amifostina. Se incluyeron 1167 pacientes irradiados por cáncer de cabeza y cuello (54). Los datos agrupados mostraron que el uso de amifostina redujo significativamente el riesgo de desarrollar mucositis de grado 3-4 (RR 0,72; IC 95%, 0,54-0,95; $p < 0,00001$), xerostomía tardía (RR 0,60; IC 95%, 0,49-0,74; $p < 0,00001$) y disfagia grado de 3-4 (RR 0,39; IC 95%, 0,17-0,92, $p = 0,03$). Sin embargo, el análisis de subgrupos demostró que no hay una reducción

estadísticamente significativa de la mucositis de grado 3-4 (RR 0,97; IC 95%, 0,74-1,26; $p = 0,80$), xerostomía tardía (RR 0,40; IC 95%, 0,13-1,24; $p = 0,11$) y disfagia de grado 3-4 (RR 0,23; IC 95%, 0,01-4,78; $p = 0,35$) en los pacientes tratados con radioquimioterapia concomitante.

El estudio RTOG 98-01, publicado en 2005 (55), aleatorizó 243 pacientes afectados de carcinoma de pulmón no microcítico localmente avanzado, sometidos a quimioterapia de inducción seguida de quimiorradioterapia hiperfraccionada (69,6 Gy), a recibir amifostina intravenosa frente a no tratamiento durante la quimiorradioterapia. La esofagitis aguda de grado ≥ 3 no fue significativamente diferente entre ambos grupos (30% con amifostina frente a 34% sin amifostina, $p = ,9$). La neumonitis crónica de grado ≥ 3 fue menor en el grupo de amifostina (8% frente a 17%), pero sin alcanzar una diferencia estadísticamente significativa.

Asimismo, no está claro el papel de la amifostina como radioprotector en los tratamientos pélvicos. En 2006 se publicó un metaanálisis de 14 estudios que incluyeron 1451 pacientes tratados con amifostina. El uso de amifostina redujo el riesgo de desarrollar cistitis (OR 0,17; IC 0,09-0,32, $p < 0,00001$) (56). Sin embargo, el estudio RTOG 01-16, publicado en 2011 (57), evaluó la radioterapia pélvica en pacientes con cáncer de cérvix y no objetivó reducción de la toxicidad aguda en las pacientes tratadas con amifostina.

Antioxidantes

Los antioxidantes neutralizan los radicales libres de oxígeno, pero las dudas sobre su influencia en el control tumoral han limitado su utilización en la práctica clínica.

En 2005 se publicó un estudio aleatorizado con 540 pacientes afectados de cáncer de cabeza y cuello. Un brazo recibió vitamina E durante el tratamiento radioterápico y 3 años después, mientras que el otro brazo recibió placebo. La toxicidad aguda G3-4 fue menor en el brazo de tratamiento (OR 0,72; IC 95%, 0,52-1,02), pero el control local fue menor (HR 1,37; IC 95%, 0,93-2,02) (58).

Otro estudio aleatorizado que incluyó 54 pacientes publicado en 2004 evaluó la vitamina E en la mucositis radioinducida en los tumores de cabeza y cuello (59). La mucositis sintomática apareció en el 21,6% de los pacientes que recibieron vitamina E y en el 33,5% de los que recibieron placebo ($p = ,038$).

Superóxido dismutasa (SOD)

La orgoteína mostró resultados prometedores en la prevención y tratamiento de la fibrosis radioinducida tardía, pero se necesita su evaluación en estudios aleato-

rizados, ya que, por el momento, la evidencia disponible es escasa.

AGENTES QUE ACTÚAN SOBRE LAS VÍAS INFLAMATORIAS

El tratamiento radioterápico induce la liberación de diversas citoquinas, como TGF- β . Esta citoquina es proinflamatoria, facilita el desarrollo de fibrosis y su elevación persistente tras irradiación torácica se ha asociado con riesgo de neumonitis. Se han desarrollado diversas estrategias frente a TGF- β y otras citoquinas.

Estatinas

Las estatinas reducen los niveles de TNF α y TGF β . También actúan sobre la disfunción endotelial inducida por radiación.

Los estudios clínicos presentan resultados contradictorios. Un estudio prospectivo no aleatorizado evaluó la utilización de lovastatina en la disminución de toxicidad rectal tardía en 53 pacientes irradiados por cáncer de próstata con radioterapia externa, braquiterapia o combinación de ambas. El 38% de los pacientes presentaron toxicidad rectal grado ≥ 2 a los 2 años de seguimiento, por lo que se concluye que la lovastatina no fue eficaz (60). En 2012 se publicó un estudio retrospectivo que incluyó a 237 pacientes tratados con estatinas y modificadores del sistema renina-angiotensina durante la irradiación pélvica. El uso de estatinas ($p = 0,04$) y su combinación con los modificadores ($p = 0,008$) se asociaron con una disminución de la toxicidad GI aguda y crónica (61).

Modificadores del sistema renina-angiotensina

El protocolo RTOG 01-23(62) aleatorizó a 33 pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón microcítico y no microcítico tratados con irradiación torácica a recibir captopril o placebo. La toxicidad pulmonar crónica grado ≥ 2 fue del 14% en el brazo de captopril y del 23% en el de placebo, pero no se alcanzó significación estadística.

Otro estudio publicado en 2012 aleatorizó a 55 pacientes sometidos a irradiación corporal total (14 Gy en 9 sesiones en un total de 3 días) a recibir captopril o placebo. A los 4 años de seguimiento, el grupo de captopril presentó menor fallo renal crónico (11% frente a 17%), pero no se alcanzó significación estadística ($p > 0,2$) (63).

Corticosteroides

En 2013 se publicó un estudio aleatorizado (64) que incluyó a 102 pacientes sometidas a irradiación mamaria (50 Gy con fraccionamiento de 2 Gy/día) tras cirugía

conservadora o mastectomía a recibir crema esteroidea o crema emoliente. Las pacientes tratadas con crema esteroidea presentaron menor dermatitis aguda ($p = 0,05$), fundamentalmente las mastectomizadas y las que recibieron irradiación axilo-supraclavicular.

Probióticos

La revisión Cochrane publicada en 2018 (25) analiza, entre otros, el papel de los probióticos profilácticos en la incidencia y gravedad de la toxicidad GI en 923 pacientes sometidos a irradiación pélvica. Los resultados indicaron que los probióticos pueden reducir la diarrea aguda grado ≥ 2 (RR 0,43; IC 95%, 0,22-0,82; I 2 = 91%).

AGENTES QUE ACTÚAN SOBRE LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL VASCULAR

El tratamiento radioterápico produce daño endotelial, lo que origina disminución del calibre de la microcirculación e hipoxia en los tejidos irradiados. Esta hipoxia estimula el desarrollo de complicaciones tardías, como la necrosis y la fibrosis.

Oxígeno hiperbárico

Una revisión sistemática (65) que incluyó a 753 pacientes incluidos en 14 ensayos concluyó que el oxígeno hiperbárico es eficaz en pacientes con ORN del área de cabeza y cuello (RR 1,3; IC 95%, 1,1-1,6, $p = 0,003$). También se mostró eficaz en la proctitis rádica (RR 1,72; IC 95%, 1,2-2,9; $p = 0,04$). Asimismo, redujo la incidencia de ORN tras extracción dental en un área irradiada (RR 1,4; IC 95%, 1-1,7; $p = 0,009$).

Pentoxifilina

En 2018 se publicó una revisión sistemática que incluyó 10 series con 344 pacientes afectados de ORN-mandibular (66). El objetivo era evaluar el beneficio del tratamiento combinado con pentoxifilina + tocoferol \pm clodronato. Se concluye que la combinación era beneficiosa, aunque la evidencia es escasa, ya que la mayoría de las series son de casos y retrospectivas.

La combinación de pentoxifilina y vitamina E se ha utilizado en el tratamiento o prevención de la fibrosis radioinducida. En 2005 se publicó un estudio de fase II que incluyó 34 pacientes con fibrosis superficial radioinducida tratados con pentoxifilina y vitamina E. En los pacientes que recibieron el tratamiento durante 3 meses, la superficie media de la lesión disminuyó de 112 a 65 cm 2 ($p < 0,001$). En los 21 pacientes que recibieron

el tratamiento durante 6 meses, la superficie disminuyó de 80 a 27 cm² ($p < 0,001$) (67).

La pentoxifilina también se ha analizado como agente preventivo de la fibrosis mamaria. El estudio de Jacobson (68) aleatorizó a 53 pacientes irradiadas por cáncer de mama (50 Gy en mama seguido de sobreimpresión de 10 Gy) a recibir pentoxifilina y vitamina E durante 6 meses frente a no tratamiento. Se objetivó que la fibrosis mamaria fue menor en el brazo de tratamiento ($p = 0,478$).

Se ha estudiado también como agente preventivo de la toxicidad pulmonar radioinducida. Un estudio publicado en 2007 (69) aleatorizó a 91 pacientes afectados de carcinoma pulmonar tratados con irradiación torácica a recibir pentoxifilina y tocoferol frente a no tratamiento. La mediana de seguimiento fue de 13 meses. La toxicidad pulmonar radioinducida fue más frecuente en el grupo control en todas las fases (aguda, $p = 0,042$; subaguda, $p = 0,0001$; crónica, $p = 0,256$).

Bevacizumab

El bevacizumab es un posible tratamiento de la radionecrosis cerebral, como señala una reciente revisión publicada en 2019 (70) que incluye 11 series con 279 pacientes, pero la mayoría de las series incluyen pocos pacientes y son de casos, por lo que necesitamos mayor evidencia clínica de la indicación.

AGENTES QUE ACTÚAN SOBRE LAS FUNCIONES DE LOS ÓRGANOS

Estos tratamientos minimizan la sintomatología clínica al actuar sobre las funciones órgano-específicas.

Función salivar

La pilocarpina, el betanecol y el cevimeline son agonistas colinérgicos que estimulan la producción salivar. Un metaanálisis fue publicado en 2016 con el objetivo de evaluar la eficacia preventiva de la administración concomitante de pilocarpina durante el tratamiento radioterápico de los tumores de cabeza y cuello. Se incluyeron seis estudios prospectivos aleatorizados con un total de 369 pacientes en el grupo de pilocarpina y 367 en el grupo control. Se concluyó que la administración de pilocarpina no redujo la xerostomía aguda, pero mejoró la xerostomía a los 6 meses tras el tratamiento radioterápico (71).

En 2017 se publicó una revisión sistemática (72) del manejo farmacológico para la prevención de la disfunción radioinducida de la glándula salival. Se incluyeron 39 estudios controlados aleatorizados con 3520 pacien-

tes. Se concluye que no hay evidencia suficiente para la indicación del betanecol u otros fármacos.

Función cognitiva

La radioterapia cerebral puede producir deterioro cognitivo. Se ha evaluado el papel de la memantina en la prevención de dicho deterioro. El protocolo RTOG 06-14 (73) aleatorizó a 508 pacientes con metástasis cerebrales tratados con irradiación holocraneal (37,5 Gy a 2,5 Gy/día) a recibir memantina o placebo durante 24 semanas. La mitad de los pacientes recibieron quimioterapia previamente a la irradiación. El brazo de memantina presentó beneficio tanto en la memoria diferida a las 24 semanas ($p = 0,0149$) como en el intervalo al deterioro cognitivo (53,8% frente a 64,9%; HR 0,78; IC 95%, 0,62-0,99, $p = ,01$). En la actualidad hay dos ensayos clínicos que investigan los efectos de la memantina en la función cognitiva: uno de fase II-III en pacientes irradiados por tumores de cabeza y cuello (NCT03342443) y uno de fase III en pacientes con irradiación cerebral (NCT02360215).

Los tratamientos para el deterioro cognitivo establecido presentan resultados contradictorios. En 2015 se publicó un estudio de fase III que aleatorizó a 198 pacientes afectados de tumores cerebrales primarios y metastásicos tratados con irradiación a recibir placebo o donepezil durante 24 semanas. El brazo de donepezil presentó beneficio en algunos parámetros, como la memoria (10,9 para donepezil frente a 10,3 para placebo, $p = 0,027$), pero no hubo diferencias en otros (74). El metilfenidato y el armodafinil también se han evaluado en el tratamiento de dicho deterioro.

Cuidados de apoyo

La epitelitis puede ser una complicación de los tratamientos radioterápicos. Existe un gran número de estudios clínicos, pero muy pocos aleatorizados que nos proporcionen evidencias sólidas sobre la efectividad de la prevención y del tratamiento de la epitelitis. En 2012 se publicó un metaanálisis (75) de estudios aleatorizados que analizaron el impacto del uso de desodorantes en el tratamiento radioterápico del cáncer de mama. Los resultados no identifican asociación del uso del desodorante con la aparición de toxicidad tardía (RR 1,01; IC 95%, 0,82-1,25, $p = 0,44$).

Función sexual

En 2011 se publicó el estudio aleatorizado RTOG 0215 (76), que incluyó 61 pacientes afectados de cáncer prostático con disfunción eréctil tras tratamiento radio-

terápico y privación androgénica. Se aleatorizaron a 12 semanas de tratamiento con sildenafil o placebo seguido de 1 semana sin tratamiento y posteriormente 12 semanas de alternancia. El sildenafil fue efectivo ($p = 0,009$), con una diferencia en las probabilidades de respuesta eréctil de 0,17 (IC 95%, 0,06-0,29) en los pacientes que recibieron terapia androgénica de duración inferior a 4 meses. Pero solo el 21% de los pacientes mejoró durante el sildenafil, pero no durante la fase de placebo.

El tadalafilo se ha utilizado en la prevención de la disfunción eréctil tras tratamiento radioterápico del cáncer de próstata. En 2014 se publicó el estudio aleatorizado RTOG 0831 (77), que incluyó a 242 pacientes afectados de cáncer de próstata con función eréctil conservada. Se aleatorizó a tadalafilo diario o placebo durante 24 semanas comenzando con la irradiación externa (63%) o braquiterapia (37%). El 79% de los pacientes que recibió tadalafilo mantuvo la función eréctil entre las semanas 28 y 30, mientras que en el grupo de placebo la mantuvieron el 74% ($p = ,49$). Tampoco se observaron diferencias significativas al año de seguimiento (72% frente a 71%, $p = ,93$). Se concluyó que la administración de tadalafilo no previene la disfunción eréctil.

Recientemente se ha publicado una revisión sistemática (78) de los tratamientos utilizados en la disfunción eréctil provocada por la radioterapia y el bloque hormonal. Se identificaron 19 series (ocho aleatorizadas, tres revisiones sistemáticas y ocho series de casos). Aunque la evidencia es de baja calidad, los resultados sugieren el beneficio del uso precoz de los inhibidores de la 5 fosfodiesterasa.

CORRESPONDENCIA:

Fernando Puebla
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Clínico San Carlos
C/ Profesor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: ferpuebla@hotmail.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:109-22.
2. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, et al. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): An introduction to the scientific issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(Suppl. 3):3-9.
3. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 NCI, NIH, DHHS; May 29, 2009; NIH publication 09-7473. Available at: <https://wiki.nci.nih.gov/display/VKC/Common+Terminology+Criteria+for+Adverse+Events+FAQ> [accessed March 3,2018]
4. Dueck AC, Mendoza TR, Mitchell SA, et al. Validity and reliability of the US National Cancer Institute's patient-reported out-

- comes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE). *JAMA Oncol* 2015;1:1051-9.
5. Yock TI, Yeap BY, Ebb DH, et al. Long-term toxic effects of proton radiotherapy for pediatric medulloblastoma: a phase 2 single-arm study. *Lancet Oncol* 2016;17(3):287-98.
6. Friedman DL, Whitton J, Leisenring W, et al: subsequent neoplasms in 5-year survivors of childhood cancer: The Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1083-95.
7. Mizumoto M, Murayama S, Akimoto T, et al. Long-term follow-up after proton beam therapy for pediatric tumors: a Japanese national survey. *Cancer Sci* 2017;108(3):444-44.
8. Valle LF, Agarwal S, Bickel, et al. Hypofractionated whole breast radiotherapy in breast conservation for early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Breast Cancer Research and Treatment* 2017;162(3):409-17.
9. Hickey BE, James ML, Lehman M, et al. Fraction size in radiation therapy for breast conservation in early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;7:CD003860.
10. Yang LV, Lin H, Wang CH, et al. A systematic review of clinical outcomes and radiotherapy-associated toxicity in multicatheter accelerated partial breast irradiation. *Medicine* 2019;98:6(e14407).
11. Cheng YJ, Nie XY, Wu SH, et al. Long-term cardiovascular risk after radiotherapy in women with breast cancer. *J Am Heart Assoc* 2017;6(5).
12. Paul Wright G, Drinane JJ, Sobel HL, et al. Left-sided breast irradiation does not result in increased long-term cardiac-related mortality among women treated with breast conserving surgery. *Ann Surg Oncol* 2016;23(4):1117-22.
13. Chang-Claude J, Ambrosone CB, Lilla C, et al. Genetic polymorphisms in DNA repair and damage response genes and late normal tissue complications of radiotherapy for breast cancer. *Br J Cancer* 2009;100:1680-6.
14. Azria D, Riou O, Castan F, et al. Radiation-induced CD8 T-lymphocyte apoptosis as a predictor of breast fibrosis after radiotherapy: results of the prospective multicenter French trial. *EBio Medicine* 2015;2(12):1965-73.
15. Werner-Wasik M, Paulus R, Curran WJ, et al. Acute esophagitis and late lung toxicity in concurrent chemoradiotherapy trials in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: analysis of the Radiation Therapy Oncology Group(RTOG) database. *Clinical Lung Cancer* 2011;12(4):245-51.
16. Bradley J, Paulus R, Komaki R, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomized, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:187-99.
17. Liu J, Cheng H, Zhang CH, et al. Meta-analysis of hypofractionated radiotherapy versus conventional radiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2017;10(6):6179-88.
18. Maugen A, Le Pechoux C, Saunders MI, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: An individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012;30:2788-97.
19. Palma DA, Senan S, Oberije C, et al. Predicting esophagitis after chemoradiation therapy for non-small cell lung cancer: An individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:690-6.
20. Yu Y, Li Y, Xu C, et al. Comparison of long course and short course preoperative radiotherapy in the treatment of locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig* 2019;111(1):17-27.
21. Verrijssen AS, Opbroek T, Bellezo M, et al. A systematic review comparing radiation toxicity after various endorectal techniques. *Brachytherapy* 2019;1:71-86.
22. Pan YB, Maeda T, Wilson A, et al. Late gastrointestinal toxicity after radiotherapy for anal cancer: a systematic literature review. *Acta Oncol* 2018;57(11):1427-37.
23. Lawrie TA, Green JT, Beresford M, et al. Interventions to reduce acute and late adverse gastrointestinal effects of pelvic radiothe-

- rapy for primary pelvic cancers. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;1:CD 012529.
24. Yau V, Lindsay P, Le L, et al. Low incidence of esophageal toxicity after lung stereotactic body radiation therapy: are current esophageal dose constraints too conservative? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;101(3):574-80.
 25. Velec M, Haddad C, Craig T, et al. Predictors of liver toxicity following stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97(5):939-46.
 26. Ling D, Flickinger J, Burton S, et al. Long-term outcomes after stereotactic radiosurgery for spine metastases: Radiation dose-response for late toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;101(3):602-9.
 27. Milano M, Grimm J, Soltys S, et al. Single and multi-fraction stereotactic radiosurgery dose tolerances of the optic pathways. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;1-13 [in press].
 28. Kroeze SG, Fritz C, Hoyer M, et al. Toxicity of concurrent stereotactic radiotherapy and targeted therapies or immunotherapy: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2017;53:25-37.
 29. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10 year-outcomes after monitoring, surgery or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;375(15):1415-24.
 30. Ohri N, Dicker A, Showalter T, et al. Late toxicity rates following definitive radiotherapy for prostate cancer. *Can J Urol* 2012;19(4):6373-80.
 31. Carvalho IT, Baccaglini W, Claros OR, et al. Genitourinary and gastrointestinal toxicity among patients with localized prostate cancer treated with conventional versus moderately hypofractionated radiation therapy: systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2018;57(8):1003-10.
 32. Aluwini S, Pos F, Schimmel E, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): late toxicity results from a randomized, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2016;17(4):464-74.
 33. Weiner J, Schwartz D, Shao M, et al. Stereotactic radiotherapy of the prostate: fractionation and utilization in the United States. *Radiat Oncol J* 2017;35(2):137-43.
 34. Fonteyne V, Ost P, Vanpachtenbeke F, et al. Rectal toxicity after intensity modulated radiotherapy for prostate cancer: which rectal dose volume constraints should we use? *Radiat Oncol* 2014;113(3):398-403.
 35. Gez E, Cytron S, Yosef RB, et al. Application of an interstitial and biodegradable balloon system for prostate-rectum separation during prostate cancer radiotherapy: a prospective multi-center study. *Radiat Oncol* 2013;8(1):96.
 36. Whalley D, Hruby G, Alfieri F, et al. SpaceOAR hydrogel in dose-escalated prostate cancer radiotherapy: rectal dosimetry and late toxicity. *Clinical Oncology* 2016;28:e148-54.
 37. Thurner EM, Krenn-Pilko S, Langsenlehner U, et al. Association of genetic variants in apoptosis genes FAS and FASL with radiation-induced late toxicity after prostate cancer radiotherapy. *Strahlentherapie und Onkologie* 2014;190:304.
 38. Kerns SL, Dorling L, Fachal L, et al. Meta-analysis of genome wide association studies identifies genetic markers of late toxicity following radiotherapy for prostate cancer. *EBio Medicine* 2016(10):150-63.
 39. Cham Kee D, Gal J, Falk A, et al. Brachytherapy versus external beam radiotherapy boost for prostate cancer: Systematic review with meta-analysis of randomized trials. *Cancer Treatment Reviews* 2018;70:265-71.
 40. Bourhis J, Sire C, Graff P, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomized trial. *Lancet Oncol* 2012;13:145-53.
 41. Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, et al. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2017;18:1221-37.
 42. Du C, Ying H, Kong F, et al. Concurrent chemoradiotherapy was associated with a higher severe late toxicity rate in nasopharyngeal carcinoma patients compared with radiotherapy alone: a meta-analysis based on randomized controlled trials. *Radiation Oncology* 2015;10:70.
 43. Nutting CM, Morden JP, Beasley M, et al. Results of a multi-center randomized controlled trial of cochlear-sparing intensity-modulated radiotherapy versus conventional radiotherapy in patients with parotid cancer (COSTAR; CRUK/08/004). *Eur J Cancer* 2018;103:249-58.
 44. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12(2):127-36.
 45. Petkar I, Rooney K, Roe J, et al. DARS: a phase III randomised multicenter study of dysphagia-optimised intensity-modulated radiotherapy (Do-IMRT) versus standard intensity-modulated radiotherapy (S-IMRT) in head and neck cancer. *BMC Cancer* 2016;16:770-80.
 46. Nevens D, Duprez F, Daisne JF, et al. Reduction of the dose of radiotherapy to the elective neck in head and neck squamous cell carcinoma: a randomized clinical trial. Effect on late toxicity and tumor control. *Radiation Therapy and Oncology* 2017;122:171-7.
 47. Lee JJ, Koom WS, Lee CG, et al. Risk factors and dose-effect relationship for mandibular osteoradionecrosis in oral and oropharyngeal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:1084-91.
 48. Dixon LM, Douglas C, Shaukat SI, et al. Conventional fractionation should not be the standard of care for T2 glottic cancer. *Radiation Oncology* 2017;12:178-93.
 49. Kalman N, Zhao S, Anscher M, et al. Current status of targeted radioprotection and radiation injury mitigation and treatment agents: a critical review of the literature. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98(3):662-82.
 50. Nicolatou-Galitis O, Sari T, Bowen J, et al. Systematic review of amifostine for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* 2013;21:357-64.
 51. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, et al. American Society of Clinical oncology 2008 Clinical Practice Guideline Update: Use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol* 2008;27:127-45.
 52. Gu J, Zhu S, Li X, et al. Effect of amifostine in head and neck cancer patients treated with radiotherapy: a systematic review and meta-analysis on randomized controlled trials. *PLOS ONE* 2014;9(5):e95968.
 53. Movsas B, Scott C, Langer C, et al. Randomized trial of amifostine in locally advanced non-small cell lung cancer patients receiving chemotherapy and hyperfractionated radiation: Radiation Therapy Oncology group trial 98-01. *J Clin Oncol* 2005;23:2145-54.
 54. Sasse AD, de Oliveira Clark LG, Sasse EC, et al. Amifostine reduces side effects and improves complete response rate during radiotherapy: Results of a meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:784-91.
 55. Small WJ, Winter K, Levenback C, et al. Extended-field irradiation and intracavitary brachytherapy combined with cisplatin and amifostine for cervical cancer with positive para-aortic or high common iliac lymph nodes: Results of arm II of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0116. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:1266-75.
 56. Bairati I, Meyer F, Gelinat M, et al. Randomized trial of antioxidant vitamins to prevent acute adverse effects of radiation therapy in head and neck cancer patients. *J Clin Oncol* 2005;23:5805-13.
 57. Ferreira PR, Fleck JF, Diehl A, et al. Protective effect of alpha-tocopherol in head and neck cancer radiation-induced mucositis: A double-blind randomized trial. *Head Neck* 2004;26:313-21.
 58. Anscher MS, Chang MG, Moghanaki D, et al. A phase II study to prevent radiation-induced rectal injury with lovastatin. *Am J Clin Oncol* 2018;41:544-8.
 59. Wedlake LJ, Sillia F, Benton B, et al. Evaluating the efficacy of statins and ACE-inhibitors in reducing gastrointestinal toxicity in patients receiving radiotherapy for pelvic malignancies. *Eur J Cancer* 2012;48:2117-24.

60. Small W Jr, James JL, Moore TD, et al. Utility of the ACE inhibitor captopril in mitigating radiation-associated pulmonary toxicity in lung cancer: Results from NRG Oncology RTOG 0123. *Am J Clin Oncol* 2018;41(4):396-401.
61. Cohen EP, Bedi M, Irving AA, et al. Mitigation of late renal and pulmonary injury after hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:292-6.
62. Ulf E, Maroti M, Serup J, et al. A potent steroid cream is superior to emollients in reducing acute radiation dermatitis in breast cancer patients treated with adjuvant radiotherapy. A randomized study of betamethasone versus two moisturizing creams. *Radiother Oncol* 2013;108:287-92.
63. Bennett MH, Feldmeier J, Hampson N, et al. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;5:CD005005.
64. Martos-Fernández M, Sáez-Barba M, López-López J, et al. Pentoxifylline, tocopherol and clodronate for the treatment of mandibular osteoradionecrosis: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018;125:431-9.
65. Haddad P, Kalaghci B, Amouzegar-Hashemi F. Pentoxifylline and vitamin E combination for superficial radiation-induced fibrosis: A phase II clinical trial. *Radiother Oncol* 2005;77:324-6.
66. Jacobson G, Bhatia S, Smith BJ, et al. Randomized trial of pentoxifylline and vitamin E vs standard follow-up after breast irradiation to prevent breast fibrosis, evaluated by tissue compliance meter. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:604-8.
67. Misirlioglu CH, Demirkasimoglu T, Kucukplakci B, et al. Pentoxifylline and alpha-tocopherol in prevention of radiation-induced lung toxicity in patients with lung cancer. *Med Oncol* 2007;24:308-11.
68. Zhuang H, Shi S, Yuan Z, et al. Bevacizumab treatment for radiation brain necrosis: mechanism, efficacy and issues. *Molecular Cancer* 2019;18:21.
69. Yang WF, Liao GQ, Hakim SG, et al. Is pilocarpine effective in preventing radiation-induced xerostomia? A systematic review and meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94:503-11.
70. Riley P, Glenny AM, Hua F, et al. Pharmacological interventions for preventing dry mouth and salivary gland dysfunction following radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;7:CD012744.
71. Brown PD, Pugh S, Laack NN, et al. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro Oncol* 2013;15:1429-37.
72. Rapp SR, Case LD, Peiffer A, et al. Donepezil for irradiated brain tumor survivors: A phase III randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 2015;33:1653-9.
73. Hardefeldt PJ, Edirimanne S, Eslick GD. Deodorant use and the risk of skin toxicity in patients undergoing radiation therapy for breast cancer: A meta-analysis. *Radiother Oncol* 2012;105:378-9.
74. Watkins Bruner D, James JL, Bryan CJ, et al. Randomized double-blinded placebo-controlled crossover trial of treating erectile dysfunction with sildenafil after radiotherapy and short-term androgen deprivation therapy: Results of RTOG 0215. *J Sex Med* 2011;8:1228-38.
75. Pisansky TM, Pugh SL, Greenberg RE, et al. Tadalafil for prevention of erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer: The Radiation Therapy Oncology Group 0831 randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:1300-7.
76. Doherty W, Bridge M. A systematic review of the role of penile rehabilitation in prostate cancer patients receiving radiotherapy and androgen deprivation therapy. *J Med Imaging Radiat Sci* 2019;50:171-8.

Toxicidad genitourinaria de los tratamientos antineoplásicos

C. PANTÍN GONZÁLEZ, D. GUTIÉRREZ ABAD

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada, Madrid

RESUMEN

En las últimas décadas, con el avance de las terapias dirigidas, de la inmunoterapia y de la quimioterapia convencional se ha conseguido un incremento sustancial en la supervivencia global de los pacientes con cáncer. No obstante, la toxicidad genitourinaria de estos tratamientos sigue siendo significativa y en muchas ocasiones limita el cumplimiento de los tratamientos antineoplásicos. Además, la asociación de tratamientos de apoyo, como antibióticos aminoglucósidos, antiinflamatorios no esteroideos, contrastes, depleción vascular e hipoalbuminemia, puede aumentar el daño renal. En la actualidad, la inmunoterapia como tratamiento emergente para el cáncer puede provocar también complicaciones renales por glomerulonefritis y activación de fenómenos autoinmunes que deterioran progresivamente la función renal.

PALABRAS CLAVE: Nefrotoxicidad. Inmunoterapia. Quimioterapia. Terapias dirigidas. Microangiopatía.

INTRODUCCIÓN

El uso de los agentes citotóxicos convencionales, de las terapias dirigidas y de la inmunoterapia que se usan como parte de los tratamientos para los tumores sólidos y hematológicos pueden provocar una variedad de efectos secundarios relacionados con la toxicidad genitourinaria (Tabla I) de estos agentes.

El daño renal puede estar localizado en el glomérulo, los túbulos, el intersticio o la microvasculatura renal, con manifestaciones clínicas que van desde una elevación asintomática de creatinina sérica y trastornos electrolíticos hasta lesiones renales agudas que requieren diálisis. En algunos casos mucho menos comunes aparece microangiopatía trombótica, que es un efecto adverso

ABSTRACT

In the last decades, the overall survival of cancer patients has been improved with new targeted therapies, immunotherapy and chemotherapy. However, the genitourinary toxicity of these treatments remains important and often limits the effectiveness of the treatment. Some other supportive treatments can further increase kidney damage such as aminoglycoside antibiotics, non-steroidal anti-inflammatory drugs, contrasts, vascular depletion, hypoalbuminemia. Immunotherapy as an emerging treatment for cancer can induce renal complications as glomerulonephritis and activation of autoimmune phenomena that progressively impair renal function.

KEY WORDS: *Nephrotoxicity. Immunotherapy. Chemotherapy. Targeted therapies. Microangiopathy.*

severo inducido por agentes de quimioterapia, inhibidores tirosina quinasa y anticuerpos monoclonales.

NEFROTOXICIDAD DE LOS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

ASPECTOS GENERALES DE LA TOXICIDAD RENAL EN LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS

Hay distintos factores de riesgo de toxicidad renal relacionados con la localización del tumor primario y con las comorbilidades del paciente, lo que aumenta la probabilidad de daño renal y obliga al reajuste de la dosis o a la suspensión de los tratamientos antineoplásicos. La depleción de volumen intravascular es uno de ellos,

TABLA I
TOXICIDAD GENITOURINARIA DE LA INMUNOTERAPIA

<i>Agentes</i>	<i>Anti CTLA-4 (ipilimumab)</i>	<i>Inhibidores de PD-1 (nivolumab y pembrolizumab)</i>
Mecanismo de acción	Anticuerpo que bloquea específicamente la señal inhibitoria del CTLA-4, lo que conduce a la activación y proliferación de los linfocitos T	Anticuerpos monoclonales de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4), que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2
Indicación de tratamiento	Melanoma adyuvante y metastásico, cáncer de pulmón, cáncer renal, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer pancreático, tumores uroteliales	Melanoma metastásico o adyuvante, cáncer pulmonar, cáncer de cabeza y cuello, carcinomas uroteliales, cáncer colorrectal, tumor pancreático, neoplasias hematológicas
Alteraciones renales	Podocitopatía (nefropatía membranosa y por cambios mínimos). Microangiopatía trombótica. Trastornos hidroelectrolíticos	No podocitopatía. Nefritis intersticial aguda, trastornos hidroelectrolíticos
Tiempo medio de aparición	Entre las 6-12 semanas. Con toxicidades tardías superiores a 26 semanas	Entre los 3 y 12 meses de iniciar la inmunoterapia

ya sea por pérdidas externas, ascitis o edemas. El uso concomitante de agentes nefrotóxicos, como antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos como los aminoglucósidos e inhibidores de la bomba de protones y contrastes yodados, son solo algunos de los agentes que pueden ocasionar daño a nivel renal. La anemia, la uropatía obstructiva, la hipercalcemia tumoral, la emesis, el uso de diuréticos, las infecciones, la hipoalbuminemia, la insuficiencia cardíaca y la edad avanzada son otros factores de riesgo añadidos.

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

El cisplatino es uno de los fármacos antineoplásicos más nefrotóxicos. Este agente puede causar insuficiencia renal aguda, ya que más del 50% del fármaco se excreta en la orina en las primeras 24 horas y su concentración alcanzada en la corteza renal es varias veces mayor que en el plasma y otros órganos (1,2). El cisplatino daña principalmente el segmento S3 del túbulo proximal, lo que causa una disminución en la tasa de filtrado glomerular (3). Algunos de los mecanismos descritos mediante los que este agente induce daño en las células del tubo renal son los siguientes: disfunción de los transportadores de glucosa, aminoácidos, magnesio y agua, inducción de hiperlipidemia y acumulación de triglicéridos y ácidos grasos no esterificados en el tejido renal (4-6). En la prevención de la nefrotoxicidad por cisplatino son muy importantes una serie de medidas, como la expansión de volumen (1000 ml de solución salina isotónica + 20 mEq de cloruro de potasio y 2 g de sulfato de magnesio administrados por vía intravenosa de dos a tres horas antes de la administración del fármaco y un mínimo de 500 ml de solución salina durante las dos horas siguientes).

En los pacientes tratados con cisplatino a dosis altas (100 mg/m² o más) o con hipertensión puede valorarse la adicción de manitol para inducir diuresis (7). Si la concentración sérica de creatinina se eleva por encima del 50% del valor basal, debe considerarse la suspensión del fármaco o su sustitución por otros esquemas de tratamiento menos nefrotóxicos.

Otras sales de platino, como carboplatino y oxaliplatino, causan menos toxicidad renal; la explicación se encuentra en la mejora en la estabilidad del carboplatino en los restos de carboxilato y ciclobutano en la posición cis en lugar de cloruro (8). En el caso del oxaliplatino la insuficiencia renal aguda es menos frecuente. Las dosis de oxaliplatino hasta 130 mg/m² cada tres semanas han sido bien toleradas en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (CrCl > 20 ml/min), y la reducción de la dosis no parece ser necesaria en estos pacientes (9).

Las nuevas terapias dirigidas contra dianas moleculares específicas se han asociado a complicaciones renales significativas, que van desde trastornos hidroelectrolíticos hasta insuficiencia renal aguda que requiere diálisis. El crizotinib es un inhibidor de quinasa aprobado para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico positivo para el gen de fusión del linfoma anaplásico avanzado (ALK). Dicho fármaco produce descensos en la tasa de filtración glomerular, sobre todo en las primeras semanas de su tratamiento, que revierten rápidamente tras su suspensión. Se recomienda vigilancia estrecha en el uso concomitante de crizotinib y otros agentes nefrotóxicos. Al inicio se recomienda dosis de crizotinib de 250 mg/día en lugar de inicio de pautas de posología cada 12 horas en pacientes con aclaramientos de creatinina por debajo del 30 ml/min (10). En los pacientes tratados con otros agentes inhibidores de ALK, como alectinib, la creatinina se ha visto incrementada entre 11-28%.

Imatinib es un inhibidor de tirosina quinasa de primera generación que se dirige a BCR-ABL1 y c-KIT. Su uso está aprobado para el tumor del estroma gastrointestinal (GIST). La insuficiencia renal aguda con este fármaco se debe al síndrome de lisis tumoral, rabdomiolisis e hipofosfatemia secundaria a inhibición de la reabsorción tubular renal del fósforo. A dosis más altas del fármaco de las recomendadas, se ha visto una mayor tasa de fracaso renal agudo (11).

Vemurafenib y dabrafenib son potentes inhibidores del dominio quinasa en el gen BRAF mutado. Ambos están aprobados para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado cuyos tumores contienen una mutación BRAF V600E. Se ha informado una disminución en el aclaramiento de creatinina en pacientes tratados con vemurafenib, que generalmente ocurre en los primeros dos meses de tratamiento, cuya causa parece ser la inhibición de la secreción de creatinina tubular. La lesión renal aguda y un caso de síndrome de Fanconi también se han notificado con vemurafenib. El mecanismo preciso de la lesión renal no está claro, pero las biopsias de riñón muestran evidencia de daño tubular agudo y fibrosis intersticial. El daño renal agudo también puede ocurrir con dabrafenib, aunque la incidencia parece ser menor que con vemurafenib (12).

Trametinib y cobimetinib son inhibidores de quinasas extracelulares activadas por mitógeno 1 y 2 (MEK1/MEK2) utilizados para tratamiento de melanoma avanzado. No se han publicado informes de nefrotoxicidad asociada con la monoterapia con trametinib, aunque se ha descrito insuficiencia renal, hiponatremia y casos raros de glomerulonefritis en pacientes tratados con la combinación de BRAF e inhibidores de MEK (12).

Los inhibidores de la vía del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) incluyen, entre otros, inhibidores de tirosina quinasa (afatinib, erlotinib y gefitinib) y anticuerpos monoclonales dirigidos al EGFR (cetuximab y panitumumab). Los anticuerpos monoclonales dirigidos al EGFR (cetuximab y panitumumab) pueden producir hipomagnesemia. El mecanismo se ha atribuido a la inhibición de la señalización de EGFR en el túbulo contorneado distal, que, en condiciones fisiológicas normales, juega un papel importante en la regulación del transporte transepitelial de magnesio. El EGFR, que se expresa principalmente en los túbulos distales y colectores, participa en el mantenimiento de la integridad tubular, y la activación del EGFR conduce al crecimiento y a la generación de células epiteliales tubulares después de una lesión tubular aguda. En pacientes con factores de riesgo para sufrir lesiones renales, el tratamiento con agentes anti-EGFR podría acelerar el daño renal agudo, lo que desemboca en glomerulonefritis difusa y síndrome nefrótico (13). Se han notificado trastornos electrolíticos (hipomagnesemia, hipopotasemia e hipofosfatemia) con afatinib, erlotinib y gefitinib, aunque la incidencia general parece ser menor que con los anticuerpos mono-

clonales EGFR. Además, existen informes de casos de síndrome nefrótico con hallazgos de biopsia renal compatibles con enfermedad de cambios mínimos y nefropatía membranosa en pacientes tratados con gefitinib (14).

Bevacizumab, ramucirumab y aflibercept bloquean la vía del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). La proteinuria es un efecto de clase de todos los inhibidores de VEGF. Los hallazgos histológicos que se han reportado en pacientes tratados con bevacizumab son microangiografía trombótica y glomerulonefritis crioglobulinémica. En pacientes en tratamiento con anti-VEGF se recomienda la monitorización estrecha de función renal y proteinuria. La suspensión temporal del fármaco se lleva a cabo cuando esta exceda de 2 g en orina de 24 horas y la suspensión definitiva, cuando se alcance el rango de síndrome nefrótico (15).

MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA

El término *microangiopatía trombótica* (MAT) se refiere a una lesión estructural de la pared vascular (principalmente arteriolas y capilares) con engrosamiento, trombosis plaquetaria intraluminal y obstrucción parcial o completa de la luz vascular. La presencia de trombocitopenia y anemia hemolítica son características constantes de MAT y reflejan el consumo de plaquetas y hematíes en la microvasculatura. El diagnóstico diferencial de la microangiopatía trombótica en los pacientes oncológicos incluye el síndrome hemolítico-urémico atípico (SHUa) secundario a la neoplasia o a la toxicidad de los tratamientos antineoplásicos. Esta toxicidad MAT es una toxicidad dependiente de dosis. Puede aparecer por una dosis acumulativa durante semanas o meses de tratamiento o puede ocurrir de forma aguda por una dosis individual inusualmente alta. Cuando se produce toxicidad a partir de una dosis acumulativa, el curso clínico se caracteriza por el desarrollo gradual de la insuficiencia renal (16).

Uno de los fármacos que con más frecuencia se ha asociado a la MAT es la gemcitabina. El interés del SHUa asociado a gemcitabina radica en su atípica presentación, con rasgos característicos como los edemas y la hipertensión de difícil control. Sin embargo, la incidencia de este síndrome asociado a la gemcitabina es raro (0,008%-2,2%), pero con una alta tasa de mortalidad (17-19). Las experiencias publicadas no apoyan el uso rutinario de la plasmaféresis en esta entidad. El tratamiento se basa en la retirada precoz del fármaco y medidas de apoyo, incluyendo diálisis si es necesario (20-22).

En algunas revisiones, se comunica el posible efecto sumatorio del oxaliplatino o del cisplatino a la gemcitabina en la etiología de la MAT por anticuerpos antiplaquetarios dependientes de oxaliplatino que ocasionan daño directo en la microvasculatura renal (23). Esta toxicidad ha de sospecharse cuando concurren a la vez anemia hemolítica y trombocitopenia.

El uso de bevacizumab se asocia al desarrollo de MAT y de hipertensión arterial en el 3%-36% de los casos, y en el 21%-64% de los pacientes puede cursar con proteinuria en cuantía importante (24,25). En ocasiones, se presenta deterioro renal progresivo o incluso fracaso renal agudo. La incidencia exacta es variable, pero se relaciona con las dosis más altas empleadas y es más frecuente en carcinomas renales. El momento de su aparición es también variable, y puede surgir tras 2-4 dosis o tras años de tratamiento con bevacizumab (26). El patrón histológico renal más frecuentemente observado en pacientes tratados con este antiangiogénico incluye lesiones similares a la MAT, mesangiólisis, trombosis intracapilar glomerular, depósitos subendoteliales y microaneurismas capilares (27). Clínicamente no suelen presentar datos de hemólisis periférica ni trombopenia, por lo que el cuadro de MAT parece limitarse al riñón y el tratamiento en estos casos sería suficiente con la retirada del antiangiogénico con mejoría progresiva de la insuficiencia renal y de la proteinuria (28). En los casos en los que aparece hemólisis periférica y trombopenia se ha llegado a precisar plasmaféresis y se ha observado un cese muy rápido de la hemólisis y una mejoría de la proteinuria (29).

El inhibidor de tirosina quinasa, sunitinib, también puede producir MAT y, al igual que el resto de agentes antineoplásicos, puede ocasionar desde clínica silente con insuficiencia renal aislada hasta un síndrome similar al síndrome hemolítico-urémico con púrpura trombocitopénica trombótica (HUS-TTP) en el otro extremo del espectro. Dado que estos pacientes pueden presentar una afectación renal aislada sin anomalías hematológicas, a menudo se requiere una biopsia renal para establecer el diagnóstico (30). No se conocen completamente los factores que predisponen a los pacientes con sunitinib a desarrollar esta complicación. Se ha especulado que la reserva renal deficiente puede ser uno de los factores predisponentes para la toxicidad renal inducida por sunitinib (31). En cuanto al tratamiento, se recomienda suspender el fármaco, control estricto de la presión arterial y plasmaféresis o diálisis en caso de deterioro rápido y grave de la función renal.

Otros agentes descritos en la etiología de MAT son adalimumab (anticuerpo monoclonal antifactor de necrosis tumoral) e inhibidores de la calcineurina (tacrolimus y ciclosporina A) (32). En los pacientes sometidos a trasplante de células hematopoyéticas, se ha descrito también MAT, ya que son pacientes que han recibido múltiples terapias (quimioterapia citotóxica y/o la terapia inmunosupresora).

NECROSIS TUBULAR AGUDA

La necrosis tubular aguda (NTA) es la lesión renal caracterizada por el daño agudo de las células tubulares

y la alteración de su función. Las causas más comunes son la hipotensión o la sepsis, que causan hipoperfusión renal y los fármacos nefrotóxicos. Cisplatino, bevacizumab y pemetrexed son los que lo producen con mayor frecuencia. Casi el 20% de los pacientes que reciben dosis altas de cisplatino desarrollan insuficiencia renal aguda (IRA) (33). Un tercio de los casos de IRA puede ocurrir a los pocos días de la administración, a pesar de las medidas preventivas apropiadas.

Pemetrexed inhibe varias enzimas involucradas en la síntesis de purinas y pirimidina y, por tanto, de ADN. Al igual que con el cisplatino, el pemetrexed causa toxicidad tubular mediante la apoptosis de células tubulares y el bloqueo de la síntesis de ácido fólico (34). Sin embargo, el mecanismo nefrotóxico de la gemcitabina y el bevacizumab es mediante daño vascular.

Con el antiangiogénico bevacizumab, se han descritos cambios glomerulares que condicionan proteinuria y alguna microangiopatía; sin embargo, la lesión a nivel de los túbulos renales es mucho más infrecuente (35). Pese a ello, se han descrito casos clínicos con bevacizumab o sorafenib con daño tubular agudo por necrosis focal con o sin MAT (36).

La NTA por pemetrexed ocurre generalmente en las primeras dos semanas de su administración y mejora con la suspensión del fármaco. No obstante, en un estudio reciente hasta el 50% de los pacientes con tratamiento de mantenimiento con pemetrexed y bevacizumab tienen que suspenderlo debido a IRA (37). En los pacientes con poliquimioterapia, se sugiere que la insuficiencia renal aguda secundaria a bevacizumab es por mecanismo microangiopático. La NTA de las sales de platino y el pemetrexed pueden ocasionar cualquiera de las anteriores lesiones renales estructurales (38).

Al igual que con la utilización de otras drogas nefrotóxicas, la deshidratación y la utilización de otros fármacos potencialmente tóxicos para el riñón aumentan el riesgo de complicaciones graves. Con frecuencia en los pacientes oncológicos se asocian antibióticos como vancomicina, piperacilina-tazobactam y aminoglucósidos, que también producen la NTA.

GLOMERULONEFRITIS

La glomerulonefritis (GN) que con mayor porcentaje se ha asociado al cáncer es la membranosa. La relación entre glomerulonefritis membranosa (GNM) y neoplasia no es casual; se trata de un fenómeno paraneoplásico clásico. Un 25% son secundarias a un proceso tumoral; entre los más habituales destaca los cánceres de próstata y de pulmón y los tumores digestivos (39). La forma más habitual de debut es la proteinuria en rango nefrótico con o sin insuficiencia renal aguda, edemas y/o microhematuria. Entre los anticuerpos que más se han asociado a GN destaca el bevacizumab. El patrón histológico

más observado con el antiangiogénico recuerda a una MAT: mesangiolisis, trombosis intracapilar, depósitos subendoteliales y microaneurismas capilares (40). Se han descrito también otros patrones histológicos que sugieren una patogenia inmune, como patrones proliferativos focales, glomerulonefritis membranoproliferativa, glomerulonefritis crioglobulinémicas, nefropatía con depósitos de IgA o glomerulonefritis proliferativa extracapilar (41,42).

Los inhibidores de BRAF y MEK para el tratamiento del melanoma son un gran avance para los pacientes con mutación V600 BRAF. Los inhibidores de BRAF pueden provocar nefritis intersticial y necrosis tubular aguda (43). Se han reportado casos de IRA con biopsias renales que mostraban proliferación extracapilar con reacción granulomatosa en los que la función renal se corregía tras la suspensión del fármaco. Se ha postulado que la inhibición de la vía MAP quinasa (donde actúan estos inhibidores) puede estimular fenómenos autoinmunes que podrían explicar estos daños glomerulares (proliferación extracapilar con reacción granulomatosa, necrosis fibrinoide, infiltrados perivasculares, infiltrado epitelioide por macrófagos y depósitos endomembranosos de C1 y C3) (44,45).

En relación con la GN por cambios mínimos, se ha descrito mayor incidencia en los linfomas Hodgkin, que suelen tener pobre respuesta al tratamiento con glucocorticoides y ciclosporina (46).

Los bifosfonatos que tan frecuentemente son utilizados en hipercalcemia tumoral y metástasis óseas pueden producir glomerulosclerosis focal y segmentaria. El pamidronato intravenoso es el que con más frecuencia puede dañar el riñón con IRA por síndrome nefrótico. El tratamiento consiste en la suspensión del bifosfonato, lo que suele mejorar la función renal, aunque a veces hay insuficiencia renal crónica por el tratamiento (47).

TRASTORNOS HIDROELECTROLÍTICOS

La regulación del medio intracelular y extracelular y, por consiguiente, los desequilibrios iónicos, son algo relativamente frecuente en los pacientes con neoplasias, bien por la propia enfermedad, por los agentes antineoplásicos o por su toxicidad.

HIPONATREMIA

La hiponatremia es el más frecuente. Aproximadamente el 14% de los casos de hiponatremia observados en pacientes hospitalizados están asociados con una enfermedad maligna subyacente (48). En estos casos esta hiponatremia puede producirse por hipovolemia debido a pérdidas gastrointestinales (emesis, diarrea tóxica o infecciosa o intolerancia oral) o por disminución

de volumen circulante (tercer espacio, cirrosis o insuficiencia cardíaca). Uno de los estímulos más fuertes que inducen la liberación de vasopresina son las náuseas, por lo que un adecuado refuerzo antiemético puede ayudarnos a prevenir esta alteración iónica.

Otra etiología frecuente de hiponatremia es el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética o vasopresina (SIADH). Entre los tumores que con más frecuencia lo producen se encuentran el carcinoma microcítico pulmonar, los tumores de cabeza y cuello, cáncer de próstata y vejiga y linfomas.

Los agentes quimioterápicos más asociados a este síndrome son ciclofosfamida, vincristina, vinblastina, vinorelbina y cisplatino. En el caso de la ciclofosfamida, la hiponatremia se ha descrito principalmente con dosis en el rango de 30 a 50 mg/kg. Con estas dosis, se requiere gran cantidad de hidratación para evitar la cistitis hemorrágica, lo que puede empeorar aún más la hiponatremia (49). Se ha descrito SIADH también con otros fármacos utilizados en pacientes oncológicos, como inhibidores de la bomba de protones, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y antibióticos como el trimetoprima-sulfametoxazol.

En la hiponatremia por SIADH, actualmente está aprobado el uso de los vaptantes, y para los pacientes con SIADH crónico, la restricción hídrica constituye el pilar de tratamiento fundamental junto con la furosemida y una dieta rica en sal.

HIPERCALCEMIA

La hipercalcemia, definida como calcio total sérico mayor de 10,5 mg/dl, constituye la complicación hidroelectrolítica más frecuente en oncología. Se estima que un 20-30% de los pacientes con cáncer la presentarán en algún momento de la enfermedad. Los tumores que con más frecuencia se asocian a hipercalcemia son cáncer de pulmón, mama y mieloma múltiple. Las metástasis osteolíticas con liberación local de citocinas, la secreción tumoral de hormona paratiroidea y la producción tumoral de calcitriol son los mecanismos más relacionados. El tratamiento consiste en aumentar la excreción renal de calcio mediante la hidratación intravenosa y posterior tratamiento diurético, seguido de bifosfonato o denosumab para disminuir la liberación ósea de calcio (50).

SÍNDROME DE LISIS TUMORAL

El síndrome de lisis tumoral es una complicación metabólica producida por la administración de quimioterapia en pacientes con neoplasias con alta carga tumoral, alto índice proliferativo y muy quimiosensibles. Las alteraciones metabólicas presentes en el síndrome de lisis tumoral son consecuencia de la liberación de forma aguda

de los productos intracelulares a la circulación (ácido úrico, potasio y fosfatos). Altos niveles de ácido úrico y fosfato aumentan la gravedad del fracaso renal agudo porque el ácido úrico precipita fácilmente en presencia de cristales de fosfato de calcio, y el fosfato de calcio precipita fácilmente en presencia de cristales de ácido úrico. Todo esto puede llevar a requerir diálisis si tras la profilaxis y el tratamiento adecuado persiste fosfatemia > 10 mg/dl, potasio > 7 mEq/l, creatinina sérica > 10 mg/dl o hiperuricemia > 10 mg/dl (51).

TOXICIDAD RENAL POR INMUNOTERAPIA

La inmunoterapia (*immunecheckpoint inhibitors*) se ha convertido en el tratamiento estándar de un gran número de tumores, aumentando la expectativa de vida de los pacientes. Por ello, es una prioridad entender bien su mecanismo de acción, sus efectos adversos y la manera de evaluar su eficacia. Los efectos secundarios aparecen cuando se activa el sistema inmune y pierde la capacidad de diferenciar lo ajeno de lo propio, actuando contra diferentes órganos del propio organismo. La mayoría de los efectos adversos son leves y pueden tratarse suspendiendo temporalmente el tratamiento de inmunoterapia y/o habitualmente mediante inmunosupresión transitoria con corticosteroides. Los efectos de alto grado (de grados 3-4) a menudo requieren hospitalización y tratamiento multidisciplinar especializado.

La incidencia de toxicidad renal en pacientes tratados con un agente de inmunoterapia en monoterapia es del 1-2%, y aumenta al 5 % con las combinaciones. Los eventos de grado 3 o 4 son menores al 1% y al 2%, respectivamente (52). Tiene una mediana de aparición de 90 días tras el inicio del tratamiento. Suele aparecer un incremento de los niveles de creatinina, por lo que se aconseja analizar la función renal de forma rutinaria antes de cada administración. Microscópicamente se caracteriza por una nefritis tubulointerstitial aguda y glomerulonefritis ± microangiopatía trombótica (53). La nefritis interstitial aguda inducida por inmunoterapia se relaciona con infiltrados inflamatorios severos con o sin granuloma, asumiendo que el mecanismo de daño renal tiene que ver con la liberación masiva de células proinflamatorias a nivel renal. El tratamiento es con corticoides y debe plantearse la suspensión definitiva del fármaco de inmunoterapia.

Con ipilimumab, se han descrito casos de nefritis interstitial aguda (NIA) entre las 2 y las 12 semanas. Otra toxicidad descrita con este anticuerpo monoclonal IgG1 anti-CTLA-4 es el síndrome nefrótico, a partir del cual se han documentado casos de GN membranosa o cambios mínimos (54). El SIADH con ipilimumab se produce por un panhipopituitarismo tóxico de este fármaco, que llega a tener una incidencia del 17% en los ensayos clínicos (55).

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal que se une a PD-1 y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2. Es uno de los inmunoterápicos más asociados a nefrotoxicidad, con una tasa de incidencias que puede llegar a ser del 3% (56). Estas toxicidades incluyen desde elevación asintomática de la creatinina hasta NIA en el periodo de 6 a 12 meses de uso del fármaco. En más del 75% de los casos se consigue normalización de la función renal tras el inicio de la corticoterapia en un tiempo promedio de 6 semanas (57,58).

La combinación de *immunecheckpoint inhibitors* parece reportar más toxicidad que la monoterapia con cada uno de ellos. En un estudio de fase III CheckMate 067 que se realizó para evaluar la seguridad y la eficacia de nivolumab solo o en combinación con ipilimumab e ipilimumab en monoterapia en pacientes con melanoma no tratados previamente, en estadio irsecable o metastásico, la toxicidad renal para el brazo de la combinación fue un 5% superior al brazo control (59). En otras revisiones, la combinación de diferentes agentes inmunoterápicos se ha asociado con GN membranosas y nefritis interstitial aguda (60).

Con pembrolizumab, los casos de toxicidad renal son menos frecuentes. Se han llegado a describir incrementos de creatinina de hasta tres veces el límite de la normalidad entre 1 y 12 meses de duración del fármaco (61).

CORRESPONDENCIA:

David Gutiérrez Abad
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario de Fuenlabrada
Camino del Molino, 2
28942 Fuenlabrada, Madrid
e-mail: dgutierrez@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Litterst CL, Torres IJ, Guarino AM, et al. Plasma levels and organ distribution of platinum in the rat, dog, and dog fish following intravenous administration of cis-DDP (II). *J Clin Hematol Oncol* 1977;7:169.
2. Safirstein R, Miller P, Guttenplan JB. Uptake and metabolism of cisplatin by rat kidney. *Kidney Int* 1984;25:753.
3. Dobyant DC, Levi J, Jacobs C, et al. Mechanism of cis-platinum nephrotoxicity: II. Morphologic observations. *J Pharmacol Exp Ther* 1980;213:551.
4. Xu EY, Perlina A, Vu H, et al. Integrated pathway analysis of rat urine metabolic profiles and kidney transcriptomic profiles to elucidate the systems toxicology of model nephrotoxicants. *Chem Res Toxicol* 2008;21:1548.
5. Portilla D, Li S, Nagothu KK, et al. Metabolomic study of cisplatin-induced nephrotoxicity. *Kidney Int* 2006; 69:2194.
6. Abdel-Gayoum AA, El-Jenjan KB, Ghwarsha KA. Hyperlipidaemia in cisplatin-induced nephrotic rats. *Hum Exp Toxicol* 1999;18:454.
7. Crona DJ, Faso A, Nishijima TF, et al. A Systematic Review of Strategies to Prevent Cisplatin-Induced Nephrotoxicity. *Oncologist* 2017;22:609.

8. McDonald BR, Kirmani S, Vásquez M, et al. Acute renal failure associated with the use of intraperitoneal carboplatin: a report of two cases and review of the literature. *Am J Med* 1991;90:386.
9. Takimoto CH, Remick SC, Sharma S, et al. Dose-escalating and pharmacological study of oxaliplatin in adult cancer patients with impaired renal function: a National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group Study. *J Clin Oncol* 2003;21:2664.
10. Brosnan EM, Weickhardt AJ, Lu X, et al. Drug-induced reduction in estimated glomerular filtration rate in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer treated with the ALK inhibitor crizotinib. *Cancer* 2014;120:664.
11. Yilmaz M, Lahoti A, O'Brien S, et al. Estimated glomerular filtration rate changes in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *Cancer* 2015;121:3894.
12. Perico L, Mandalà M, Schieppati A, et al. BRAF Signaling Pathway Inhibition, Podocyte Injury, and Nephrotic Syndrome. *Am J Kidney Dis* 2017;70:145.
13. Ito C, Fujii H, Ogura M, et al. Cetuximab-induced nephrotic syndrome in a case of metastatic rectal cancer. *J Oncol Pharm Pract* 2013;19:265.
14. Kaneko T, Shimizu A, Aoki M, et al. A case of gefitinib-associated membranous nephropathy in treatment for pulmonary adenocarcinoma. *CEN Case Rep* 2015;4:31.
15. Inauen R, Cathomas R, Boehm T, et al. Feasibility of using cetuximab and bevacizumab in a patient with colorectal cancer and terminal renal failure. *Oncology* 2007;72:209.
16. Saleem R, Reese JA, George JN. Drug-induced thrombotic microangiopathy: An updated systematic review, 2014-2018. *Am J Hematol* 2018;93:E241.
17. Gourley BL, Mesa H, Gupta P. Rapid and complete resolution of chemotherapy-induced thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome (TTP/HUS) with rituximab. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010;65:1001-4.
18. Glezerman I, Kris MG, Miller V, et al. Gemcitabine nephrotoxicity and hemolytic uremic syndrome: report of 29 cases from a single institution. *Clin Nephrol* 2009;71:130-9.
19. Izzedine H, Isnard-Bagnis C, Launay-Vacher V, et al. Gemcitabine-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:3038-43.
20. Izzedine H, Isnard-Bagnis C, Launay-Vacher V. Gemcitabine-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(11):3038-45.
21. De Smet D, Jochmans K, Neyns B. Development of thrombotic thrombocytopenic purpura after a single dose of gemcitabine. *Ann Hematol* 2008;87:495-6.
22. Gore EM, Jones BS, Marques MB. Is therapeutic plasma exchange indicated for patients with gemcitabine-induced hemolytic uremic syndrome? *J Clin Apheresis* 2009;24:209-14.
23. Crouzet L, Edeline J, Le Du F, et al. Haemolytic uremic syndrome and gemcitabine: jaundice is not always progression in cholangiocarcinoma. *Acta Oncol* 2012;51:687.
24. Zhu X, Wu S, Dahut WL, et al. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2007;49:186-93.
25. Wu S, Kim C, Baer L, et al. Bevacizumab increases risk for severe proteinuria in cancer patients. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1381-9.
26. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2008;358:1129-36.
27. Usui J, Glezerman IG, Salvatore SP, et al. Clinicopathological spectrum of kidney diseases in cancer patients treated with vascular endothelial growth factor inhibitors: a report of 5 cases and review of literature. *Hum Pathol* 2014;45:1918-27.
28. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2008;358:1129-36.
29. Borrego Utiel FJ, Solórzano Mariscal R, García Verdejo FJ, et al. Afectación glomerular con patrón membranoproliferativo asociado a inmunocomplejos y microangiopatía trombótica tras tratamiento con bevacizumab: significado patogénico de los depósitos inmunes e implicaciones para el diagnóstico diferencial. *NefroPlus* 2017;9(2):1-115.
30. Noronha V, Punatar S, Joshi A, et al. Sunitinib-induced thrombotic microangiopathy. *J Cancer Res Ther* 2016;12(1):6-11. DOI: 10.4103/0973-1482.172575
31. Izzedine H, Massard C, Spano JP, et al. VEGF signalling inhibition-induced proteinuria: Mechanisms, significance and management. *Eur J Cancer* 2010;46:439-48.
32. Remuzzi G, Bertani T. Renal vascular and thrombotic effects of cyclosporine. *Am J Kidney Dis* 1989;13:261.
33. Oh GS, Kim HJ, Shen A, et al. Cisplatin-induced kidney dysfunction and perspectives on improving treatment strategies. *Electrolyte Blood Press* 2014;12(2):55-65.
34. Vootukuru V, Liew YP, Nally JV Jr. Pemetrexed-induced acute renal failure, nephrogenic diabetes insipidus, and renal tubular acidosis in a patient with non-small cell lung cancer. *Med Oncol* 2006;3:419-22.
35. Abbas A, Mirza MM, Ganti AK, et al. Renal toxicities of targeted therapies. *Targ Oncol* 2015;10(4):487-99. DOI: 10.1007/s11523-015-0368-7
36. Usui, et al. Clinicopathological spectrum of kidney diseases in cancer patients treated with vascular endothelial growth factors inhibitors: a report of 5 cases and review of literature. *Hum Pathol* 2014;45(9):1918-27.
37. Sassié M, Dugué AE, Clarisse B, et al. Renal insufficiency is the leading cause of double maintenance (bevacizumab and pemetrexed) discontinuation for toxicity to advanced non-small cell lung cancer in real world setting. *Lung Cancer* 2015;89(2):161-6.
38. Karasawa T, Steyer PS. An integrated view of cisplatin-induced nephrotoxicity and ototoxicity. *Toxicol Lett* 2015;237(3):219-27.
39. Lefaucheur C, Stengel B, Nochy D, et al. Membranous nephropathy and cancer: Epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association. *Kidney Int* 2006;70:1510-7.
40. Usui J, Glezerman IG, Salvatore SP, et al. Clinicopathological spectrum of kidney diseases in cancer patients treated with vascular endothelial growth factor inhibitors: a report of 5 cases and review of literature. *Hum Pathol* 2014;45:1918-27.
41. Yahata M, Nakaya I, Sakuma T, et al. Immunoglobulin A nephropathy with massive paramesangial deposits caused by anti-vascular endothelial deposits caused by anti-vascular endothelial growth factor therapy for metastatic rectal cancer: a case report and review of the literature. *BMC Res Notes* 2013;6:450.
42. Vell Roman A, Sampron Rodríguez M, Pazos Airas B, et al. Nefropatía tras la administración de inhibidores de la angiogénesis. *Nefrología* 2011;31:221-2.
43. Maanaoui M, Saint-Jacques C, Gnemmi V, et al. Glomerulonephritis and granulomatous vasculitis in kidney as a complication of the use of BRAF and MEK inhibitors in the treatment of metastatic melanoma: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(25):e7196.
44. Jhaveri KD, Sakhiya V, Fishbane S. Nephrotoxicity of the BRAF inhibitors vemurafenib and dabrafenib. *JAMA Oncol* 2015;1:1133-4.
45. Launay-Vacher V, Zimmer-Rapuch S, Poulalhon N. Acute renal failure associated with the new BRAF inhibitor vemurafenib: a case series of 8 patients. *Cancer* 2014;120:2158-63.
46. Teuma C, Perier-Muzet M, Pelletier S. New insights into renal toxicity of the B-RAF inhibitor, vemurafenib, in patients with metastatic melanoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016;78:419-26.
47. Audard V, Larousserie F, Grimbert P, et al. Minimal change nephrotic syndrome and classical Hodgkin's lymphoma: report of 21 cases and review of the literature. *Kidney Int* 2006;69:2251.
48. Markowitz GS, Bomback AS, Perazella MA. Drug-induced glomerular disease: direct cellular injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:1291.
49. Gill G, Huda B, Boyd A, et al. Characteristics and mortality of severe hyponatraemia-a hospital-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:246.

50. Salido M, Macarrón P, Hernández-García C, et al. Water intoxication induced by low-dose cyclophosphamide in two patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003;12:636.
51. Rosner MH, Dalkin AC. Onco-nephrology: the pathophysiology and treatment of malignancy-associated hypercalcemia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1722.
52. Howard SC, Trifilio S, Gregory TK, et al. Tumor lysis syndrome in the era of novel and targeted agents in patients with hematologic malignancies: a systematic review. *Ann Hematol* 2016;95:563.
53. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol* 2017;18:e143-52.
54. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(4):i119-43.
55. Hirsch J, Wanchoo R, Devoe C, et al. Incidence of AKI in immune checkpoint inhibitors, single center study. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:763.
56. Chodakiewitz Y, Brown S, Boxerman JL, et al. Ipilimumab treatment associated pituitary hypophysitis: clinical presentation and imaging diagnosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2014;125:125-30.
57. Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, et al. Overall survival and long-term safety of nivolumab (anti-programmed death 1 antibody, BMS-936558,ONO-4538) in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:2004-12.
58. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:123-35.
59. EMA. European Public Assessment Report Opdivo (EMA/CHMP/76688/2015).
60. Larkin J, Hodi FS, Wolchok JD. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373:23-34.
61. Murakami N, Borges T, Yamashita M, et al. Severe acute interstitial nephritis after combination immune-checkpoint inhibitor therapy for metastatic melanoma. *Clin Kidney J* 2016;9:411-7.
62. Izzedine H, Mathian A, Champiat S, et al. Renal toxicities associated with pembrolizumab. *Clin Kidney J* 2019;12(1):81-8.

Toxicidad neurológica de los tratamientos antineoplásicos farmacológicos

J. M. SEPÚLVEDA SÁNCHEZ

Unidad Multidisciplinar de Neurooncología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

RESUMEN

La neurotoxicidad es una complicación frecuente y potencialmente grave de múltiples fármacos quimioterápicos. Estos agentes pueden afectar al sistema nervioso a cualquier nivel, aunque la polineuropatía es la complicación más frecuente. La polineuropatía inducida por quimioterapia (NIQ) es una toxicidad limitante de dosis de múltiples agentes antineoplásicos como platinos, taxanos, alcaloides de la vinca, bortezomib y talidomida. Aunque se han probado muchos fármacos para el tratamiento y prevención de la NIQ, no existe aún una terapia generalmente aceptada.

La encefalopatía puede ser provocada por distintos fármacos como cisplatino, citarabina, 5-Fluouracilo, capecitabina, ifosfamida, metotrexate o corticoides. También puede generarse un síndrome cerebeloso por citarabina, 5-Fluouracilo y capecitabina.

Los agentes inmunoterápicos pueden desencadenar distintos problemas inflamatorios del SNC y del sistema nervioso periférico que están empezando a estar bien caracterizados.

El diagnóstico y el tratamiento de estos cuadros neurotóxicos inducidos es un problema clínico frecuente e importante tanto para neurólogos como para oncólogos. El reconocimiento de estos cuadros neurotóxicos es importante, pues pueden confundirse con síndromes paraneoplásicos o enfermedad metastásica.

En la presente revisión se discutirán las complicaciones y el manejo tanto de los citotóxicos clásicos como de los nuevos agentes útiles en el tratamiento del cáncer.

PALABRAS CLAVE: Neurotoxicidad. Quimioterapia. Antineoplásicos. Inmunoterapia. Polineuropatía.

INTRODUCCIÓN

Las complicaciones neurológicas derivadas de los tratamientos del cáncer son cada vez más frecuentes, ya que el número de fármacos tanto en oncología médica como

ABSTRACT

Neurotoxicity is a common and potentially severe complication of cancer treatment. Any portion of the nervous system can be damaged but neuropathy is the most common neurologic complication of these treatments. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) is a dose limiting side effect of many active antineoplastic agents, including cisplatin, taxanes, vinca alkaloids, bortezomib and thalidomide. Although many therapies have been investigated for the prevention and/or treatment of CIPN, there is no well-accepted proven therapy.

Encephalopathies are produced by cisplatin, cytarabine, 5-fluouracil, capecitabine, ifosfamide, methotrexate and corticosteroids. Cerebellar syndromes may complicate the administration of cytarabine, 5-fluouracil and capecitabine.

Immunotherapies can cause inflammatory brain disease and polyneuropathies that have recently been characterized.

Diagnose and treatment of induced neurotoxicity is becoming a frequent and important clinical problem for neurologist and oncologists. Recognition of any neurologic complication of anticancer therapy is important because of potential confusion with paraneoplastic syndromes or metastatic disease.

This review will discuss the common complications and their management of both established and novel agents used to treat cancer.

KEY WORDS: Neurotoxicity. Chemotherapy. Antineoplastic drugs. Immunotherapy. Polyneuropathy.

en hematooncología está creciendo de forma muy significativa (1). En este sentido, caben destacar los agentes inmunoterápicos, que están revolucionando el tratamiento de diversos tumores y que están generando toxicidad hasta ahora poco conocida en oncología y que es poten-

cialmente grave. También está aumentando el número de pacientes con cáncer que se tratan de forma activa gracias a la eficacia creciente de los fármacos, incluso aunque tengan comorbilidad importante o sean ancianos, lo que contribuye al desarrollo de alteraciones neurológicas complejas en los pacientes oncológicos. Mientras que se han desarrollado tratamientos eficaces para complicaciones de la quimioterapia, como los vómitos (aprepitant o sentrones), la neutropenia (factores de crecimiento) o la anemia (eritropoyetinas sintéticas), los efectos tóxicos en el sistema nervioso periférico no tienen tratamiento eficaz y son la toxicidad limitante de dosis de un número importante de quimioterápicos, como platinos y taxanos.

La neurotoxicidad por quimioterapia puede manifestarse prácticamente a cualquier nivel del sistema nervioso; la polineuropatía es la complicación más frecuente. En la tabla I se exponen, de forma resumida, las alteraciones neurológicas relacionadas con la quimioterapia.

Las alteraciones neurológicas relacionadas con los tratamientos antineoplásicos pueden ser difíciles de identificar y de tratar porque muchas veces la experiencia

con diversos fármacos es pequeña y los pacientes suelen presentar importante comorbilidad. Por otro lado, su diagnóstico es importante, pues pueden ser difíciles de diferenciar de una progresión tumoral, alteraciones metabólicas e incluso intoxicación por otros fármacos. A la hora de suspender o reducir la dosis de un citotóxico que está produciendo neurotoxicidad tenemos que tener en cuenta no solo los problemas neurológicos que presenta, sino también el beneficio que está consiguiendo o puede conseguir dicho fármaco. Para ello es importante la formación de neurólogos especializados en neurooncología y que estén familiarizados con los tratamientos oncológicos.

SÍNDROMES NEUROLÓGICOS INDUCIDOS POR QUIMIOTERAPIA

POLINEUROPATÍA

Es la complicación neurológica más frecuente de la quimioterapia (2). A su vez, en un paciente con cáncer,

TABLA I
COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS DE LA QUIMIOTERAPIA Y DE LOS NUEVOS TRATAMIENTOS DIRIGIDOS
E INMUNOTERAPIAS DEL CÁNCER

<i>Síndrome</i>	<i>Fármaco</i>
Polineuropatía	Vincristina, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel, ixabepilona, patupilona, cisplatino, oxalipaltino, talidomida, bortezomib. También inhibidores de PD1 y PDL1 por mecanismo inmunológico
Mielopatía	Cisplatino (signo de Lhermittè frecuente), metotrexate en administración intratecal (aguda o subaguda). También inhibidores de PD1 y PDL1 por mecanismo inmunológico (muy raro)
Cerebelopatía	Ara-C, 5-fluouracilo, capecitabina. También inhibidores de PD1 y PDL1 por mecanismo inmunológico (muy raro)
Encefalopatía aguda	Ifosfamida, metotrexate (intravenoso o intratecal), busulfan (dosis altas), clorambucilo (dosis altas), 5-fluouracilo y capecitabina (alteraciones transitorias en RM), imatinib También inhibidores de PD1 y PDL1 por mecanismo inmunológico Tratamiento con células CAR
Leucoencefalopatía posterior reversible	Bevacizumab (avastin), cisplatino
Encefalopaía de instauración tardía	Metotrexate
Somnolencia	Talidomida (dosis dependiente)
Miopatía Inflamatoria	Inhibidores de PD1 y PDL1
Miastenia <i>gravis</i>	Inhibidores de PD1 y PDL1
Hipofisitis	Inhibidores de PD1 y PDL1
Meningitis aséptica	Inhibidores de PD1 y PDL1
Polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica (CIDP)	Inhibidores de PD1 y PDL1

la quimioterapia es la causa más frecuente de polineuropatía. Sin embargo, la incidencia exacta de neuropatías inducidas por quimioterapia (NIQ) no se conoce debido a diversos problemas metodológicos en la valoración de este síndrome (3-8). En la mayoría de los casos, los conocimientos clínicos de la NIQ provienen de los ensayos clínicos con los diversos quimioterápicos en los que la neurotoxicidad se evaluó de una manera puramente clínica, con escalas como la NCI-CTC.

La quimioterapia puede causar diferentes tipos de polineuropatía (que se muestran en la tabla II). Dentro de estos tipos, la polineuropatía sensitiva distal es la más frecuente.

Clínica

La mayoría de las NIQ son sensitivas, distales y dependientes de la dosis acumulada. Los primeros síntomas en aparecer son disestesias distales en miembros inferiores que progresivamente desarrollan hipoestesia y dolor neuropático. Inicialmente la distribución es en guante y calcetín, pero puede llegar hasta la raíz de miembros. A medida que el cuadro progresa, se desarrolla una ataxia sensitiva debido a la pérdida de inervación propioceptiva. Más infrecuente es la aparición de prurito, fenómeno de Raynaud y dolor muscular, que se observan particularmente con los taxanos.

Aunque la mayoría de las NIQ ocurren de forma progresiva, según van acumulándose las dosis de los citotó-

xicos, dos fármacos, el oxaliplatino –mediante una canalopatía como mecanismo– y el paclitaxel –que causa un daño mitocondrial y de fibra fina– pueden producir una toxicidad inmediata y aguda, incluso desde la primera dosis.

Las alteraciones motoras son poco frecuentes en las NIQ, excepto las secundarias a alcaloides de la vinca, donde puede haber una polineuropatía motora, pero también mononeuropatías que pueden afectar a nervios oculomotores y otros pares craneales.

Algunos quimioterápicos, especialmente los alcaloides de la vinca, pero también el cisplatino, pueden causar una neuropatía autonómica con hipotensión ortostática y estreñimiento, que puede llegar a convertirse en íleo paralítico.

En la exploración física se aprecia pérdida de reflejos tendinosos, además de disminución en la sensibilidad algésica, vibratoria, táctil epicrítica y propioceptiva. Si la intensidad del cuadro es importante, puede haber incoordinación motora en las pruebas dedo-nariz y talón-rodilla, además de ataxia de la marcha.

Los taxanos, especialmente asociados a gemcitabina, que generalmente producen polineuropatía, también pueden causar afectación muscular con dolor, calambres e incluso rabdomiólisis (9).

En la polineuropatía por platinos, y más raramente por taxanos y vincristina, puede presentarse el fenómeno de arrastre (*coasting*), que consiste en un empeoramiento del cuadro meses después de haber finalizado

TABLA II
TIPOS DE NEUROPATÍAS INDUCIDAS POR AGENTES ANTITUMORALES

Tipo	Características	Fármacos
Neuronopatía sensitiva	Sensibilidad profunda aislada: ataxia; táctil, vibratoria, posicional	Cisplatino, oxaliplatino
	Todas las modalidades sensitivas	Taxanos (paclitaxel, cabazitaxel, docetaxel)
Neuropatía sensitiva axonal	Dolorosa distal, predominio MMII	Bortezomid, talidomida, taxanos, epotilonas
Neuropatía sensitivo-motora axonal	Parestesias distales, arreflexia, pérdida de fuerza de predominio distal	Alcaloides de la vinca, talidomida
Disautonomía	Estreñimiento, hipotensión postural...	Alcaloides de la vinca, vinflunina, taxanos, talidomida
Neuropatía motora	Paresia predominio proximal	Taxanos
Mononeuropatía única o múltiple	Pie caído, parálisis de pares craneales	Alcaloides de la vinca
Síndrome de Guillain-Barré	Polineuropatía rápidamente progresiva	Inhibidores de PD1 y PDL1
Polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica (CIDP)	Polineuropatía desmielinizante de evolución lenta	Inhibidores de PD1 y PDL1

el tratamiento e incluso tras haber mejorado al suspender el tratamiento. El arrastre puede durar semanas o meses y la recuperación es muy lenta.

Diagnóstico

El diagnóstico de la NIQ es fundamentalmente clínico, basándose en los síntomas compatibles con la toxicidad esperable por los fármacos causantes. Los estudios neurofisiológicos apoyan el diagnóstico y pueden valorar la gravedad. La velocidad de conducción suele mostrar cambios de perfil axonal de predominio sensitivo. Sin embargo, no hay una buena correlación con la clínica. La biopsia de nervio sural muestra pérdida axonal sin datos específicos y en la biopsia cutánea se encuentra reducción de las terminales nerviosas amielínicas. Ninguna de estas pruebas se realiza de forma habitual en el diagnóstico.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la NIQ se basa en fundamentalmente en la historia clínica (síntomas de presentación, tipo de cáncer y tratamientos recibidos) y en la exploración física (pérdida de sensibilidad y de reflejos tendinosos). Sin embargo, existe una serie de cuadros neurológicos de los que puede ser difícil diferenciar: 1) la polineuropatía paraneoplásica, que también es de predominio sensitivo, distal y rápidamente progresiva, pero suele aparecer en las primeras fases del cáncer, incluso antes del diagnóstico, mejora con el tratamiento si este controla el tumor y suele asociarse a anticuerpos onconeuronales, como anti-Hu; 2) el síndrome de Guillain-Barré y la polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica (CIDP) pueden aparecer en pacientes con linfomas (Hodgkin y no Hodgkin) en las primeras fases de la enfermedad. En realidad, son polineuropatías paraneoplásicas en estos casos, y no se asocian con la dosis de neurotóxicos recibidos; 3) la carcinomatosis meníngea puede cursar como una polirradiculopatía progresiva muy difícil de diferenciar de las NIQ, sobre todo si ocurre en pacientes que están siendo tratados con quimioterapia neurotóxica. La carcinomatosis produce afectación radicular parcheada y no un cuadro sensitivo ascendente. Además, la carcinomatosis puede asociar pérdida de fuerza, afectación de pares craneales, cefalea, crisis comiciales, meningismo y otras alteraciones, como focalidad supratentorial. En el estudio del líquido cefalorraquídeo pueden demostrarse células tumorales en la carcinomatosis meníngea y no en la NIQ; 4) las lesiones en la cauda equina pueden producir alteraciones sensitivas ascendentes, pero suele existir afectación esfinteriana que no ocurre en la NIQ; 5) la neurolinfomatosis es un tipo muy infre-

cuente de infiltración nerviosa por células linfoides que puede ser de difícil diagnóstico, aunque en la RM puede apreciarse captación de contraste en los nervios y raíces afectados.

Pronóstico

La duración y la recuperación de estas polineuropatías depende fundamentalmente del grado de toxicidad que llegue a desarrollar el paciente durante el tratamiento. En los casos leves, la recuperación suele ser completa tras la suspensión del fármaco, al cabo de semanas o meses. Sin embargo, cuando el grado de afectación es grave, con limitación funcional y dolor, la recuperación suele ser lenta y raramente completa.

Manejo

En la actualidad no existe ningún tratamiento etiológico de la NIQ y los tratamientos preventivos solo podrían ser eficaces en la neuropatía por oxaliplatino, como se verá más adelante.

En la mayoría de los casos, la aparición de una polineuropatía de grado III supone la suspensión del agente causal, a pesar de prescindir de fármacos que pueden ser útiles en el control de diferentes neoplasias. La aparición de una polineuropatía de grado II supone el retraso y la reducción de dosis, pero generalmente no conlleva la suspensión del tratamiento. Sin embargo, es muy probable que, si se mantiene el tratamiento, finalmente se desarrolle una polineuropatía grado III al cabo del tiempo.

MIELOPATÍA

La toxicidad sobre la médula espinal es mucho menos frecuente que la NIQ y también menos frecuente que las encefalopatías. Es una complicación típica del cisplatino y su patogenia es desconocida, aunque podría deberse a una desmielinización focal de los cordones posteriores a nivel de la médula cervical. Además del cisplatino, también puede ser causada por oxaliplatino y carboplatino de forma excepcional.

Se caracteriza por una lesión de los cordones posteriores con clínica sensitiva en la que típicamente aparece un síndrome de Lhermittè (sensación de descarga eléctrica descendente desde la región cervical o dorsal superior hacia abajo al flexionar el cuello). Suele ser reversible y puede no haber alteraciones en la RM. En caso de que existiesen, las alteraciones radiológicas consisten en hiperintensidad de señal medular en las secuencias de TR largo. El tratamiento es sintomático, con fármacos activos frente al dolor neuropático como pregabalina, amitriptilina o gabapentina.

ENCEFALOPATÍA AGUDA

La encefalopatía tóxica por quimioterápicos es un cuadro poco frecuente, caracterizado por síndrome confusional de instauración aguda o subaguda. Como en la mayoría de las encefalopatías, existe una disminución fluctuante del nivel de consciencia y atención. Dependiendo de la gravedad puede asociar focalidad neurológica, crisis comiciales y mioclonías. En la tabla III se resumen los agentes citotóxicos que pueden causar este cuadro.

En los pacientes con cáncer un cuadro confusional tiene un diagnóstico diferencial amplio que incluye problemas metabólicos, carenciales, iatrogénicos y estructurales (Tabla IV). De hecho, el origen suele ser multifactorial. La encefalopatía por citotóxicos es menos común que el resto de las etiologías y su diagnóstico debe hacerse por exclusión. El mecanismo por el que estos fármacos desencadenan un cuadro confusional es generalmente desconocido, pero en algunos casos ocurre a través de fenómenos vasculares y metabólicos. Entre las alteraciones vasculares que pueden producir estos fármacos destaca la leucoencefalopatía posterior reversible, que consiste en un cuadro confusional con cefalea, ceguera cortical y crisis comiciales con alteraciones características en la RM: hiperintensidad de señal en secuencias de TR largo (T2) que afectan a la sustancia blanca de las regiones posteriores del cerebro. La leucoencefalopatía posterior reversible suele estar asociada a hipertensión arterial y puede estar causada por antiangiogénicos como bevacizumab, pero también por citotóxicos clásicos como cisplatino.

ENCEFALOPATÍA CRÓNICA

Es un cuadro infrecuente cuya etiopatogenia no se conoce de forma precisa, aunque se ha sugerido una lesión de los progenitores neurales por citotóxicos favorecida por la edad, factores genéticos y comorbilidad (10). Se caracteriza por deterioro cognitivo progresivo con fallos en la memoria reciente y pérdidas de atención y de concentración, que pueden llegar a cumplir criterios de demencia. El cuadro es bastante inespecífico y en ocasiones es difícil

TABLA IV
CAUSAS DEL SÍNDROME CONFUSIONAL
EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

<i>Farmacógenas</i>
Opioides
Corticoides
Citotóxicos: metotrexate, citarabina, 5-fluouracilo, capecitabina, cisplatino y ifosfamida
Antibióticos
Antiepilépticos
Nuevos tratamientos con células CAR
<i>Metabólicas</i>
Insuficiencia renal
Insuficiencia hepática
Trastornos hidroelectrolíticos: hipercalcemia, hiponatremia, hipomagnesemia e hipernatremia.
Hipotiroidismo
Insuficiencia suprarrenal (farmacógena o por metástasis)
Insuficiencia respiratoria: hipoxemia, hipercapnia
<i>Carenciales</i>
Déficits vitamínicos (malabsorción o ingesta insuficiente)
<i>Infeciosas</i>
Meningitis
Encefalitis
<i>Estructurales</i>
Metástasis parenquimatosas
Carcinomatosis meníngea
Hidrocefalia
Hipertensión intracraneal
<i>Vascular</i>
Hemorragias intracraneales
Ictus isquémicos
<i>Paraneoplásico</i>
Encefalitis paraneoplásicas
<i>Comicial</i>
Crisis parciales complejas
Status no convulsivo

TABLA III
ENCEFALOPATÍA AGUDA POR QUIMIOTERAPIA

<i>Mecanismo</i>	<i>Fármacos</i>
Directo (no bien conocido)	Metotrexato, citarabina, levamisol, nitrosureas
Directo por alteración del metabolismo intracelular	Ifosfamida
Encefalopatía posterior reversible	Cisplatino, tacrolimus, ciclosporina, bevacizumab, sunitinib, sorafenib
Vascular (ictus, microangiopatía...)	Asparaginasa, mitomicina C, gemcitabina
Metabólicos (SIADH, electrolitos...)	Cisplatino, vincristina

establecer una relación causal con el citotóxico, puesto que muchos pacientes tienen comorbilidad importante, reciben diferentes medicaciones (como corticoides, antiepilépticos, antidepressivos u opioides) y pueden haber sido tratados también con radioterapia craneal. Además, se conoce que el propio cáncer avanzado puede producir por sí mismo un cuadro de deterioro cognitivo (11).

Lo más frecuente es que los pacientes presenten alteraciones cognitivas aisladas como déficit de atención y pérdida de memoria reciente sin otras alteraciones como disfasia, apraxia u otras. Este cuadro leve puede apreciarse en pacientes largos supervivientes de tumores como cáncer de mama o colon que incluso han recibido la quimioterapia en un contexto de adyuvancia. Esta sintomatología se ha denominado *chemobrain* y está en discusión su fisiopatología, evolución e incluso la propia existencia de la patología (12), por lo que están llevándose a cabo diversos estudios que evalúan las funciones cognitivas a largo plazo en supervivientes a tumores tratados con quimioterapia. De hecho, algunos investigadores consideran que los síntomas están más relacionados con alteraciones psíquicas secundarias al tumor, la edad o los cambios hormonales (13). A favor de la toxicidad neurológica de los citotóxicos está el hecho de que los pacientes con leucemias infantiles presentan, años después del tratamiento quimioterápico, déficits cognitivos generalmente leves, incluso si no han recibido radioterapia cerebral (14). También es cierto que la quimioterapia en pacientes ancianos puede revelar o exacerbar un deterioro cognitivo que hasta ese momento era subclínico o muy leve.

El metotrexate es el fármaco que claramente se relaciona con el desarrollo de encefalopatía crónica, especialmente si se administra de forma intratecal o a altas dosis. Este cuadro está bien caracterizado: presenta disfunción frontal, trastornos de la marcha, apatía –que puede llegar al mutismo acinético– y afectación de sustancia blanca en la RM.

AGENTES ANTITUMORALES NO INMUNOLÓGICOS CON NEUROTOXICIDAD ASOCIADA

CISPLATINO

Este fármaco puede causar un elevado número de complicaciones neurológicas, como polineuropatía periférica (neuronotomía), ototoxicidad (pérdida de audición y tinnitus), fenómeno de Raynaud, mielotoxicidad y encefalopatía. De entre todas estas alteraciones, la más frecuente es la polineuropatía, seguida de la ototoxicidad.

Polineuropatía

El cisplatino causa una lesión sobre las neuronas sensitivas del ganglio raquídeo que produce una neuropatía axonal que afecta fundamentalmente a las fibras sensitivas gruesas mielinizadas (15). El cisplatino alcanza el ADN mitocon-

drial causando apoptosis de las neuronas del ganglio raquídeo dorsal, con lo que se produce una pérdida de las fibras nerviosas sensitivas que se originan a ese nivel (16).

Clínicamente se manifiesta por el desarrollo subagudo de hipoestesia, parestesias y dolor neuropático de inicio distal y ascendente. A medida que el cuadro progresa se pierde la sensibilidad artrocinética y se presenta ataxia sensorial. En la exploración se objetiva pérdida de los reflejos osteotendinosos, además de la hipoestesia táctil epicrítica, protopática y artrocinética. Sin embargo, a nivel motor no se encuentra pérdida de fuerza, excepto en casos excepcionalmente graves. La neuropatía autonómica también es poco frecuente.

La polineuropatía suele desarrollarse después de dosis acumuladas superiores a 300 mg/m², pero existe una importante variabilidad interindividual en la susceptibilidad (17).

El diagnóstico diferencial debe hacerse fundamentalmente con la polineuropatía paraneoplásica. El cuadro paraneoplásico suele estar presente desde el diagnóstico del cáncer y mejorar cuando se instaura el tratamiento, al contrario que las NIQ, que van empeorando según se acumulan mayores dosis de quimioterapia. Para el diagnóstico también es útil la determinación de anticuerpos onconeuronales como anti-Hu, que están presentes en la mayoría de los casos paraneoplásicos. Los pacientes que reciben cisplatino pueden presentar hipomagnesemia e hipocalcemia con parestesias, disestesias y tetania, que no deben confundirse con una polineuropatía.

Una vez que la polineuropatía se establece, no hay tratamiento etiológico efectivo, por lo que es importante realizar un seguimiento neurológico en todos los pacientes que reciben cisplatino para suspender, bajar o cambiar el tratamiento con este fármaco. En la mayoría de los pacientes el cuadro mejorará a lo largo de los siguientes meses, pero la recuperación completa es muy poco probable. Además, un 30% de los casos seguirá empeorando a pesar de la suspensión del fármaco.

Ante la falta de eficacia de los tratamientos etiológicos, se han probado múltiples estrategias preventivas utilizando fármacos neuroprotectores como vitamina E, amifostina, acetyl-L-carnitina, glutatión, análogos de ACTH y dietilditiocarbamato. Una revisión sistemática de Cochrane concluye que los datos son insuficientes para asegurar la eficacia de cualquier neuroprotector en la neuropatía por cisplatino. Entre los fármacos estudiados en este contexto, la vitamina E ha sido evaluado en tres ensayos clínicos aleatorizados de pequeño tamaño en los que sí se apreció una reducción significativa en el grado de neurotoxicidad frente a placebo (18). En cambio, los datos con amifostina, el fármaco mejor evaluado en la prevención de neurotoxicidad, son contradictorios, con estudios en los que parece existir un beneficio, pero que no se confirma en todos los ensayos (19,20).

El manejo de la polineuropatía por cisplatino se centra en el control de los síntomas, como el dolor neuropático.

En este sentido puede ser útil amitriptilina, pregabalina, gabapentina o duloxetine, aunque un ensayo clínico con gabapentina en dolor neuropático inducido por quimioterapia no ha mostrado utilidad en este contexto (21).

Ototoxicidad

El cisplatino produce una lesión en las células del órgano de Corti y en el epitelio vascularizado de la pared lateral de la cóclea. La ototoxicidad producida se caracteriza por una pérdida de audición sensorial de las altas frecuencias con tinnitus, que es dosis dependiente. La incidencia es variable debido a los distintos criterios diagnósticos utilizados y a las diferentes terapias concurrentes, que también pueden afectar al oído interno, como la radioterapia o los antibióticos utilizados. La pérdida de audición con repercusión clínicamente significativa ocurre en el 15-20% de los pacientes tratados con cisplatino, pero hasta el 75% de los pacientes pueden tener cambios significativos en la audiometría (22). La administración concurrente de radioterapia y cisplatino en cáncer de cavum aumenta el riesgo y la gravedad de la pérdida de audición, pero hay que distinguir entre la ototoxicidad y las alteraciones inflamatorias sobre la trompa de Eustaquio y el oído medio, que produce otitis media con sordera de conducción, que es reversible.

Existe una importante variabilidad interindividual para desarrollar ototoxicidad que podría explicarse por los polimorfismos en genes implicados en el metabolismo de fármacos, como glutatión-S-transferasa o catecol-O-metiltransferasa (23).

La pérdida de audición es prácticamente irreversible y tampoco tiene tratamiento etiológico. Se han utilizado diferentes fármacos, como la amifostina, para prevenir o minimizar la ototoxicidad, pero no se ha demostrado su utilidad.

Mielopatía

Se ha descrito síndrome de Lhermittè hasta en el 40% de los pacientes tratados con cisplatino. Aparece después de varios meses de tratamiento y suele ser reversible en todas las ocasiones. El desarrollo de una verdadera mielopatía con afectación predominante de los cordones posteriores es excepcional. El tratamiento consiste en suspender el cisplatino e iniciar tratamiento sintomático.

Encefalopatía aguda

El cisplatino es una de las causas de encefalopatía posterior reversible. Es necesario descartar siempre causas metabólicas, como una hiponatremia por secreción inadecuada de ADH, hipomagnesemia, hipocalcemia e insuficiencia renal.

Eventos cerebrovasculares

El cisplatino aumenta el riesgo de ictus por casusas no bien conocidas (24). El tratamiento es el propio del evento vascular, teniendo en cuenta la comorbilidad del enfermo oncológico.

OXALIPLATINO

Este fármaco puede producir fundamentalmente dos tipos diferentes de neurotoxicidad: una aguda y de corta duración, que puede aparecer tras la primera infusión, y otra polineuropatía crónica, acumulativa de desarrollo progresiva. Más infrecuente son la afectación motora, la afectación autonómica, la ototoxicidad, la mielopatía y la leucoencefalopatía posterior reversible, que tienen unas características similares a las que aparecen cuando el agente causal es el cisplatino.

Neurotoxicidad aguda

Se caracteriza por el desarrollo súbito de parestias-disestesias de inicio agudo en manos, pies y en el área peribucal que se desencadenan o empeoran con la exposición al frío. De especial importancia son las parestias o disestesias a nivel laríngeo, que producen sensación de disnea (pseudolaringoespasma) o disfagia y que se presentan en 1-2% de los pacientes tratados con este fármaco. También pueden aparecer alteraciones bastante atípicas, como calambres musculares, rigidez mandibular, ptosis, disfonía o pérdida de fuerza. El cuadro clínico puede durar desde minutos hasta unas pocas horas, pero, al entrar en contacto con bebidas o ambiente frío, pueden exacerbarse los síntomas. La recuperación generalmente es completa, pero si se repite en varias ocasiones, con los sucesivos episodios pueden quedar parestias y disestesias distales en manos y pies.

La neurotoxicidad aguda se desarrolla más frecuentemente con dosis de 130 mg/m² que a dosis de 85 mg/m², y aumentar el tiempo de infusión de 2 a 6 horas también puede prevenir estos episodios, especialmente el pseudolaringoespasma.

La neurotoxicidad aguda por oxaliplatino podría estar causada por un fenómeno de quelación del calcio por parte del oxalato, un metabolismo del oxaliplatino, con hiperexcitabilidad secundaria de las fibras nerviosas periféricas (25,26).

Neuropatía sensitiva

La neuropatía establecida, de desarrollo progresivo, es la toxicidad limitante de dosis más importante para la utilización de oxaliplatino. No se diferencia clínica-

mente de la polineuropatía inducida por cisplatino y se caracteriza por ser dosis dependiente, axonal, sensitiva, simétrica y distal. La fisiopatología es similar también al caso de la neuropatía por cisplatino con lesión de las neuronas de los ganglios sensitivos dorsales. Aunque hay una importante variabilidad interindividual en el desarrollo del cuadro, lo más habitual es que se inicie al acumularse una dosis de 700-800 mg/m² (27).

A diferencia de lo que ocurre con el cisplatino, en la mayoría de las ocasiones la neuropatía es reversible, con una mediana de tiempo a la recuperación de 13 semanas después de la discontinuación del fármaco. Sin embargo, la suspensión o los retrasos en la administración del oxaliplatino pueden reducir marcadamente su eficacia, por lo que tienen gran importancia las estrategias de prevención, como más adelante se revisa.

Prevención de la neurotoxicidad

Se han realizado múltiples estrategias para impedir o minimizar la neurotoxicidad de oxaliplatino, como buscar predictores moleculares, cambiar el ritmo y la periodicidad de las infusiones o administrar sustancias neuroprotectoras. Efectivamente, se conoce que polimorfismos en el gen que codifica para la encima glutatión-S transferasa (GSTP1-105) pueden influir en el riesgo de desarrollo de polineuropatía grado 3 (más común en el genotipo GSTP1-105 G/G) (28). Sin embargo, los datos son aún insuficientes como para realizar un genotipado a todos los pacientes que van a recibir oxaliplatino.

Otra aproximación para reducir el riesgo y la gravedad de la neurotoxicidad consiste en dejar de administrar oxaliplatino cuando se han acumulado dosis importantes del fármaco, pero aún no existe una clara polineuropatía. En este sentido, en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico, la suspensión de oxaliplatino tras 6 ciclos de folfox manteniendo las fluorpirimidinas retrasa significativamente el desarrollo de polineuropatía sin perder eficacia en el control de la enfermedad (29).

Aumentar el tiempo de infusión de oxaliplatino en cada ciclo, pasando de 2 a 6 horas, sí reduce el riesgo y la gravedad de la neurotoxicidad aguda, pero no previene la neuropatía establecida dosis dependiente (30).

Como en el caso del cisplatino, se han utilizado diversos fármacos para evitar la polineuropatía, pero algunos, como glutatión, oxcarbacepina, glutamina o xaliproden, no han demostrado ser eficaces en estudios de fase III, a pesar de que los estudios de fase II previos fuesen prometedores.

Venlafaxina es un antidepresivo que, en un estudio aleatorizado en 48 pacientes, parece ser eficaz en el tratamiento de la polineuropatía dolorosa por oxaliplatino, pero debe ser evaluado en estudios más extensos (31).

La infusión de calcio y magnesio previamente a la administración del oxaliplatino también ha sido muy eficaz en estudios preliminares y se han desarrollado importantes

ensayos de fase III frente a placebo, tanto para el tratamiento de la enfermedad metastásica (ensayo CONcePT) (32) como para el tratamiento adyuvante (estudio N04C7) (33). Sin embargo, en el estudio CONcePT se detectó una menor tasa de respuestas en el grupo tratado con calcio y magnesio en un análisis interino tras los primeros 180 pacientes, por lo que se cerraron prematuramente tanto este ensayo como el N04C7. El cierre de estos ensayos está dificultando la extracción de conclusiones, porque, además, el Comité Central del estudio CONcePT no ha encontrado una menor tasa de respuestas en los tratados con Ca/Mg y tampoco se ha detectado una pérdida de eficacia en la infusión de Ca/Mg en el estudio aleatorizado francés NEUROXO (34). A partir de los pacientes analizados en el estudio N04C7 se conoce que existe una reducción del riesgo de neurotoxicidad cuando se utiliza Ca/Mg: menos pacientes con toxicidad de grado 2 o superior y un mayor tiempo hasta el desarrollo de una neuropatía clínicamente relevante (de grado 2 o superior). La evidencia a favor del uso de estos iones no es completa debido a los problemas metodológicos antes descritos, pero parece razonable utilizar infusiones de Ca/Mg, pues el riesgo de complicaciones es bajo y su impacto en la calidad de vida puede ser muy positivo.

Una vez que la neuropatía se ha instaurado, lo fundamental es tratar el dolor neuropático con fármacos como pregabalina, gabapentina, amitriptilina y otros.

CARBOPLATINO

Los casos de neurotoxicidad de carboplatino, tanto central como periférica, son muy infrecuentes cuando se utiliza a dosis habituales, pero sí se ha descrito una neuropatía grave cuando se administra a altas dosis con trasplante de progenitores hematopoyéticos (35). La ototoxicidad también es infrecuente y se ha descrito fundamentalmente en niños tratados por un retinoblastoma (36).

TAXANOS Y EPOTILONAS

Ambos tipos de citotóxicos actúan sobre los microtúbulos, estabilizándolos y dificultando la formación del huso mitótico, pero también interfiriendo en el flujo axónico. Dentro de los taxanos, la polineuropatía es más frecuente y grave con paclitaxel y, de hecho, este problema es la principal toxicidad limitante de dosis en un fármaco muy importante en múltiples tumores. Dentro de las epotilonas, que comparten el mismo mecanismo de acción que los taxanos, la ixabepilona está autorizada en el tratamiento del cáncer de mama y produce una polineuropatía muy similar a la producida por los taxanos (37). Abraxane, nab-paclitaxel, es una formulación en la que la molécula de paclitaxel se une a la albúmina humana en partículas pequeñas (100-150 nm de tamaño) y no requiere ser admi-

nistrado con Cromophor®. Nab-paclitaxel también puede producir polineuropatía, aunque se desconoce aún si su incidencia, gravedad y tiempo de duración son menores que en la producida por paclitaxel no unido a albúmina.

La polineuropatía por paclitaxel se caracteriza por ser sensitiva, distal, ascendente y dosis dependiente. Los síntomas más frecuentes son las parestesias –a veces dolorosas– y las disestesias que aparecen al cabo de varios ciclos, cuando la dosis acumulada sobrepasa los 250 mg/m². La neuropatía motora, las disestesias peribucales y la neuropatía autonómica son poco frecuentes. Sí son más habituales las artralgias y mialgias transitorias y migratorias que aparecen en los cinco días posteriores a la infusión, aunque su origen es poco conocido. Se han descrito casos de encefalopatía y crisis comiciales.

La evolución del cuadro es imprevisible, pues puede mejorar espontáneamente a pesar de mantener el tratamiento, pero también puede aparecer después de haber finalizado su uso (fenómeno “de arrastre”). Lo más habitual es que después de suspender el tratamiento el cuadro vaya mejorando a lo largo de los siguientes meses (38).

Como en el caso del cisplatino se han estudiado múltiples estrategias preventivas, pero también sin éxito, y en el momento actual solo se recomienda el uso de fármacos contra el dolor neuropático cuando existe dolor asociado a la neuropatía.

ALCALOIDES DE LA VINCA

Son fármacos que también actúan sobre los microtúbulos dificultando la formación del uso mitótico y también alterando el flujo axónico. Los principales fármacos son vincristina, vinblastina y vinorelbina (el primero es el más neurotóxico y el tercero, el menos neurotóxico). Se usan fundamentalmente en neoplasias hematológicas, aunque la vinorelbina está indicada en carcinomas de mama, pulmón y próstata. Producen una polineuropatía axonal sensitiva dosis dependiente. Clínicamente es distal y simétrica y asocia una neuropatía vegetativa (estreñimiento y dolor abdominal) en el 30% de los casos. No tiene un tratamiento específico, pero suele mejorar meses después del fin del tratamiento para terminar desapareciendo.

La vincristina puede producir mononeuropatía craneal. La afectación de la inervación oculomotora es la más frecuente, aunque puede afectar a cualquier par craneal, incluyendo el laríngeo recurrente. Puede producir también mononeuritis múltiple e incluso una polineuropatía axonal de instauración aguda que simula un síndrome de Guillain-Barré.

METOTREXATE

Es un fármaco antimetabolito que se utiliza fundamentalmente en neoplasias hematológicas y sarcomas.

Es también el fármaco utilizado, por vía intratecal, en el tratamiento y prevención de la carcinomatosis y linfomatosis meníngea. Por vía intratecal puede producir meningitis aséptica en el 10% de los casos si no se administra junto a esteroides. Menos frecuentes son otras complicaciones como mielopatía o encefalopatía.

Por vía intravenosa a dosis altas puede causar neurotoxicidad aguda, subaguda y crónica. En las primeras 24-36 horas tras la infusión puede desencadenarse un cuadro de encefalopatía aguda con somnolencia y crisis comiciales. De forma subaguda, en la semana posterior a su administración puede causar episodios transitorios y fluctuantes de focalidad neurológica (*subacute stroke-like syndrome*).

Meses o años después de su uso (6-24 meses), puede presentarse un cuadro de leucoencefalopatía rápidamente progresiva caracterizado clínicamente por un deterioro cognitivo subcortical con apraxia de la marcha. El riesgo es mayor en pacientes mayores de 65 años, con antecedentes cerebrovasculares o si han recibido radioterapia craneal.

CITARABINA

Es un análogo de pirimidina que se utiliza en neoplasias hematológicas. Produce neurotoxicidad dependiente de dosis. Su toxicidad principal es una cerebelopatía que puede ser grave y que no tiene tratamiento específico. Cuando se utiliza de forma intratecal, con frecuencia se producen cefaleas y también se han descrito meningitis aséptica y polirradiculopatía lumbosacra, además de mielitis transversa. Estas complicaciones asociadas a su uso intratecal son más comunes si no se utilizan corticoides.

FLUORPIRIMIDINAS: 5-FLUOURACILO Y CAPECITABINA

Se emplean fundamentalmente en el carcinoma colorrectal y el cáncer de mama. Su neurotoxicidad es poco frecuente, pero bastante típica: producen una pancerebelopatía (ataxia de la marcha y también apendicular) de instauración subaguda. También pueden causar una encefalopatía hiperamonémica (39), y cuando se usan junto a levamisol, un cuadro desmielinizante multifocal de predominio periventricular con focalidad neurológica múltiple, incluyendo ataxia y disartria. Este proceso puede mejorar con esteroides si se suspende el tratamiento citotóxico (40).

IFOSFAMIDA

Cuando se utiliza a dosis altas, produce un cuadro de encefalopatía aguda hasta en el 20% de los pacientes. Clínicamente este cuadro se caracteriza por cefalea, somnolencia y crisis poco después de la infusión del fármaco. El tratamiento consiste en azul de metileno a dosis de 50 mg cada 8 horas hasta control de síntomas.

NELARABINA Y CLOFARABINA

Análogos de la purina, empleados en neoplasias hematológicas. La nelarabina se asocia con toxicidad neurológica severa en más del 20% de los casos, fundamentalmente polineuropatía periférica, cefalea y cuadros confusionales. La clofarabina es mucho menos tóxica y se relaciona con cefaleas (41).

TALIDOMIDA

Es un fármaco antiangiogénico utilizado ampliamente en mieloma múltiple. La polineuropatía es la toxicidad más importante del fármaco y se caracteriza por ser axonal, rápidamente progresiva, sensitiva motora, distal y dolorosa. Asocia polineuropatía autonómica, generalmente leve y que asocia estreñimiento. La neuropatía sensitiva motora es dosis dependiente y su pronóstico de recuperación es pobre. Tampoco existen medidas profilácticas o terapéuticas que hayan mostrado utilidad. Talidomida también puede provocar temblor y somnolencia, que son de más fácil manejo (42).

BORTEZOMID

Es un inhibidor del proteosoma que es muy activo en mieloma, pero, al igual que la talidomida, su toxicidad limitante de dosis es la polineuropatía axonal, de predominio distal. En este caso la neuropatía es sensitiva pura, pero también es dolorosa. El fármaco parece menos tóxico cuando se administra de forma semanal. La neurotoxicidad aparece con las primeras infusiones y empeora al acumularse mayores dosis, pero después puede mejorar espontáneamente. Tampoco hay tratamiento eficaz, pero se recomienda mantener el fármaco si la neuropatía es leve porque el fármaco es muy activo y puede mejorar espontáneamente (43).

NITROSOUREAS

Son agentes alquilantes que por su alta liposulubilidad atraviesan fácilmente la barrera hematoencefálica. Se utilizan fundamentalmente en tumores cerebrales, neoplasias hematológicas y melanoma. Su neurotoxicidad es muy poco frecuente, pero se han descrito casos de cefalea, mareo y episodios confusionales.

En gliomas de alto grado puede implantarse carmustina de liberación local, que puede generar edema cerebral y facilitar la fistulización de las heridas quirúrgicas (44).

TEMOZOLOMIDA

Es el agente alquilante más utilizado en el tratamiento de los gliomas. Su neurotoxicidad parece mínima, aun-

que puede aumentar el riesgo de radionecrosis cuando se utiliza de forma concurrente con radioterapia (45).

AGENTES ANTIANGIOGÉNICOS: BEVACIZUMAB, SUNITINIB, SORAFENIB, PAZOPANIB

Todos ellos actúan inhibiendo la señalización en la vía del factor de crecimiento vascular-endotelial (VEGF) y su receptor (VEGFR). La hipertensión arterial es un efecto secundario común y, en casos de mal control, puede asociar una encefalopatía posterior reversible. Están descritos casos de hemorragia cerebral, pero es difícil conocer su incidencia real en los pacientes tratados con estos fármacos (46).

*TOXICIDAD NEUROLÓGICA POR INMUNOTERAPIA**INHIBIDORES DEL PUNTO DE CONTROL INMUNOLÓGICO*

La frecuencia de complicaciones neurológicas en los ensayos clínicos con inhibidores de PD1 y de PDL1 es cercana en el 4% en diversos estudios (47). Estos efectos secundarios pueden afectar más frecuentemente al sistema nervioso periférico que al central. Entre los primeros encontramos miastenia gravis, miositis, polirradiculoneuropatía aguda (Guillain-Barrè) o crónica (CIDP) (Tablas I y II). Las alteraciones en el sistema nervioso central son más infrecuentes e incluyen encefalitis y retinopatía (48).

En una de las series más extensas que analizan específicamente complicaciones neurológicas, se encontró que entre 347 pacientes tratados con pembrolizumab o nivolumab, 10 pacientes (el 3%) desarrollaron toxicidad neurológica, la neuropatía más frecuente, seguida de miopatía. De estos 10 pacientes, la mitad tuvieron otra toxicidad sistémica significativa. Se utilizaron esteroides, inmunoglobulinas y plasmaféresis, con lo que se consiguió una mejoría clínica en el 90% de los enfermos, aunque falleció un paciente con miopatía necrotizante (48).

El tiempo desde el inicio del tratamiento con anti-PD1 o anti-PDL1 hasta el desarrollo de la toxicidad neurológica fue variable, incluso más que con otras toxicidades, como la hepática o la endocrinológica. Por otro lado, también hay una marcada variabilidad en la velocidad del desarrollo de la clínica, con casos de rápida instauración y otros de desarrollo lento e insidioso a lo largo de meses.

TRATAMIENTO CON CÉLULAS T CON RECEPTOR DE ANTÍGENOS QUIMÉRICO (CART-T)

El tratamiento con células T con receptor quimérico específico de CD19 se empieza a instaurar en neoplasias hematológicas refractarias. La toxicidad de este trata-

miento es potencialmente grave e incluye el síndrome de liberación de citoquinas y la neurotoxicidad.

Aunque en los casos más graves de síndrome de liberación de citoquinas puede producir síntomas neurológicos como confusión e inatención, los signos y síntomas sistémicos son los predominantes.

La incidencia de neurotoxicidad por el tratamiento con células CAR-T varía entre los distintos estudios, pero se encuentra entre el 13% y el 63%, según diversos artículos (49). Los síntomas más frecuentes son cefalea, *delirium*, deterioro del nivel de consciencia y disfasia, aunque también pueden producirse otros déficit focales distintos de la disfasia y crisis comiciales, pero de forma mucho menos frecuente.

La neurotoxicidad puede desarrollarse después del síndrome de citoquinas, pero también se ha descrito en su ausencia total. Lo más frecuente es que la gravedad del síndrome de liberación de citoquinas sea proporcional a la gravedad del cuadro neurológico.

Si nos referimos a los CAR-T CD19, los más utilizados con diferencia, ni la frecuencia ni la gravedad de la neurotoxicidad varían dependiendo de la enfermedad hematológica de base, leucemia linfática aguda, linfoma no Hodgkin o leucemia linfocítica crónica (50).

El tratamiento de la neurotoxicidad inducida por estos tratamientos consiste en dexametasona, al que se puede añadir tocilizumab (inhibidor de la IL-6) en caso de que la toxicidad sea grave o el paciente no mejore con corticoterapia (49). En una de las series publicadas, tanto el síndrome de liberación de citoquinas como la neurotoxicidad fueron más frecuentes, con cifras mayores de células CAR infundidas.

A pesar de la gravedad del cuadro, la mayoría de los pacientes tuvieron una recuperación completa, sin secuelas, aunque se han descrito muertes tóxicas (49).

No se conoce bien el mecanismo por el que se desarrolla neurotoxicidad al realizar este tratamiento, pero hay estudios de biomarcadores que indican una disfunción endotelial como la base de la disfunción cerebral (51).

CONCLUSIONES

1. La polineuropatía es la principal toxicidad en fármacos muy activos como cisplatino, oxaliplatino, paclitaxel, talidomida y bortezomib.
2. Existen escasas evidencias acerca de la eficacia de fármacos neuroprotectores y debe aumentar el conocimiento en este campo.
3. Las evaluaciones de la polineuropatía en los pacientes tratados con citotóxicos no han sido suficientemente exactas y se han puesto en marcha estudios, como CI-PERINOMS, cuyo objetivo es precisamente la validación de métodos clínicos y electrofisiológicos que puedan ser útiles en este aspecto.

4. El tratamiento sintomático frente al dolor neuropático es la actuación terapéutica más importante, pero también son necesarios ensayos que determinen cuál es el mejor fármaco en este contexto.
5. Los fármacos antidiaria parecen muy seguros a nivel neurológico, con la excepción de bortezomib.
6. Los inhibidores del punto de control inmunitario, como nivolumab o pembrolizumab, tienen una tasa de toxicidad neurológica muy baja, pero potencialmente grave con casos de: miastenia grave, miopatía necrotizante, neuropatía por vasculitis y polirradiculo-neuropatía aguda (Guillain-Barré) o crónica (CIDP). Las alteraciones en el sistema nervioso central son más infrecuentes e incluyen encefalitis y retinopatía.
7. El tratamiento con células CAR puede inducir un cuadro de encefalopatía muy asociado al síndrome de liberación de citoquinas. La causa de esta complicación parece una disfunción endotelial.

CORRESPONDENCIA:

Juan Manuel Sepúlveda Sánchez
Unidad Multidisciplinar de Neurooncología
Hospital Universitario 12 de Octubre
Avda. de Córdoba, s/n
28041 Madrid
e-mail: sepulvedasanchez@seom.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Schiff D, Wen PY, van den Bent MJ. Neurological adverse effects caused by cytotoxic and targeted therapies. *Nat Rev Clin Oncol* 2009;6(10):596-603.
2. Gutiérrez-Gutiérrez G, Sereno M, Miralles A, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: clinical features, diagnosis, prevention and treatment strategies. *Clin Transl Oncol* 2010;12(2):81-91.
3. Cavaletti G, Alberti P, Frigeni B, et al. Chemotherapy induced neuropathy. *Curr Treat Options Neurol* 2011;13:180-90.
4. Windebank AJ, Grisold W. Chemotherapy induced neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2008; 13:27-46.
5. Hughes R. NCI-CTC vs TNS: which tool is better for grading the severity of chemotherapy-induced peripheral neuropathy? *Nat Clin Pract Neurol* 2008;4:68-9.
6. Griffith KA, Merkies IS, Hill EE, et al. Measures of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review of psychometric properties. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15:314-25.
7. Postma TJ, Heimans JJ, Muller MJ, et al. Pitfalls in grading severity of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Ann Oncol* 1998;9:739-44.
8. CI-PERINOMS Study Group. CI-PERINOMS: chemotherapy-induced peripheral neuropathy outcome measures study. *J Peripher Nerv Syst* 2009;14:69-71.
9. Ardavanis AS, Ioannidis GN, Rigatos GA, et al. Acute myopathy in a patient with lung adenocarcinoma treated with gemcitabine and docetaxel. *Anticancer Res* 2005;25:523-5.
10. Dietrich J, Monje M, Wefel J, et al. Clinical patterns and biological correlates of cognitive dysfunction associated with cancer therapy. *Oncologist* 2008;13(12):1285-95.
11. Heflin LH, Meyerowitz BE, Hall P, et al. Cancer as a risk factor for long-term cognitive deficits and dementia. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(11):854-6.

12. Jackson G. Chemobrain-a psychotropic drug phenomenon? *Med Hypoth* 2008;70:572-7.
13. Vardy J, Wefel JS, Ahles T, et al. Cancer and cancer-therapy related cognitive dysfunction: an international perspective from the Venice cognitive workshop. *Ann Oncol* 2008;19(4):623-9.
14. Harila MJ, Winqvist S, Lanning M, et al. Progressive neurocognitive impairment in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53(2):156-61.
15. Mollman JE, Glover DJ, Hogan WM, et al. Cisplatin neuropathy. Risk factors, prognosis, and protection by WR2721. *Cancer* 1988;61:2192.
16. Ta LE, Espeset L, Podratz J, et al. Neurotoxicity of oxaliplatin and cisplatin for dorsal root ganglion neurons correlates with platinumDNA binding. *Neurotoxicology* 2006;27:992.
17. Van der Hoop RG, van der Burg ME, ten Bokkel Huinink WW, et al. Incidence of neuropathy in 395 patients with ovarian cancer treated with or without cisplatin. *Cancer* 1990;66:1697.
18. Block KI, Koch AC, Mead MN, et al. Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic toxicity: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *Int J Cancer* 2008;123:1227.
19. Albers J, Chaudhry V, Cavaletti G, et al. Interventions for preventing neuropathy caused by cisplatin and related compounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(3):CD005228.
20. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, et al. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol* 2009;27:127.
21. Rao RD, Michalak JC, Sloan JA, et al. Efficacy of gabapentin in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, doubleblind, placebocontrolled, crossover trial (N00C3). *Cancer* 2007;110:2110.
22. RademakerLakhai JM, Crul M, Zuur L, et al. Relationship between cisplatin administration and the development of ototoxicity. *J Clin Oncol* 2006;24:918.
23. Ross CJ, KatzovEckert H, Dubé MP, et al. Genetic variants in TPMT and COMT are associated with hearing loss in children receiving cisplatin chemotherapy. *Nat Genet* 2009;41:1345.
24. Gerl A, Clemm C, Wilmanns W. Acute cerebrovascular event after cisplatinbased chemotherapy for testicular cancer. *Lancet* 1991;338:385.
25. Park SB, Lin CS, Krishnan AV, et al. Dose effects of oxaliplatin on persistent and transient Na⁺ conductances and the development of neurotoxicity. *PLoS One* 2011;6:e18469.
26. Webster RG, Brain KL, Wilson RH, et al. Oxaliplatin induces hyperexcitability at motor and autonomic neuromuscular junctions through effects on voltagegated sodium channels. *Br J Pharmacol* 2005;146:1027.
27. Cassidy J, Misset JL. Oxaliplatin-related side effects: Characteristics and management. *Semin Oncol* 2002;29(5 Suppl 15):11-20.
28. Ruzzo A, Graziano F, Loupakis F, et al. Pharmacogenetic profiling in patients with advanced colorectal cancer treated with firstline FOLFOX4 chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007;25:1247.
29. De Gramont A, Cervantes T, Andre A, et al. OPTIMOX study: FOLFOX 7/LV5FU2 compared to FOLFOX 4 in patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(14S, Suppl. 15):3525 (ASCO Annual Meeting Proceedings, Post-Meeting Edition).
30. Petrioli R, Pascucci A, Francini E, et al. Neurotoxicity of FOLFOX4 as adjuvant treatment for patients with colon and gastric cancer: a randomized study of two different schedules of oxaliplatin. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;61:105.
31. Durand JP, Deplanque G, Montheil V, et al. Efficacy of venlafaxine for the prevention and relief of oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: results of EFOF, a randomized, doubleblind, placebocontrolled phase III trial. *Ann Oncol* 2012;23:200.
32. Grothey A, Hart LL, Rowland KM, et al. Intermittent oxaliplatin administration and time to treatment failure in metastatic colorectal cancer: Final results of the phase III CONcePT trial (abstract). *J Clin Oncol* 2008;26:180s (abstract available at: www.abstract.asco.org/AbstView_55_34113.html).
33. Grothey A, Nikcevic DA, Sloan JA, et al. Intravenous calcium and magnesium for oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity in adjuvant colon cancer: NCCTG N04C7. *J Clin Oncol* 2011;29:421.
34. Gamelin L, BoisdronCelle M, Morel A, et al. Oxaliplatin-related neurotoxicity: interest of calcium magnesium infusion and no impact on its efficacy. *J Clin Oncol* 2008;26:1188.
35. Heinzlef O, Lotz JP, Rouillet E. Severe neuropathy after high dose carboplatin in three patients receiving multidrug chemotherapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:667.
36. Lambert MP, Shields C, Meadows AT. A retrospective review of hearing in children with retinoblastoma treated with carboplatin-based chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:223.
37. Lee JJ, Swain SM. Peripheral neuropathy induced by microtubule-stabilizing agents. *J Clin Oncol* 2006;24(10):1633-42.
38. Postma TJ, Vermorken JB, Liefing AJ, et al. Paclitaxel-induced neuropathy. *Ann Oncol* 1995;6:489.
39. Kikuta S, Asakage T, Nakao K, et al. The aggravating factors of hyperammonemia related to 5-fluorouracil infusion-a report of two cases. *Auris Nasus Larynx* 2008;35(2):295-9.
40. Murray CL, Ford WJ, Swenson KK, et al. Multifocal inflammatory leukoencephalopathy after fluorouracil and levamisole therapy for colon cancer. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997;18(8):1591-2.
41. Barón M, Martín C, Olier C. Complicaciones neurológicas derivadas de la quimioterapia. En: Sepúlveda JM (editor). *Guía OncoSur de Neurooncología*. Madrid: You & Us; 2011.
42. Tosi P, Zamagni E, Cellini C, et al. Neurological toxicity of long-term (>1 yr) thalidomide therapy in patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2005;74(3):212-6.
43. Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, et al. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J Clin Oncol* 2006;24(19):3113-20.
44. Darakchiev BJ, Albright RE, Breneman JC, et al. Safety and efficacy of permanent iodine-125 seed implants and carmustine wafers in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 2008;108(2):236-42.
45. Taal W, Brandsma D, de Bruin HG, et al. Incidence of early pseudo-progression in a cohort of malignant glioma patients treated with chemo irradiation with temozolomide. *Cancer* 2008;113(2):405-10.
46. Carden CP, Larkin JM, Rosenthal MA. What is the risk of intracranial bleeding during anti-VEGF therapy? *Neuro Oncol* 2008;10(4):624-30.
47. Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L, et al. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular sideeffects of anti-PD1 therapy. *Eur J Cancer* 2016;60:210225.
48. Kao JC, Liao B, Markovic S, et al. *JAMA Neurol* 2017;74(10):1216-22.
49. Gauthier J, Turtle C. Insights into cytokine release syndrome and neurotoxicity after CD-19-specific CART-T cell therapy. *Current Res in Trans Med* 2018;66:50-2.
50. Gust J, Hay KA, Hanafi L-A, et al. Endothelial activation and blood-brain barrier disruption in neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CD19 CAR-T cells. *Cancer Discov* 2017.
51. Hay KA, Hanafi LA, Li D, et al. Kinetics and biomarkers of severe cytokine release syndrome after CD19 chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy. *Blood* 2017;130(21):2295-306.

Toxicidad dermatológica de los fármacos quimioterápicos

M. J. ORUEZÁBAL MORENO¹, M. R. BURÓN FERNÁNDEZ²

¹Servicio de Oncología Médica. Hospital Rey Juan Carlos. Móstoles, Madrid. ²Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Infanta Cristina. Parla, Madrid

RESUMEN

Las complicaciones dermatológicas de la quimioterapia se han convertido en un tema cada vez más importante en el manejo de pacientes con cáncer, y durante las últimas décadas, con el desarrollo de nuevos fármacos antineoplásicos dirigidos frente a dianas moleculares como el receptor EGFR o PDL1, han cobrado gran relevancia por ser esta toxicidad limitante de la dosis para muchas drogas. La frecuencia de las complicaciones mucocutáneas de la quimioterapia son un reflejo de la alta tasa proliferativa de estos tejidos, que los hace particularmente susceptibles a la acción de los fármacos quimioterápicos.

El diagnóstico de reacciones cutáneas en el paciente con cáncer es especialmente difícil dada la complejidad de manifestaciones, la presencia de otras enfermedades concomitantes, la polifarmacia y la inmunosupresión.

Se han descrito en la literatura numerosas reacciones cutáneas inducidas por la quimioterapia u otros fármacos antidiaria (inhibidores anti-EGFR, antimultiquinasas, anti-mTOR o inmunoterapia) con diversos grados de frecuencia y gravedad, y aunque estas complicaciones raramente son fatales, es importante reconocerlas para un adecuado manejo del paciente con cáncer, ya que pueden dar lugar a una significativa morbilidad, desfiguración cosmética y angustia. Además, el correcto tratamiento de la toxicidad cutánea puede permitir la administración de los fármacos antineoplásicos durante un periodo de tiempo adecuado y a una dosis óptima, puesto que la aparición de esta complicación puede limitar la dosis de muchas drogas, comprometiendo su eficacia.

En resumen, el correcto manejo de la toxicidad cutánea asociada a los agentes antineoplásicos es necesario para la administración adecuada del fármaco seleccionado y para mejorar la calidad de vida y los resultados clínicos.

PALABRAS CLAVE: Quimioterapia. Toxicidad cutánea. Rash folicular. Xerosis. Paronyquia.

ABSTRACT

Dermatologic complications of chemotherapy has become an increasingly important issue in the management of patients with cancer, and in recent decades, with the development of new anticancer drugs directed against molecular targets as the EGFR receptor or antiPDL1, have gained great relevance because this dose limiting toxicity for many drugs. The frequency of complications of chemotherapy mucocutaneous are a reflection of the high proliferative rate of these tissues that make them particularly susceptible to the action of chemotherapeutic drugs.

The diagnosis of skin reactions in cancer patients is particularly difficult, given the complexity of events, the presence of other comorbidities, polypharmacy and immunosuppression.

Numerous skin reactions induced by chemotherapy or other antitarget drugs (anti-EGFR inhibitors, anti-kinase inhibitors, anti mTOR or immunotherapy) have been described in the literature, with varying degrees of frequency and severity, and although these complications are rarely fatal, it is important to recognize them for proper management of patients with cancer, as they may result in a significant morbidity, cosmetic disfigurement and distress. Also, suitable treatment of the skin toxicity may allow administration of antineoplastic drugs over a suitable time period and an optimal dose because the occurrence of this complication may limit the dosage of many drugs compromising its effectiveness.

In summary, the proper management of skin toxicity associated with chemotherapeutic agents is necessary for the proper administration of the right drug, improve quality of life and clinical outcomes.

KEY WORDS: Chemotherapy. Cutaneous toxicity. Follicular rash. Xerosis. Paronychia.

INTRODUCCIÓN

El avance en el desarrollo de la terapia con medicamentos contra el cáncer y su detección ha llevado a un aumento en la incidencia de reacciones adversas cutáneas después de la terapia con estos medicamentos. Se cree que la quimioterapia convencional y la inmunoterapia dirigida se toleran bien, pero pueden causar diversas reacciones adversas cutáneas, que van desde toxicidades cutáneas que no ponen en peligro la vida (como paroniquia, erupción acneiforme y alopecia) hasta reacciones adversas cutáneas graves que amenazan la vida, como el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Se piensa que estas erupciones de fármacos son reacciones mediadas inmunológicamente, que se denominan reacciones adversas de tipo B. Sin embargo, el mecanismo patogénico de las reacciones de los fármacos contra el cáncer, incluida la quimioterapia, la terapia dirigida y la inmunoterapia, es poco conocido.

Aunque las lesiones dermatológicas representan un efecto secundario de la terapia antineoplásica, es importante, sin embargo, descartar otras etiologías, como una reacción de hipersensibilidad cutánea, la exacerbación de una patología dermatológica preexistente, una infección, una diseminación cutánea tumoral, un fenómeno paraneoplásico, la enfermedad del injerto contra el huésped o un trastorno nutricional.

El diagnóstico preciso y el manejo de efectos secundarios relacionados con los agentes antineoplásicos requieren que el clínico tenga conocimiento de los patrones de reacción cutánea más frecuentes de los medicamentos que recibe el paciente. El clínico también debe estar familiarizado con las manifestaciones cutáneas de ciertos tipos de cáncer, así como con los efectos dermatológicos de otras formas de tratamientos. En algunos casos, la incertidumbre de diagnóstico solo puede aclararse con un fármaco, y el médico debe determinar si la reexposición es médicamente justificable. Las complicaciones cutáneas de los agentes citotóxicos comprenden (Tablas I y II):

1. Reacciones en el lugar de la inyección.
2. Reacciones a la infusión.
3. Prurito.
4. Alopecia.
5. Alteraciones ungueales.
6. Mucositis.
7. Edema.
8. Eritema acral, síndrome de Burgdorf, eritrodisestesia palmoplantar, síndrome mano-pie, eritema tóxico de palmas y plantas.
9. Dermatitis bullosa o ampollar.
10. Erupción liquenoide.
11. Acné.
12. Hidradenitis ecrina neutrofilica.
13. Vasculitis leucocitoclástica.

14. Otras manifestaciones de las vasculitis.
15. Hiperpigmentación.
16. Necrosis cutánea por extravasación de citostáticos.
17. Tricomegalia.
18. Xerosis.

TABLA I
FÁRMACOS IMPLICADOS CON MAYOR FRECUENCIA
EN LOS DISTINTOS CUADROS CLÍNICOS CUTÁNEOS
SECUNDARIOS A LA QUIMIOTERAPIA

Alopecia

5-fluorouracilo, bleomicina, ciclofosfamida, daunorubicina, docetaxel, doxorubicina, etopósido, metotrexato y paclitaxel

Eritrodisestesia acral

5-fluorouracilo, 6-mercaptopurina, bleomicina, ciclofosfamida, cisplatino, citarabina, docetaxol, doxorubicina, etopósido, hidroxiurea, interleucina 2, lomustina, melfalán, metotrexato, paclitaxel y capecitabina

Efecto rellamada

5-fluorouracilo, actinomicina, bleomicina, ciclofosfamida, citarabina, docetaxel, doxorubicina, etopósido, hidroxiurea, lomustina, melfalán, metotrexato, tamoxifeno y vinblastina

Fotosensibilidad

5-fluorouracilo, dacarbazina, metotrexato, mitomicina C, tegafur y vinblastina

Hidradenitis ecrina neutrofilica

Bleomicina, ciclofosfamida, citarabina, clorambucilo, doxorubicina, lomustina, mitoxantrona

Onicodistrofia

5-fluorouracilo, bleomicina, ciclofosfamida, doxorubicina, hidroxiurea y docetaxel

Mucositis

5-fluorouracilo, actinomicina, bleomicina, daunorubicina, docetaxel, metotrexato y adriamicina

Pigmentaciones

Busulfán, ciclofosfamida, hidroxiurea, metotrexato y bleomicina

Difusas

Flageladas: bleomicina
Supravenosas: fotemustina, vincristina
Mucosas: 5-fluorouracilo, busulfán, cisplatino, doxorubicina, hidroxiurea y tegafur
Ungueales: bleomicina, ciclofosfamida, doxorubicina e hidroxiurea

TABLA II
ENTIDADES CLINICOPATOLÓGICAS INDUCIDAS
POR LA QUIMIOTERAPIA SEGÚN LA ESTRUCTURA
CUTÁNEA QUE SE AFECTA

<i>Reacciones de toxicidad directa</i>	
– Queratinocitos	<ul style="list-style-type: none"> • Necrólisis epidérmica localizada • Necrólisis epidérmica generalizada • Reactivación de radiodermatitis • Eritema acral inducido por la quimioterapia
– Folículos pilosos	<ul style="list-style-type: none"> • Alopecia • Foliculitis
– Glándulas ecrinas	<ul style="list-style-type: none"> • Hidradenitis ecrina neutrofílica • Siringometaplasia escamosa
– Melanocitos	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperpigmentación • Tejido celular subcutáneo • Necrosis por extravasación
– Uñas	<ul style="list-style-type: none"> • Onicólisis y onicomadesis
<i>Reacciones</i>	
– Líneas de hipersensibilidad Beau	<ul style="list-style-type: none"> • Tipo I: urticaria • Tipo III: vasculitis leucocitoclástica • Tipo IV: dermatitis de contacto sistémica

LESIONES CUTÁNEAS SECUNDARIAS A QUIMIOTERAPIA

REACCIONES EN EL LUGAR DE LA INYECCIÓN

Es, con diferencia, el efecto secundario cutáneo más frecuente durante el tratamiento con terapias biológicas.

La reacción cutánea en el lugar de la administración puede ocurrir en el 612% de las ocasiones en las que se administra un fármaco citotóxico o biológico, aunque varía dependiendo de la enfermedad que esté tratándose (3,4).

La administración subcutánea de determinados citotóxicos, como cisplatino, paclitaxel, etopósido, dacarbazina (DTIC), carmustina o tenipósido, puede causar una reacción en el lugar de la inyección y se manifiesta por un eritema de leve a moderado, escozor, sensibilidad y/o inflamación.

Un pequeño porcentaje de casos puede desarrollar recidivas de reacciones locales (fenómeno *recall* o de recuerdo) en el lugar de las inyecciones previas durante nuevas administraciones del medicamento. Este hecho se ha observado en relación con radioterapia previa o tras la extravasación de agentes citotóxicos de la familia de las antraciclinas.

Estas reacciones consisten en el desarrollo de un eritema pronunciado con edema y la inflamación de la zona afectada, que se muestra caliente al tacto y ligeramente dolorosa tras la administración de doxorrubicina en pacientes que presentaron previamente una extravasación incluso meses después y aunque se haya observado mejoría de la piel afectada. La administración local de corticoides y el enfriamiento suelen ser suficientes para mejorar los síntomas.

La gravedad de la lesión tisular asociada con la extravasación es dependiente de la concentración y de la cantidad inyectada del agente quimioterapéutico. Se considera que los fenómenos cutáneos de recuerdo son el resultado de la acumulación de fármacos citotóxicos en la piel y de tejido dañado como consecuencia de un aumento en la permeabilidad microvascular debido a la lesión en la piel por la extravasación. Este fenómeno ocurre incluso tras el cambio a otro régimen quimioterapéutico como consecuencia de un aumento de la concentración del fármaco en el tejido lesionado.

El estudio histológico e inmunofenotípico revela un infiltrado linfocitario perivascular superficial, compuesto principalmente por linfocitos CD4 positivos en el caso de reacciones en el sitio de inyección y de linfocitos CD8 positivos en el lugar de la reacción de recuerdo.

Se han documentado manifestaciones similares durante el tratamiento con vinorelbina y metotrexato.

Este fenómeno puede evitarse variando el sitio de inyección y, si ocurre, la aplicación de medidas locales es suficiente para controlar los síntomas. Rara vez será motivo de la suspensión del tratamiento.

REACCIONES A LA INFUSIÓN

Este efecto secundario está relacionado con la fabricación de antiglobulinas del medicamento.

La reacción a la infusión puede ocurrir como una reacción aguda cuando esta tiene lugar durante la infusión o en las primeras 24 horas de la misma o como una reacción posinfusional o de tipo retardado cuando sucede entre las 24 horas y los 14 días posteriores a la infusión.

Los signos y síntomas clínicos que se describen son hipotensión o hipertensión, dolor torácico, palpitaciones, disnea, fiebre, erupciones en la piel, dolor de cabeza, náuseas y vómitos.

Los síntomas cutáneos pueden variar desde una sensación de ardor con un mínimo eritema hasta un enrojecimiento y/o una erupción urticarial localizados en el área de acceso vascular. En algunos casos se trata de una reacción localizada en el sitio de la inyección con eritema, prurito y urticaria que aparece al aplicarse la primera inyección, pero que no progresa. En ocasiones esta reacción localizada se confunde con una reacción por extravasación. También se ha informado una erup-

ción similar al síndrome del hombre rojo inducido por vancomicina durante el tratamiento con paclitaxel.

Menos del 1% de estas reacciones son lo suficientemente graves como para interrumpir el tratamiento y necesitar una intervención inmediata. En la mayoría de los casos la reducción de la perfusión será suficiente para controlar los síntomas (5).

Se trata de reacciones poco frecuentes relacionadas, en especial, con los taxanos, doxorubicina, daunorubicina, citarabina, Lasparaginasa, etopósido y tenipósido, procarbazona y cisplatino. Los anticuerpos monoclonales rituximab, cetuximab y trastuzumab causan estas reacciones entre el 3,5% y el 18% de los pacientes. También son desencadenadas por los vehículos y fármacos como nitrosoureas, idarubicina y dactinomicina (6).

La incidencia de reacciones anafilactoides es en particular elevada cuando se usa daunorubicina liposomal y doxorubicina (del 9% al 14%) y remite al suspenderse la infusión (7).

Puede ser causada, en la práctica, por cualquier agente. En resumen, en la práctica clínica debe tenerse en cuenta cualquier agente. El mecanismo patogénico de la mayoría de los casos se considera un mecanismo sin mediación inmunológica en lugar de una verdadera reacción anafiláctica, de manera que en las reacciones leves o moderadas la administración posterior del fármaco bajo medidas profilácticas, como antihistamínicos o corticosteroides, así como el ajuste de la dosificación, serán suficientes para controlar la reacción. No obstante, se han descrito casos en los que el pretratamiento con corticosteroides ha aumentado la tasa de reacciones infusionales, probablemente por los propios efectos secundarios de la premedicación, de manera que la mejor forma de evitar la reacción de infusión grave es con la propia terapia biológica que esté usándose, como ocurre en casos tratados con cetuximab y trastuzumab, en los que la administración de una segunda dosis del fármaco está fuertemente asociada con un menor índice de desarrollo de anticuerpos.

Las reacciones a la perfusión de tipo tardío ocurren en aproximadamente un 12,8% de los pacientes tratados con anticuerpos monoclonales (rituximab, cetuximab, trastuzumab, etc.) (8).

Las reacciones más importantes después de la infusión incluyen el síndrome de Stevens Johnson, la enfermedad del suero y la vasculitis. De forma característica, la enfermedad del suero se desarrolla 813 días después de la exposición a un antígeno; por lo tanto, esta reacción se desarrolla posiblemente como resultado de la primera o de la segunda dosis. Estas reacciones se consideran mediadas por inmunidad, por lo general como una reacción de hipersensibilidad de tipo III. En estos pacientes se observa una disminución de la respuesta clínica al tratamiento, probablemente relacionada con la acción de los anticuerpos neutralizantes generados contra el anticuerpo monoclonal.

PRURITO

Aunque según algunos estudios la tasa de aparición de prurito puede llegar a ser hasta del 8%, las tasas notificadas de prurito varían ampliamente, y suele ser un efecto secundario menos relevante de lo que se ha informado en algunos trabajos (9).

En ningún caso se ha tenido que parar el tratamiento para controlar los síntomas, y en la mayoría de los prospectos consta como efecto secundario reconocido.

ALOPECIA

La caída del cabello es el segundo efecto adverso más frecuente y afecta por igual a ambos sexos. Usualmente esta se inicia entre los 7 y los 10 días y continúa hasta el segundo o tercer mes. La forma más frecuente es el efluvio anágeno por acción directa sobre los pelos en fase rápida de crecimiento.

La mayoría de estos agentes dañan el ADN o interfieren con la formación del huso mitótico y, dado que la mayoría del cabello del cuero cabelludo se encuentra en fase anágena la mayor parte del tiempo, la interrupción de la replicación de las células de la matriz induce una involución catágena prematura con formación de pelos débiles proclives a la ruptura. La pequeña proporción de pelos en fase telógena de reposo, al ingresar a la fase anágena, sufre la misma transformación y completa la caída del cabello hasta alcanzar la pérdida total del pelo y, del mismo modo, en el resto del cuerpo.

La alopecia es universal y, en la gran mayoría de los casos, transitoria, por lo que el cabello vuelve a crecer una vez concluido el tratamiento. No obstante, se han publicado casos de alopecia definitiva asociados a busulfán (50% de los casos) y ciclofosfamida. Los taxanos y las antraciclinas son las drogas más relacionadas con ese efecto, y ocurre en el 50% de los pacientes tratados con interferón, independientemente de la dosis. También se han publicado cambios en el color y en la forma del pelo de estos pacientes (10).

Se han ensayado estrategias para controlar la pérdida del cabello, como el enfriamiento del cuero cabelludo mediante gorros hipotérmicos o el uso de bandas elásticas para reducir la cantidad de droga que llega al área, pero con ninguna de estas medidas se han conseguido resultados efectivos. En la actualidad están ensayándose modificadores del ciclo de crecimiento del pelo, citoquinas y factores de crecimiento, antioxidantes e inhibidores de apoptosis. Hasta el momento, en humanos, el minoxidilo parece ser el más efectivo para reducir la severidad y acortar la duración de la alopecia, pero no logra prevenir completamente la pérdida del cabello. Recientemente se publicó un estudio de fase I para la prevención de la alopecia inducida por quimioterápicos con lovastatina, un hipolipemiante con acción inhibitoria de la HMGCoA reductasa (11).

ALTERACIONES UNGUEALES

Los taxanos (docetaxel y paclitaxel) y el etopósido son las principales drogas involucradas en las alteraciones de las uñas. Entre el 30% y el 40% de los pacientes tratados con docetaxel experimentan alteraciones ungueales, y con paclitaxel entre el 16% y el 27,6% desarrollan toxicidad ungueal. También se ha descrito onicolisis con exudado en el hiponiquio, secundario a la terapia con capecitabina, hidroxioureas y premetrexed. La melanoniquia se asocia a antraciclina.

En general, la magnitud del daño depende de la cantidad de droga administrada y el tipo de alteración se correlaciona con el número de ciclos administrados y no existen medidas preventivas eficaces (12,13).

Las alteraciones ungueales asociadas a quimioterapia más frecuentes son (14):

- *Líneas de Beau*. Su profundidad es variable. Pueden ocupar la totalidad o solo parte del grosor de la uña. Se inician en la matriz y van avanzando distalmente conforme crece la uña. Aparecen en múltiples enfermedades, además de con la quimioterapia. Cuando están aisladas, orientan hacia una causa traumática, inflamatoria o neurológica. En cambio, cuando son múltiples, hay que descartar enfermedades sistémicas, como viriasis (sarampión o parotiditis), infecciones bacterianas (como neumonías) o enfermedades coronarias, además de toxicidad a fármacos.
- *Onicolisis*. Se denomina a la separación espontánea de la placa ungueal. Comienza en el borde libre y/o lateral de la lámina y generalmente avanza hacia la zona proximal. Debajo de la uña, puede producirse un cambio de color secundario al acúmulo de bacterias u hongos. No es exclusivo de la administración de quimioterapia y puede observarse tanto en enfermedades dermatológicas como psoriasis, eccema, sífilis, liquen plano o tras traumatismos, como en procesos sistémicos: embarazo, infecciones, hipertiroidismo o hipotiroidismo, pelagra, vasculopatías periféricas e hiperhidrosis, entre otras.
- *Onicomadesis*. Es un desprendimiento periódico de la uña que se inicia en el extremo proximal.
- Dolor, engrosamiento o adelgazamiento.
- *Melanoniquia trasversa*. Es una pigmentación negra o parda en la placa ungueal. Puede observarse de manera fisiológica en pacientes con fototipo alto o secundario, además de las provocadas por la exposición a fármacos, a traumatismos, inflamación o enfermedades sistémicas.
- *Leuconiquia*. Se denomina así a la decoloración blanca de la uña. Es característica la leuconiquia transversal (línea de Mee) debida a fármacos, y que se diferencia de la leuconiquia total (es una forma rara hereditaria autosómica dominante) y la leuconiquia punteada, secundaria a traumatismos

leves de la matriz o en personas sanas en forma de variante de la normalidad.

- *Líneas de Muercke o leuconiquia estriada*. Son bandas rosadas entre dos blancas, paralelas a la lúnula. Se asocian a hipoalbuminemia.
- *Hemorragia subungueal*.
- *Supuración subungueal*.
- *Paroniquia* es la inflamación intensamente dolorosa del pliegue posterior de la uña. Puede ser también secundaria a traumatismos, férulas u onicofagia. Cuando es aguda, suele deberse a infección por *Staphylococcus*. Su manejo requiere drenaje y antibioterapia.
- *Granuloma biogénico*.

Cuando se presentan estas alteraciones, usualmente la mayoría o todas las uñas se ven comprometidas. Muchos de los cambios son asintomáticos y solo causan problemas cosméticos, mientras que otros pueden estar acompañados de molestias o dolor y afectar negativamente a la habilidad del paciente para realizar actividades manuales o incluso deambular.

Las anomalías ungueales son el resultado de toxicidad en los distintos constituyentes de las uñas, como la matriz ungueal, el lecho ungueal, los tejidos periungueales y los vasos sanguíneos. Así que la pigmentación ungueal es el resultado de los efectos tóxicos en la matriz ungueal, que conlleva la activación de melanocitos. La aparición de hemorragias en astilla y hematomas subungueales podría explicarse por la trombocitopenia y las anomalías vasculares inducidas por los fármacos. Las líneas de Beau son signos de arresto en la proliferación epitelial. La presentación clásica afecta a todas las uñas en niveles similares, aproximadamente de cuatro a ocho semanas después de un evento sistémico agudo. Debido al estado de inmunosupresión inducido por la quimioterapia, muchas de estas alteraciones ungueales son propensas a desarrollar infecciones bacterianas secundarias, por lo que puede ser recomendable el uso de antisépticos tópicos. Asimismo, se favorece la instalación de infecciones por hongos, por lo que siempre debe descartarse su presencia. Aquellos pacientes con cuadros de paroniquia bacteriana severa o abscesos subungueales deben ser tratados con antibioticoterapia sistémica y, del mismo modo, aquellos casos de infección por hongos.

MUCOSITIS

La mucositis se trata de la inflamación de la mucosa del tracto digestivo. Se extiende desde la boca hasta el ano. Es un efecto secundario muy frecuente: aparece hasta en un 3540% de los pacientes que reciben quimioterapia, hasta en un 76% de los pacientes trasplantados de médula ósea tienen problemas bucales y en los que reciben radioterapia sobre la cavidad oral, su incidencia es cercana al 100% (15).

Además del empleo de quimioterápicos, son factores de riesgo para su desarrollo: boca mal cuidada, la existencia de patología dental (caries, patología periapical o enfermedad periodontal), el tratamiento de radioterapia concomitante y la presencia de neutropenia.

Se manifiesta principalmente con enrojecimiento y/o úlceras en la mucosa. Inicialmente suele aparecer sequedad bucal y sensación quemante, y puede evolucionar a dolor severo (si aparecen grandes úlceras). Suele autolimitarse en el tiempo, con una duración media de 14 días. El principal problema es la dificultad para la alimentación. En ocasiones, es necesario el ingreso para hidratación y nutrición.

La mucositis puede aparecer en cualquier mucosa del cuerpo: boca (estomatitis), esófago (esofagitis), intestino (enteritis), recto (proctitis) y mucosa genital, aunque la localización más frecuente es la boca, sobre todo en las zonas del epitelio no queratinizado: paladar blando, mucosa vestibular, cara interna de labios, cara ventral de la lengua y suelo de la boca. En ocasiones la clínica se complica con infecciones por *Candida* o herpes simple, dada la inmunosupresión inducida por la quimioterapia.

Dependiendo del momento de la aparición, las mucositis tienen dos mecanismos diferentes de producción:

1. Mucositis por toxicidad directa de los quimioterápicos sobre las células de la capa basal epitelial de las mucosas. Aparece entre la segunda y la tercera semana del tratamiento y los fármacos que con más frecuencia lo producen son: metotrexato, 5-fluorouracilo (5FU), arabinósido de citosina (ARAC), doxorubicina, actinomicina D, mitoxantrone, bleomicina, vincristina, vinblastina, etopósido, interleukina, sunitib, sorafenib, bevacizumab y erlotinib.
2. Mucositis por toxicidad indirecta, producida por el efecto citotóxico de la quimioterapia sobre la médula ósea. Coincide con el nadir de la quimioterapia (714 días posquimioterapia), se asocia a neutropenia y su recuperación va asociada al aumento de las cifras de leucocitos.

La gravedad de la mucositis viene dada por los criterios de toxicidad del National Cancer Institute (NCI):

- Grado 0. No mucositis.
- Grado 1. Eritema, dolor moderado y úlceras no dolorosas.
- Grado 2. Eritema con edema y úlceras dolorosas pero que permiten la ingesta oral.
- Grado 3. No es posible la ingesta oral.
- Grado 4. Requiere nutrición enteral o parenteral.

El tratamiento recomendado es (16):

- Higiene bucal adecuada.
- Enjuagues con anestésicos tópicos (lidocaína viscosa, benzocaína y solución de difenhidramina).
- Fármacos que recubren las mucosas (enjuagues con soluciones antiácidas).
- Vitamina E: 200-400 mg /día.

- Analgésicos orales; en ocasiones es necesario el empleo de mórficos.

En paciente con candidiasis oral, enjuagues con nistatina tópica o antifúngicos orales. No debe utilizarse bicarbonato ni clorhexidina por interaccionar con los antifúngicos.

La aplicación de algunos protectores de la mucosa para disminuir el dolor bucal por la mucositis, como el sucralfato y el hidróxido de magnesio, han mostrado resultados dispares. El sucralfato es un fármaco antiulceroso protector de la mucosa digestiva que actúa formando una barrera protectora, además de incrementar la producción local de prostaglandina E2. Sin embargo, los estudios concluyen que el sucralfato parece ser más efectivo en la prevención de la mucositis inducida por quimioterapia que en su tratamiento una vez instaurada.

En pacientes con neoplasias hematológicas, se ha recomendado la palifermina, también conocida como factor de crecimiento 1 del queratinocito, que actúa a través del receptor KGF. Este fármaco ha sido aprobado para disminuir la prevalencia y la duración de la mucositis oral grave (17,18). En un ensayo aleatorizado y controlado con placebo, la palifermina también redujo la incidencia de mucositis oral en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados con quimioterapia basada en fluorouracilo (19,20).

Otras estrategias terapéuticas recientemente ensayadas han sido un protector de la mucosa oral constituido por polivinilpirrolidona y ácido hialurónico, que se han mostrado eficaz tanto en la disminución del dolor bucal como en la reducción del grado de mucositis (21). Su administración se recomendaría en fases precoces de mucositis (de grado III de la OMS) tres veces al día, 1 hora antes de las comidas.

A los pacientes se les debe recomendar:

1. Higiene bucal adecuada: utilización de cepillo suave y realizar enjuagues orales con colutorios (solución salina 0,9%, bicarbonato sódico y evitar colutorios con alcohol).
2. Antes del inicio del primer ciclo de quimioterapia, debería realizarse una revisión de la cavidad oral y de las piezas dentales para detectar posibles alteraciones y disminuir sus complicaciones durante el tratamiento.
3. Hidratación de los labios (aceite de oliva, cremas labiales). En caso de sangrado, utilizar bastoncillos de algodón.
4. Evitar alimentos ácidos, fritos, amargos, picantes, muy salados o muy condimentados, así como los alimentos calientes.
5. Evitar verduras crudas, frutas verdes, bebidas gaseosas, etc.
6. Tomar preferentemente alimentos blandos o triturados.
7. Si el paciente tiene una ingesta escasa, hay que valorar la adición de alimentos proteicos (queso, clara de huevo, pollo...), grasos (mantequi-

- lla, aceite, nata...) e hidratos de carbono (miel y zumos).
8. Los suplementos de glutamina parecen disminuir la mucositis secundaria a radioterapia.
 9. La crioterapia podría ser beneficiosa: masticar hielo unos minutos antes de la quimioterapia.
 10. Comentar con su oncólogo en caso de dolor intenso que impide la ingesta.

EDEMA

Se han publicado casos en pacientes tratados con inhibidores EGFR, gemcitabina, etc., de edema localizado en la cara y en los miembros. En algunos casos el edema es periférico y severo y requiere la suspensión definitiva del fármaco y el tratamiento con corticoides (22).

ERITEMA ACRAL, SÍNDROME DE BURGENDORF, ERITRODISESTESIA PALMOPLANTAR, SÍNDROME DE MANO PIE Y ERITEMA TÓXICO DE PALMAS Y PLANTAS

En general se asocia a una infusión prolongada de 5-fluorouracilo, hidroxiurea, metotrexate, citarabina, docetaxel, doxorubicina (incluyendo la forma liposomal), capecitabina e inhibidores de la tirosina quinasa.

Representa la toxicidad limitante de muchos fármacos como la capecitabina, la infusión prolongada de 5FU y la adriamicina liposomal o lipídica. Suele aparecer a los pocos días de iniciado el tratamiento (generalmente después del primer o segundo ciclo) y se resuelve espontáneamente en 1 o 2 semanas tras finalizarlo. Es dosis dependiente y más frecuente y severo en mujeres, pacientes de edad avanzada o con compromiso vascular periférico. Comienza con disestesias (hormigueo, entumecimiento, etc.) de palmas y plantas. En pocos días se agrega eritema, edema y descamación. Puede progresar con aparición de dolor, ampollas, fisuras, úlceras y diversos grados de afectación funcional. En pacientes de raza negra se ha descrito la presencia de importante queratodermia, que no se ve en la raza blanca, y mayor severidad del síndrome (Fig. 1).

Para valorar su severidad se han propuesto varias clasificaciones. Las más usadas son las de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la del Instituto Nacional del Cáncer (NCI), que gradúan esta toxicidad en tres niveles:

1. El grado I se caracteriza por entumecimiento, disestesia/parestesia, hormigueo, tumefacción dolorosa o indolora o eritema de las manos y/o los pies y/o incomodidad, sin interferencia en las actividades normales del paciente.
2. El grado II se manifiesta como un eritema doloroso y tumefacción de manos, con compromiso de las actividades de la vida diaria.



Fig. 1. Eritrodisestesia palmar secundario a capecitabina.

3. El grado III se presenta como una descamación húmeda, ulceración, aparición de vesículas y dolor intenso discapacitante.

Los grados II y III requieren interrupción del tratamiento hasta que desaparezca el efecto o disminuya en intensidad a grado I; entonces puede reiniciarse con dosis más bajas.

Se desconoce la fisiopatología de esta toxicidad, pero se ha sugerido que podría tratarse de un efecto tóxico directo por acumulación de las drogas en las glándulas ecrinas y, en consecuencia, el desarrollo de siríngometaplasia escamosa, caracterizada por metaplasia y necrosis focal del epitelio del ducto ecrino. Se ha postulado que el eritema acral puede ser la consecuencia de una interacción entre linfocitos *natural killers* y queratinocitos en el aparato ecrino (28). De hecho, el estudio histológico muestra una degeneración vacuolar de las células de la capa basal y ampollas espongióticas en la epidermis, conductos ecrinos atrofiados y edema papilar con infiltración perivascular moderada de mononucleares y neutrófilos hipersegmentados. Con técnicas de inmunohistoquímica se identifican leucocitos mononucleares CD3CD16+CD56+ del tipo *natural killers*. Los ductos ecrinos expresan HLADR y moléculas de adhesión (ICAM1).

Suele ser una afección autolimitada en 1 a 2 semanas, aunque en ocasiones persisten el eritema y las disestesias. La entidad tiene tendencia a la recurrencia menos severa cuando se reinstala el tratamiento. La vitamina B₆ tiene un beneficio modesto como terapia de prevención. Una vez desarrollada, los síntomas pueden aliviarse mediante analgésicos y compresas frías. Los casos de leves a moderados del síndrome mano pie solo requieren tratamiento sintomático, que consiste en evitar el empleo de calzado ajustado o muy holgado, aplicar emolientes, compresas o baños fríos y administrar corticoides tópicos de mediana o alta potencia por cortos periodos. Algunos autores sugieren agregar a los emolientes sulfato de hidroxiquinolona, amifostina o urea. También se han descrito mejorías del síndrome mano pie tras el uso de parches de nicotina, vitamina E, piridoxina e inhibidores

de la ciclooxigenasa (COX 2), aunque su eficacia es más bien anecdótica. En los casos más severos, además de las medidas ya mencionadas, pueden utilizarse adhesivos con cianoacrilato si hay fisuras o apósitos hidrocoloides si hay ulceración. En los grados II y III, si las medidas de sostén son insuficientes, puede suspenderse la droga hasta lograr mejoría y luego retomarla reduciendo la dosis entre un 25% y un 50%. En el grado IV se interrumpe definitivamente el tratamiento o se procede como en los casos anteriores, con reducción del 50% de la dosis (23,28).

DERMATOSIS BULLOSA O AMPOLLAR

Es una entidad poco frecuente (1/1000-10000 casos tratados con quimioterapia). Se postula que la acumulación del fármaco en áreas de edema favorece su depósito en el tejido subcutáneo y cutáneo, aumentando los efectos tóxicos locales. Aunque la inmunofluorescencia es negativa, también se han reportado casos de dermatosis lineal con depósito de IgA, subepidérmico asociado a la terapia con vancomicina y gemcitabina (29). Esta afección se manifiesta 12 a 15 días después de iniciado el tratamiento.

Estas variantes de toxicodermia son muy difíciles de distinguir de sus homólogas no medicamentosas. La sospecha clínica es fundamental para establecer el diagnóstico de toxicodermia, aunque es difícil, dado que a veces las lesiones aparecen un tiempo después de haberse iniciado el tratamiento. La mejor manera de confirmar el diagnóstico es conseguir la remisión de las lesiones tras sustituir o retirar el medicamento causal. Microscópicamente, puede sospecharse la etiología medicamentosa cuando el patrón típico de una determinada entidad se combina con otros patrones que son incongruentes en este contexto, como, por ejemplo, la existencia de daño vasculítico o liquenoide. Además, las lesiones tipo pénfigo por fármacos tienden a tener menos infiltrado inflamatorio que las del pénfigo usual.

ERUPCIÓN LIQUENOIDE

Se trata de una erupción formada por pápulas eritematosas de aspecto liquenoide de distribución caprichosa, que histológicamente se caracterizan por un infiltrado linfocitario difuso en dermis superficial, con degeneración de la capa de las células basales y focos de necrosis epidérmica. Los factores desencadenantes de este tipo de reacción no están claros, aunque los hallazgos histológicos sugieren un efecto inmunológico citotóxico mediado por la inhibición del TNF en lugar de un estímulo directo ocasionado por estos fármacos (30).

La suspensión del medicamento y/o la corticoterapia sistémica inducen la remisión de las lesiones.

ACNÉ

Constituye el efecto adverso más común (45-100%) de los inhibidores EGFR, con una frecuencia variable para los distintos inhibidores: para gefitinib, del 37% al 55%; para erlotinib, del 77% al 79%, y el cetuximab muestra la incidencia más alta: 75%-100%. La incidencia y el grado de la toxicidad se correlacionan con el incremento de la dosis y con la duración del tratamiento con inhibidores EGFR (EGFRi), y se ha considerado como un marcador de eficacia terapéutica y un predictor de supervivencia.

No se ha encontrado asociación entre el aspecto y la severidad de la erupción y la historia de acné, seborrea o rosácea. Tampoco se han observado diferencias asociadas al sexo o fototipo (31-35).

Se piensa que la pérdida de la expresión de los EGFR en los queratinocitos lleva a la detención del crecimiento de las capas basales, a la iniciación de la diferenciación y a la apoptosis. Este último mecanismo se produce por la inhibición de la progresión del ciclo celular de G1 a S por parte de los EGFRi. De hecho, en estudios por inmunohistoquímica se ha confirmado que existe una disminución de marcadores de proliferación celular como Ki-67 y sobreexpresión de inhibidores del crecimiento, como p27. La inhibición de EGFR reduce la expresión de proteínas del citoesqueleto (vinculina, actina α 1), que facilitan la movilidad y la maduración de los queratinocitos. Esta alteración en el crecimiento y en la diferenciación sería la responsable de cambios en el estrato córneo del infundíbulo folicular, lo que provoca hiperqueratosis, descamación anormal y obstrucción del folículo piloso, con el consiguiente desarrollo de lesiones acneiformes. La liberación al estroma de citoquinas inflamatorias favorece el reclutamiento de leucocitos (neutrófilos, monocitos y linfocitos), lo que contribuye a la producción de la foliculitis.

Se caracteriza por pápulas y pústulas monomorfas con distribución folicular, aisladas o agrupadas sobre una base eritematosa. Las pústulas pueden agruparse dejando un eritema cubierto de costras amarillentas y untuosas que simulan una dermatitis seborreica. En otras ocasiones las lesiones en rostro pueden manifestarse como un eritema difuso con papulopústulas foliculares y telangiectasias, similar a una rosácea. En casos de mayor intensidad, pueden formarse costras hemorrágicas, necrosis o ulceraciones sobre las pústulas secundarias a un proceso inflamatorio de mayor intensidad. Pueden aparecer telangiectasias en rostro, retroauriculares y tronco, que, al desaparecer, dejan zonas hiperpigmentadas. El *rash* se localiza habitualmente en zonas seborreicas, como nariz, surco nasogeniano, mentón, región malar y frontal; cuello, región preesternal, hombros, región superior de dorso y cuero cabelludo. Las palmas y las plantas suelen estar respetadas. También se ha descrito que respeta la zona previamente tratada con radioterapia

como resultado del daño vascular secundario a radiación, que impediría la llegada de la droga a la zona.

Aparece en la primera semana posterior al inicio del tratamiento y alcanza su mayor intensidad en la segunda o tercera semanas, aunque en casos excepcionales puede ocurrir de forma más tardía. Desaparece en forma progresiva e incluso espontánea, y puede dejar hiperpigmentación residual o xerodermia. No obstante, la tendencia espontánea es a la estabilización y a la mejoría de las lesiones en el transcurso de las semanas, sin necesidad de suspender ni modificar el tratamiento oncológico. Al reintroducir el fármaco puede aparecer un nuevo brote de lesiones, aunque generalmente son de menor intensidad.

El estudio microbiológico de las lesiones para bacterias, hongos, levaduras (*Malassezia spp*) y *Demodex* suelen ser negativos. El aislamiento de especies posiblemente preexistentes, como *Propionibacterium acnes* o *Malassezia furfur*, se ha demostrado en algunos pacientes de forma excepcional, y en algunos casos en los que se ha aislado *Staphylococcus aureus* de las lesiones, ha persistido en los cultivos tras la terapia antibiótica.

Para clasificar la severidad, se utilizan los criterios del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) (Tabla III).

Múltiples estudios correlacionan la eficacia terapéutica del tratamiento de quimioterapia con el *rash* cutáneo, especialmente con erlotinib y cetuximab. El estudio de registro de cetuximab publicado por Cunningham en 2004 comparó el uso de cetuximab como monoterapia con la combinación con irinotecán en cáncer colorrectal metastásico: se encontró una mayor tasa de respuesta en pacientes tratados con cetuximab (el 25,8% frente al 6,3% en el grupo de terapia combinada) (36). Además, el tiempo medio de supervivencia fue significativamente mayor en el grupo que presentaba el *rash* cutáneo (9,1 meses frente a 3 meses en el grupo de terapia combinada, y 8,1 meses

frente a 2,5 meses en el grupo de monoterapia). Otro estudio realizado en 57 pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas investigó la relación potencial entre el *rash* cutáneo y los efectos clínicos de erlotinib. El *rash* se presentó en 7 (100%) de los pacientes que tuvieron una buena respuesta al tratamiento y en 21 de los 22 pacientes (95%) que habían tenido una patología estable, pero solo 15 (54%) de los 28 pacientes que presentaron una progresión de la enfermedad tuvieron *rash*. Además, los pacientes que experimentaron *rash* tenían una supervivencia significativamente mayor que aquellos que no lo hacían (1,5 meses sin *rash* frente a 19,6 meses con un *rash* de grados 1, 2 o 3). El *rash* cutáneo estuvo claramente asociado con una mejor respuesta y una mayor supervivencia en un estudio de fase II realizado en pacientes con carcinoma de cabeza y cuello tratados con erlotinib, y en un estudio realizado con cetuximab en pacientes con carcinoma de cabeza y cuello, carcinoma de colon y carcinoma de páncreas. De acuerdo con estos hallazgos, la toxicidad cutánea sería un marcador de eficacia del tratamiento y un predictor de supervivencia (37-40).

No hay un tratamiento estandarizado en la literatura de las reacciones cutáneas por inhibidores del EGFR. Existen evidencias de que los pacientes pueden minimizar la extensión o la intensidad de la erupción acneiforme durante el tratamiento evitando la exposición solar intensa, el calor o la humedad.

La erupción acneiforme de grado 1 puede tratarse únicamente con medicamentos de uso tópico empleados para el tratamiento del acné vulgar y la rosácea: clindamicina o eritromicina gel o crema, peróxido de benzoílo gel o crema, sulfato de zinc más clindamicina y peróxido de benzoílo con clindamicina o metronidazol gel o crema, así como otros antibióticos tópicos como el ácido fusídico o antisépticos como la clorhexidina.

TABLA III
GRADOS DE SEVERIDAD DE LA ERUPCIÓN ACNEIFORME

<i>Efecto adverso</i>	<i>Grado 1</i>	<i>Grado 2</i>	<i>Grado 3</i>	<i>Grado 4</i>	<i>Grado 5</i>
<i>Rash/ descamación</i>	Erupción macular o papular o eritema sin síntomas asociados	Erupción macular o papular con prurito u otro síntoma asociado con descamación localizada u otras lesiones. Compromiso < 50%	Erupción eritematosa, macular, papular o vesicular severa; o descamación. Compromiso > 50%	Dermatitis exfoliativa, ulcerativa o ampollar generalizada	Muerte
	No requiere intervención	Requiere intervención	Asociado a desfiguración, ulceración. Dolor o descamación	Suspensión del IEGFR, manejo con un gran quemado	

En erupciones acneiformes de grado 2, son útiles los tratamientos usados para la erupción de grado 1, aunque en este caso también pueden usarse las tetraciclinas orales durante un tiempo prolongado (23 meses) a dosis de 100 mg / 24 horas debido a sus propiedades antiinflamatorias. También se ha descrito mejoría de las lesiones con la administración oral de derivados de la penicilina durante 78 días (cloxacilina y ampicilina y amoxicilinaclavulánico). En casos de erupción severa de grado 3, además de las medidas tópicas, pueden ser útiles las tetraciclinas orales a altas dosis (100 mg / 12 horas), teniendo en cuenta la posibilidad de reacciones adversas gastrointestinales y de fotosensibilidad. En estos casos, la terapia con inhibidores del EGFR debería suspenderse temporalmente. Las erupciones de grado 4 requieren ingreso del paciente en una unidad de quemados y suspensión definitiva de la medicación.

En relación con otras alternativas terapéuticas, en algunos casos la aplicación inicial de corticoides tópicos junto con antibióticos se ha mostrado eficaz en estadios iniciales de la erupción, aunque su uso está limitado debido a su potencial acneiforme. Los inmunosupresores no esteroideos de uso tópico, como el *pimecrolimus*, han demostrado ser útiles, aunque se requieren más estudios en este sentido.

Algunos ensayos ponen de manifiesto la utilidad de la tretinoína tópica, sin embargo, el uso de retinoides orales permanece en fase experimental.

En cuanto a la prevención de la erupción acneiforme, se ha utilizado la eritromicina tópica al 4% y el ácido fusídico oral, así como la minociclina oral desde la primera hasta la última dosis del tratamiento con inhibidores del EGFR, aunque para algunos autores no existe un claro beneficio, por lo que su uso no estaría justificado (41).

HIDRADENITIS ECRINA NEUTROFÍLICA

La hidradenitis neutrofilica ecrina se manifiesta como una erupción muy polimorfa en forma de pápulas, placas o vesículas que, en ocasiones, son dolorosas y se distribuyen de forma característica en el tronco, las extremidades, la cabeza y la nuca. En algunos casos puede presentar una afección periorbital grave parecida a la celulitis periorbitaria. A veces el cuadro cutáneo se acompaña de un síndrome febril. La erupción suele aparecer entre 3 días y 23 semanas tras iniciar la quimioterapia e involuciona sin tratamiento en unas 4 semanas. En un 60% de los casos reaparece al reintroducir la quimioterapia. El 90% de los casos descritos son pacientes con enfermedades oncológicas, fundamentalmente leucemia mieloide aguda o crónica, aunque también se ha descrito en pacientes con cáncer de pulmón, cáncer testicular y cáncer de mama. El fármaco que la produce con mayor frecuencia es la citarabina.

Dada la poca especificidad de las manifestaciones clínicas en el contexto del paciente oncológico, para establecer el diagnóstico de hidradenitis ecrina neutrofilica es esencial una biopsia para el estudio histológico y de cultivos microbiológicos. El diagnóstico diferencial clínico es amplio e incluye complicaciones infecciosas (sepsis con émbolos sépticos), vasculitis, leucemia cutánea, hipersensibilidad por drogas, urticaria, eritema multiforme y dermatosis neutrofilicas como el síndrome de Sweet o un pioderma gangrenoso atípico.

La patogenia de esta reacción no está clara, y se ha planteado la posibilidad de un efecto tóxico directo en las glándulas ecrinas debido a la secreción del quimioterápico a través de ellas.

Sigue un curso autolimitado y no tiene un tratamiento específico. La utilización de corticoides es controvertida, ya que pueden disminuir el componente inflamatorio, pero su uso está limitado por la inmunosupresión del paciente. En algunos casos recurrentes se ha recomendado tratamiento con dapsona, aunque la utilidad de este fármaco no está bien establecida (42,43).

VASCULITIS LEUCOCITOCILÁSTICA

La vasculitis cutánea es una vasculitis de vasos pequeños sistémica, caracterizada por la implicación de la piel como la púrpura palpable. Puede variar en severidad de leve y autolimitada a una enfermedad potencialmente mortal con insuficiencia orgánica múltiple. Las manifestaciones sistémicas son, con mayor frecuencia, fiebre, artralgias y artritis y, con menor frecuencia, afectación renal, neurológica o gastrointestinal. El trastorno es causado por mecanismos de hipersensibilidad a fármacos, aunque también puede ser una manifestación paraneoplásica o secundaria a una infección. A menudo es difícil distinguir entre esas condiciones porque la cronología de los acontecimientos a menudo se superpone, y hay muchas variaciones en el tiempo entre el inicio de la vasculitis y la malignidad o el tipo de terapia, que puede ser desde horas hasta años.

Ocasionalmente, la vasculitis puede confundirse con un lupus debido a la presencia de autoanticuerpos múltiples, incluyendo ANA y anticuerpos antihistona, IgM anticardiolipina y bajos valores de complemento C4. En los casos en que los anticuerpos anticardiolipinas se elevan, el pronóstico puede ser peor debido a la aparición de lesiones extensas.

Los mecanismos patogénicos exactos involucrados son desconocidos, aunque parece que tanto la inmunidad mediada por células y humoral juegan un papel importante. En el caso de vasculitis cutánea ANCA positivo, se sospecha que el antígeno ANCA aumenta la concentración de neutrófilos en la pared vascular y favorece la transmigración, la desgranulación de neutrófilos y la liberación de enzimas proteolíticas, y en última instancia, el desarrollo de la vasculitis.

La retirada del agente causal conduce por lo general a una resolución de las manifestaciones clínicas, sin más necesidad de terapia. Sin embargo, algunos pacientes progresan a graves y potencialmente mortales manifestaciones vasculíticas si la terapia de fármaco responsable no se detiene, y pueden requerir tratamiento con esteroides, ciclofosfamida, plasmaféresis o hemodiálisis. La muerte puede producirse en aproximadamente el 10% de los casos, predominantemente en pacientes con afectación multiorgánica.

Cualquier fármaco (citostático, hormonal o anticuerpos monoclonales) es capaz de producir una vasculitis, aunque sobre todo se ha relacionado con bleomicina, vinblastina, cisplatino, gemcitabina y rituximab.

También se ha descrito que el 19% de los pacientes tratados con tamoxifeno va a desarrollar cambios cutáneos, incluyendo vasculitis, y también se ha descrito en pacientes con cáncer de mama sometidas a tratamiento con anastrozol. Para ambos fármacos, la vasculitis desaparece después de que el medicamento se ha retirado, y en el caso del tamoxifeno, la vasculitis reaparece cuando el fármaco vuelve a introducirse. La rápida resolución de la toxicidad después de la interrupción de la medicación indica un efecto inducido por fármacos, lo que sugiere que la inhibición del efecto estrógeno que debiera impedir la vasculitis paradójicamente induce vasculitis (44). El diagnóstico requiere confirmación histológica y el tratamiento, suspensión del tratamiento y corticoides sistémicos.

OTRAS MANIFESTACIONES DE LAS VASCULITIS

El fenómeno de Raynaud es una manifestación de toxicidad a largo plazo, cuya presentación clínica puede variar desde un cuadro leve, casi imperceptible, hasta casos graves con isquemia digital que da origen a úlceras y puede llegar incluso a gangrena con pérdida del dedo, secundario a un vasoespasmo episódico de las arterias y arteriolas periféricas, seguido de vasodilatación y reperfusión, que resulta en palidez, cianosis y eritema. El tratamiento va dirigido a favorecer la vasodilatación, inhibir la vasoconstricción, reducir el daño endotelial e inhibir la agregación de plaquetas. En el tratamiento farmacológico se incluyen antagonistas del calcio, vasodilatadores, prostaglandinas, inhibidores de la fosfodiesterasa, simpaticolíticos, inhibidores de las cinasas, anticoagulantes, antitrombóticos y antioxidantes, entre otros. En una serie de 182 pacientes con cáncer testicular, el interrogatorio después de un año de remisión demostró que el 37% manifestaba síntomas, en especial aquellos tratados con bleomicina combinada con vinblastina (45).

HIPERPIGMENTACIÓN

Diferentes agentes terapéuticos, como algunos citostáticos, producen variadas hiperpigmentaciones. Puede ser

difusa o presentar una distribución lineal en torno a los trayectos vasculares utilizados para la administración de los citostáticos. También se describe una forma flagelada causada por la bleomicina que se caracteriza por la presencia de estrías lineales amarronadas, de 10 cm de largo, que parecen flagelos entrecruzados. Se sugiere que podrían ser causadas por el rascado (ya que la bleomicina induce prurito) y ello incrementa la extravasación de la droga.

La ciclofosfamida y el busulfán se asocian a formas generalizadas. El fluorouracilo, la vinorelbina y la daunorubicina pueden causar hiperpigmentación de la piel, de las uñas y de la mucosa oral, siguiendo el patrón serpenteante de distribución venosa o simplemente formando máculas. Estas manchas suelen ser pruriginosas, de modo que pueden indicarse antihistamínicos y blanqueadores tópicos como la hidroquinona.

El aspecto histológico puede variar, pero se evidencia un incremento moderado de melanocitos en la unión dermoepidérmica con melanófagos en la dermis papilar y un infiltrado de linfocitos superficial y perivascular, con espongiosis y paraqueratosis.

En algunos casos desaparece al culminar el tratamiento, pero puede recidivar al reinstaurar la terapia.

EXTRAVASACIÓN DE CITOSTÁTICOS

La necrosis de piel es consecuencia de la extravasación de los citostáticos que alcanzan el tejido subcutáneo. El cuadro clínico se caracteriza por irritación con flebitis y celulitis química o la formación de ampollas por necrosis tisular severa, con formación de úlceras y, eventualmente, cicatrices. La extravasación tiene una incidencia del 0,1% al 6% y es más frecuente en pacientes neoplásicos debido a que suelen presentar venopunciones múltiples, flebitis (limita los sitios de acceso venoso), linfedema (por cirugía previa) y debilidad generalizada.

La doxorubicina está en particular asociada a los cuadros más severos (46).

El protocolo de actuación ante una extravasación de medicamentos citostáticos requiere (Tablas IV y V) (47):

- Parar perfusión del agente citostático.
- Mantener vía, retirar equipo de perfusión.
- Aspiración máxima de la medicación (36 ml) a través de la vía.
- Si es posible, inyectar 510 ml de suero salino en el área infiltrada para diluir el citostático.
- Si existe flictena, aspirar mediante jeringa de insulina tejido subcutáneo.
- Tratar la zona afectada según tipo de fármaco administrado.
- Antes de retirar la vía, inyectar el antídoto adecuado.
- Retirar la aguja o catéter.
- Limpiar la zona extravasada con povidona yodada al 10%.
- Mantener elevada la extremidad durante 48 h.

TABLA IV
PRINCIPALES AGENTES CITOSTÁTICOS SEGÚN EFECTOS POR EXTRAVASACIÓN

<i>Agentes poco irritantes</i>	<i>Agentes irritantes</i>	<i>Agentes vesicantes</i>
– Asparraginasa	– Bleomicina	– Amsacrina
– Carboplatino	– Carmustina (provoca hiperpigmentación)	– Clormetina
– Citarabina	– Ciclofosfamida	– Dactinomicina (corrosivo)
– Cisplatino	– Dacarbacina	– Daunorubicina
– Fluoracilo (inflamaciones menores en tejido dañado)	– Etopósido	– Doxorubicina
– Ifosfamida	– Mitoxantrone	– Epirubicina
– Melfalán	– Paclitaxel	– Estrepto-zocina
– Metotrexato	– Tenipósido	– Idarubicina
– Mitoguazona	– Tiotepa	– Mecloretamina
		– Mitomicina
		– Vinblastina
		– Vincristina
		– Vindestina

TABLA V
EFECTOS SECUNDARIOS DE INHIBIDORES EGFR Y MULTIQUINASA

<i>Droga</i>	<i>Cetuximab, erlotinib y gefitinib</i>	<i>Sorafenib</i>	<i>Sunitinib</i>
Diana	EGFR	VEGFR, RAF, PDGFR	VEGFR, KIT, PDGFR
Reacción mano pie	No	Intensa	Sí
Erupción papulo-pustular	Intensa	Posible	Posible
Cabello	Alopecia	Alopecia	Depigmentación
Paroniquia	Sí	Sí	No
Pigmentación cutánea	Eritema	Eritema	Amarilla
Fotosensibilidad	Sí	No	No

- Aplicar calor o frío según fármaco (Tabla VI).
- Según protocolo, aplicar crema de hidrocortisona al 1% sobre la zona afectada cada 12 h mientras persista el eritema.
- Realizar controles a las 24-48 h y a la semana de la extravasación en pacientes hospitalizados.
- Si se observa evolución negativa de la lesión, con presencia de signos primarios de necrosis tisular o ulceración, hay que contactar con el facultativo responsable.

TRICOMEGALIA

Es un efecto adverso frecuentemente relacionado con el uso de inhibidores de EGFR (48). Aparecen entre los 2 y los 6 meses después del comienzo del tratamiento y suelen remitir al mes de su finalización. Consisten en alargamiento (tricomegalia), engrosamiento y curvatura de las pestañas y cejas. La barba crece de forma más lenta y puede haber alopecia moderada en el cuero cabelludo. Con el tiempo suele existir hipertrichosis en el rostro o

generalizada. El pelo del cuero cabelludo tiende a enrullarse o tornarse más lacio. En los párpados el crecimiento de las cejas suele estar asociado con otras complicaciones oculares como meibomitis y disfunción de la lacrimación. El manejo consiste en su recorte periódico.

XEROSIS

La piel seca es una consecuencia frecuente de la terapia antineoplásica; en particular, con los inhibidores EGFR y, principalmente, con gefitinib (49). Se inicia tras varias semanas de tratamiento y es más severa en pacientes de edad avanzada. Se acompaña de prurito y fisuras y es más acentuada en piernas, manos y pies. En ocasiones existe sequedad vaginal o perineal y fragilidad cutánea. La histología muestra grados variables de paraqueratosis y descamación.

La sequedad de la piel en la cara, en el pecho y en la espalda se trata con cremas o ungüentos hidratantes en base de aceite/agua. Se recomienda evitar las lociones, dado que podrían contener alcohol. Para las extremidades, donde la foliculitis es menos frecuente, se reservan

TABLA VI
CITOSTÁTICOS Y ANTÍDOTOS

<i>Citostático</i>	<i>Antídoto</i>	<i>Posología</i>	<i>Medios físicos</i>
Amsacrina Daunorubicina (daunomicina) Doxorubicina (adriamicina) Idarubicina Epirubicina Mitoxantrone Mitomicina C	Dimetilsulfóxido (DMSO) al 50%-99%. Tópico en el doble de la zona extravasada	Cada 6-8 horas durante 15 días	Hielo local 15 minutos cada 30 minutos durante 24 horas
Vimblastina Vincristina Vindesina Vinorelbina	Hialuronidasa (en 3 ml SF) en 6 punciones alrededor de la zona afectada	Repetir tratamiento a las 12-24 horas según evolución e indicación médica	Calor local. Ciclos de 15 minutos cada 30 minutos durante 24 horas
Tenipósido (VM-26) Etopósido (VP-16) Ifosfamida (solo si existe dolor o progresa lesión a las 12-24 h)	Hialuronidasa (en 3 ml SF) en 6 punciones alrededor de la zona afectada	Repetir tratamiento a las 12-24 horas según evolución e indicación médica	Calor local. Ciclos de 115 minutos cada 30 minutos
Cisplatino (CDDP) si concentración > 0,4 mg/ ml o volumen extravasado > 20 ml Mecloretamina Dacarbacina (DTIC) si dolor o progresa lesión en 12-24 h	Tiosulfato sódico 1/6 M (2 ml de antídoto por cada mg de mecloretamina o 100 mg de cisplatino extravasado) vía subcutánea alrededor de la zona extravasada		

las formulaciones con vehículos grasos; también responde a preparados emolientes con pH ácido. Tras 3 semanas de tratamiento con una solución de lavado y un emoliente de pH 5,5, se observa un incremento significativo del estrato córneo y una disminución de la pérdida transdérmica de agua, lo que indica una restauración de la función de barrera; también aumentan los niveles de sebo y mejoran los síntomas. En la hiperqueratosis resultan efectivas las preparaciones con lactato de amonio y urea, aunque deben usarse con precaución sobre pieles sensibles.

La formación de fisuras dolorosas en un tiempo promedio de 40 días es una consecuencia de la sequedad. Estas pueden tratarse con espumas de permanganato de potasio en solución acuosa 1/10000 o nitrato de plata en solución acuosa 1/200.

TOXICIDAD CUTÁNEA DE LAS TERAPIAS DIRIGIDAS

INHIBIDORES DE EGFR

Los inhibidores de EGFR están aprobados como el fármaco para el tratamiento de los cánceres de células

no pequeñas de pulmón, colorrectal, de mama, pancreático y de cabeza y cuello con mutaciones de EGFR (50). La incidencia de reacciones adversas al fármaco inducidas por inhibidores de EGFR es alta (36%-80%) (51), de las cuales la mayoría fueron erupciones papulopustulares, xerosis, paroniquia, mucositis y fotosensibilidad (Fig. 2). Aunque es raro, el síndrome de Stevens Johnson debe dis-



Fig. 2. Fisuras en dedos secundario a inhibidores EGFR.

tingirse de la mucositis relacionada con los inhibidores de EGFR, particularmente cuando el paciente presenta síntomas constitucionales y ampollas generalizadas que se extienden más allá de la mucosa, y debe tenerse en cuenta que se notificó reactividad cruzada entre los inhibidores de EGFR. Se ha planteado la hipótesis de que el mecanismo patogénico de toxicodermia asociado con los inhibidores de EGFR podría deberse a la inhibición irreversible de EGFR, que dificulta la diferenciación epidérmica y la reepitelización, lo que causa erosiones extensas.

INHIBIDORES KIT Y BCR-ABL

Imatinib, un inhibidor de la tirosina quinasa, es el tratamiento estándar para la leucemia mieloide crónica y los tumores del estroma gastrointestinal (GIST). El imatinib representa uno de los fármacos más comunes para inducir un síndrome de Stevens Johnson. Esto debe diferenciarse de otros efectos adversos cutáneos más comunes del imatinib, las erupciones maculopapulares y el edema facial, que tienen un mejor pronóstico y un efecto farmacológico dependiente de la dosis en lugar de una reacción de hipersensibilidad (52). Para la erupción maculopapular/edema facial asociado con imatinib, puede interrumpirse temporalmente el fármaco o reducir la dosis.

INHIBIDORES MULTIQUINASA

Los inhibidores de la multiquinasa (sunitinib, sorafenib, pazopanib y vandetanib) son moléculas pequeñas inhibidores de la tirosina quinasa del VEGF, y también tienen capacidad de unión diferencial a otras tirosinas quinasa, entre las que se incluyen PDGFR, EGFR, KIT, RET, FLT-3, CSF-1R y RAF (53). Fueron aprobados para el tratamiento de pacientes con cáncer de células renales, tumores del estroma gastrointestinal y cáncer hepatocelular. Estos medicamentos pueden causar reacción en la piel de manos y pies, caída de cabello, erupciones maculopapulares, estomatitis, erosiones genitales y sangrado, especialmente en pacientes que usan sorafenib (Tabla VI). Se cree que estas toxicidades cutáneas son causadas por la inhibición directa de VEGF, que conlleva la regresión de los vasos y el impacto en la capacidad de reparación vascular. Otra investigación también ha demostrado que la interacción Fas/FasL media la muerte de queratinocitos inducida por sunitinib. Recientemente, un estudio reciente identificó SLC22A20 (OAT6) como un portador de captación de sorafenib que posibilita el paso del fármaco al queratinocito a través de OAT6 y luego inhibir la proteína quinasa MAP3K7 (TAK1) activada por mitógenos, lo que conduce a citotoxicidad y lesión de los queratinocitos (54). Curiosamente, el eritema multiforme, un espectro de hipersensibilidad de tipo retardado, inducido por sorafenib, fue de alrededor

del 19-25% en la población japonesa, que es mucho más alta que la población caucásica (55). Esto podría implicar un posible papel genético en la patogénesis de las reacciones adversas a los medicamentos.

INHIBIDORES DE BRAF

Vemurafenib es un inhibidor selectivo de la BRAF-quinasa aprobado para el tratamiento del melanoma metastásico con mutación BRAF. Se ha estimado que la toxicidad cutánea, la fotosensibilidad, las erupciones maculopapulares y la malignidad cutánea secundaria (queratoacantoma y carcinoma de células escamosas) afectan a más del 90% de los pacientes (56). Un estudio para confirmar la inmunidad celular en la prueba de transformación linfoblástica mostró reactividad cruzada positiva entre vemurafenib, dabrafenib (57) y antibióticos derivados de la sulfonamida, como sulfametoxazol.

INHIBIDORES mTOR

Los inhibidores de la rapamicina (mTOR) de los mamíferos, como sirolimus, everolimus y temsirolimus, son fármacos emergentes, cada vez más aplicados en oncología y en la prevención del rechazo en pacientes que reciben trasplante de un órgano sólido. Los efectos secundarios cutáneos más comunes son úlceras orales, erupciones similares al acné y erupciones morbiliformes. Las úlceras orales son una reacción adversa muy frecuente (72%), y suele ser recurrente y crónica después del tratamiento con everolimus en el 25% de los pacientes (Fig. 3). Este evento adverso es dependiente de la dosis (58).

También se han documentado erupciones farmacológicas graves, como angioedema lingual, potencialmente mortal después del inicio de everolimus en pacientes receptores de trasplante de corazón. En estos pacientes,



Fig. 3. Mucositis secundaria a inhibidores mTOR.

el edema lingual ocurre predominantemente durante las primeras semanas después del inicio del tratamiento con everolimus, y desaparece sin recurrencia en la mayoría de los pacientes después de un tratamiento sintomático adecuado (59).

INMUNOTERAPIA

La inmunoterapia es el último avance en el desarrollo de fármacos contra el cáncer con anticuerpos terapéuticos inmunomoduladores dirigidos a receptores inhibidores expresados por las células T, como CTLA-4 y PD-1.

Con el empleo de la inmunoterapia en el tratamiento del melanoma, del cáncer no microcítico de pulmón, de vejiga, etc., se han detectado nuevos efectos adversos no conocidos previamente y que se describen en su mayoría como efectos adversos inmunorrelacionados, que afectan a la calidad de vida de los pacientes e incluso pueden obligar a suspender el tratamiento. Los efectos adversos inmunorrelacionados cutáneos, como el exantema, el prurito y el vitíligo, son los más frecuentes en los pacientes tratados con estos nuevos fármacos; sin embargo, se han documentado casos de síndrome de Stevens Johnson con ipilimumab, nivolumab y pembrolizumab (Fig. 4). Todos los pacientes tenían melanoma avanzado, y el inicio de la necrólisis epidérmica varió de 2,5 semanas a 3 meses. En un caso de síndrome de Stevens Johnson asociado a pembrolizumab, se utilizó fenitoína concomitante para la epilepsia, por lo que la droga responsable es difícil de definir. Se ha planteado la hipótesis de que el uso de la terapia anti-PD-1 podría provocar la expresión de PD-L1 en los queratinocitos y permitir que las células T citotóxicas CD8 + activadas se dirigieran frente a los queratinocitos, lo que conducirá a la apoptosis (60). También se ha demostrado en el análisis de expresión génica de la piel perilesional de pacientes tratados con anti-PD-1 una regulación positiva de las principales



Fig. 4. Toxicidad cutánea por inmunoterapia.

quimiocinas inflamatorias, como CXCL9, CXCL10 y CXCL11, de mediadores citotóxicos como PRF1 y GZMB y FASLG proapoptótico, y regulación positiva de PD-L1 (61). Estos perfiles de expresión génica que se asemejan al síndrome de Stevens Johnson sugieren que la interacción PD-1/PD-L1 es necesaria para preservar la integridad epidérmica durante las reacciones inflamatorias de la piel. Curiosamente, hubo un caso con un tratamiento previo con nivolumab seguido de vemurafenib que desarrolló una necrólisis epidérmica tóxica (62). En este sentido, se ha sugerido que el nivolumab predispone a los pacientes a reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos mediante la activación de las células CD8 +.

A pesar de ser infrecuentes, el síndrome de Stevens Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica son enfermedades cutáneas graves que ponen en peligro la vida. La presentación y el diagnóstico típicos a menudo requieren documentación adecuada de exposición al fármaco, fotografías y biopsias de la piel. Con frecuencia se prefiere usar corticoides tópicos u orales en el manejo de la toxicidad a la inmunoterapia; sin embargo, el riesgo al desarrollo del síndrome de Stevens Johnson puede conllevar la interrupción del fármaco, por lo que resulta muy importante reconocer y manejar este tipo de reacciones, evitando interrupciones no justificadas de la terapia (Tabla VII).

CONCLUSIONES

La quimioterapia se ha demostrado eficaz para el tratamiento de cáncer; sin embargo, estos tratamientos a menudo se asocian con toxicidades graves. Existe una amplia literatura sobre algunos efectos adversos asociados con la quimioterapia, tales como la mielosupresión, emesis, diarrea, mucositis y estomatitis. Sin embargo, hay una escasez de datos y de directrices para el manejo de las toxicidades dermatológicas. Las complicaciones dermatológicas cada vez son más frecuentes, y con los nuevos fármacos inhibidores (EGFR, inhibidores multiquinasa, inhibidores BRAF, inmunoterapia, etc.) la incidencia de estas complicaciones ha aumentado y se han convertido en una de las toxicidades que más interés han despertado, no solo porque en muchos casos se convierten en los efectos adversos limitantes de la dosis, sino también porque la presencia de estas toxicidades se considera actualmente como una variable predictiva de la respuesta o debe tenerse precaución porque tienen reactividad cruzada con otros fármacos, incluso de diferente grupo farmacológico. Además, las toxicidades dermatológicas pueden ser perjudiciales psicológicamente y han demostrado tener un gran impacto negativo en la calidad de vida. Por ello, el conocimiento del amplio perfil de manifestaciones cutáneas y la destreza en el manejo incidirán muy positivamente en la vida de los pacientes.

TABLA VII
MANEJO DE TOXICIDAD SECUNDARIA A INMUNOTERAPIA

Grado CTCAE	Recomendación
1	<p><i>Tratamiento de apoyo</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Monitorización estricta de síntomas – Descartar procesos infecciosos – Educación del paciente y continuar inmunoterapia
2	<p><i>Añadir a las recomendaciones del grado 1</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Suspender la inmunoterapia hasta que la toxicidad sea de grado 1 o menor – Valorar corticoides tópicos – Valorar corticoides orales (0,5-1 mg/kg al día) si los síntomas persisten más de 5 días
3	<p><i>Añadir a las recomendaciones del grado 1</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Corticoides intravenosos (1-2 mg/kg metilprednisolona). Después de 3 días, reducir a 1 mg/kg al día – Si no se resuelven en 3-5 días, hay que valorar la adición de otro inmunosupresor (infliximab) – Considerar la realización de pruebas específicas (colonoscopia) – Sospechar y tratar infección – Suspender inmunoterapia y reiniciar si la toxicidad revierte a grado 1 o menor – Los corticoides deben mantenerse entre 3-6 semanas (profilaxis <i>Pneumocistitis spp</i>)
4	Como el grado 3, pero con la suspensión definitiva del tratamiento de inmunoterapia

La evidencia actual sobre el mecanismo patológico de estas complicaciones es limitada; por ello, se requieren investigaciones adicionales para dilucidar la fisiopatología, así como para ayudar a los clínicos a enfrentarse a este notorio evento adverso y avanzar hacia la medicina personalizada en el tratamiento oncológico.

CORRESPONDENCIA:

Mauro Oruezábal Moreno
Servicio de Oncología Médica
Hospital Rey Juan Carlos
Calle Gladiolo, s/n
28933 Móstoles, Madrid
e-mail: mauro-oruezabal@hospitalreyjuancarlos.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Alley E, Green R, Schuchter L. Cutaneous toxicities of cancer therapy. *Curr Opin Oncol* 2002;14:2126.
2. Berger A, Karakunnel J. Adverse effects of treatment. In: DeVita V, Hellman S, Rosenberg S (editors). *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 2556.
3. Shapiro J, Richardson GE. Paclitaxel-induced "recall" soft tissue injury occurring at the site of previous extravasation with subsequent intravenous treatment in a different limb. *J Clin Oncol* 1994;12:22378.
4. Zulian GB, Aapro MS. Docetaxel and radiation recall severe mucositis. *Ann Oncol* 1994;5:9646.
5. Viale P. Chemotherapy and cutaneous toxicities: implications for oncology nurses. *Semin Oncol Nurs* 2006;22:14451.
6. Lindley C. Adverse effects of chemotherapy. In: KodaKimble MA, Young LY, Kradjan W (editors). *Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
7. Dillman RO. Infusion reactions associated with the therapeutic use of monoclonal antibodies in the treatment of malignancy. *Cancer Metast Rev* 1999;18:46571.
8. Herishanu Y. Rituximab induced serum sickness. *Am J Hematol* 2002;70:329.
9. Guillot B, Bessis D, Dereure O. Mucocutaneous side effects of antineoplastic chemotherapy. *Expert Opin Drug Saf* 2004;3(6):57987.
10. Donovan JC, Ghazarian DM, Shaw JC. Scarring alopecia associated with use of the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib. *Arch Dermatol* 2008;144(11):15245.
11. Joshi R, Olver I, Keefe D, et al. A phase I study to assess the safety and activity of topical lovastatin (FP252S) for the prevention of chemotherapy-induced alopecia. *Support Care Cancer* 2007;15(9):110912.
12. Hinds G, Thomas VD. Malignancy and cancer treatment related hair and nail changes. *Dermatol Clin* 2008;26:5968.
13. Dasanu CA, Vaillant JG, Alexandrescu DT. Distinct patterns of chromonychia, Beau's lines and melanoderma seen with vincristine, adriamycin, dexamethasone for multiple myeloma. *Dermatol Online J* 2006;12:10.
14. Chen W, Yu YS, Liu YH, et al. Nail changes associated with chemotherapy in children. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:18690.
15. Barasch A, Elad S, Altman A, et al. Antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, analgesics, and nutritional supplements for alimentary tract mucositis. *Support Care Cancer* 2006;14(6):52832.
16. McGuire DB, Correa ME, Johnson J, et al. The role of basic oral care and good clinical practice principles in the management of oral mucositis. *Support Care Cancer* 2006;14(6):5417.
17. Stiff PJ, Emmanouilides CH, Bensinger WI, et al. Palifermin reduces patient-reported mouth and throat soreness and improves patient functioning in the hematopoietic Stem Cell transplantation setting. *J Clin Oncol* 2006;24:518693.
18. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic malignancies. *NEJM* 2004;351:25908.

19. Bagchi S. Adjuvant chemotherapy can be delayed in breast cancer. *The Lancet Oncology* 2006;7(11):892.
20. Rosen LS, Abdi E, Davis ID, et al. Palifermin reduces the incidence of oral mucositis in patients with metastatic colorectal cancer treated with fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2006;24:5194200.
21. Buchsel PC. Polyvinylpyrrolidone sodium hyaluronate gel (Gelclair): a bioadherent oral gel for the treatment of oral mucositis and other painful oral lesions. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008;4:144954.
22. Azzoli CG, Miller VA, Ng KK, et al. Gemcitabine-induced peripheral edema: report on 15 cases and review of the literature. *Am J Clin Oncol* 2003;26(3):24751.
23. Drake RD, Lin WM, King M, et al. Oral dexamethasone attenuates Doxil-induced palmarplantar erythrodysesthesia in patients with recurrent gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2004;94:3204.
24. Lyass O, Lotem M, Edelmann D, et al. Protective effect of amifostine on Doxil/Caelys-induced PPE in patients with advanced cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:99b.
25. Gaithersburg MD. Ethylol (amifostine) prescribing information. *Medimmune Oncology* 2007.
26. Lin E, Morris J, Ayers GD. Effect of celecoxib on capecitabine-induced hand-foot syndrome and antitumor activity. *Oncology (Williston Park)* 2002;16(Suppl. 14):317.
27. Chin S, Chen N, Oza A, et al. Use of "Bag Balm" as topical treatment of palmarplantar erythrodysesthesia syndrome (PPES) in patients receiving selected chemotherapeutic agents. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:1623a.
28. Lopez AM, Wallace L, Dorr RT, et al. Topical DMSO treatment for pegylated liposomal doxorubicin-induced PPE. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999;44:3036.
29. Del Pozo J, Martínez W, Yebra Pimentel MT, et al. Linear immunoglobulin A bullous dermatosis induced by gemcitabine. *Ann Pharmacother* 2001;35:8913.
30. Hague JS, Ilchshyn A. Lichenoid photosensitive eruption due to capecitabine chemotherapy for metastatic breast cancer. *Clin Exp Dermatol* 2007;32(1):1023.
31. Herbst RS, LoRusso PM, Purdom M, et al. Dermatologic side effects associated with gefitinib therapy: Clinical experience and management. *Clin Lung Cancer* 2003;4:3669.
32. Cortesi E, de Pasquale Ceratti A, Dauria G, et al. Management of cutaneous adverse effects during treatment with ZD1839 in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Surprising efficacy of early local treatment. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;22:Abstract 7100.
33. Purdom M. Management of acneiform rashes related to gefitinib therapy. *Clin J Oncol Nurs* 2004;8:3167.
34. Shah NT, Kris MG, Pao W, et al. Practical management of patients with non-small cell lung cancer treated with gefitinib. *J Clin Oncol* 2005;23:16574.
35. Treudler R, Zouboulis CC. Follicular drug eruption induced by gefitinib (ZD 1839, Iressa): Clinical picture correlates with in vitro data of focal epidermal necrosis after epidermal growth factor inhibition in skin cultures. *Dermatology* 2005;21:3756.
36. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351(4):33745.
37. Pérez Soler R, Chachoua A, Hammond LA, et al. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000;22:323847.
38. Clark GM, Pérez Soler R, Siu L. Rash severity is predictive of increased survival with erlotinib HCl. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:196(Abstract 786).
39. Saltz L, Kies M, Abbruzzese JL. The presence and intensity of the cetuximab-induced acnelike rash predicts increased survival in studies across multiple malignancies. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:204 (Abstract 817).
40. Wacker B, Nagrani T, Weinberg J, et al. Correlation between development of rash and efficacy in patients treated with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib in two large phase III studies. *Clin Cancer Res* 2007;13:391321.
41. Micantonio T, Concetta M, Ricevuto E, et al. Efficacy of treatment with tetracyclines to prevent acneiform eruption secondary to Cetuximab therapy. *Arch Dermatol* 2005;141:11734.
42. Allegue F, Soria C, Rocamora A, et al. Neutrophilic eccrine hidradenitis in two neutropenic patients. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:11103.
43. Hu CH. Sweat related dermatoses: old concept and new scenario. *Dermatologica* 1991;182:736.
44. Candelaria M, Hurtado Monroy R, Vargas Viveros P, et al. Tamoxifen associated vasculitis in a breast cancer patient. *World J Surg Oncol* 2007;5:9.
45. Heier MS, Nilsen T, Graver V, et al. Raynaud's phenomenon after combination chemotherapy of testicular cancer, measured by laser Doppler flowmetry. A pilot study. *Br J Cancer* 1991;63(4):5502.
46. Dourakis SP, Sevastianos VA, Alexopoulou A, et al. Toxic, epidermal, necrolysis like reaction associated with docetaxel chemotherapy. *J Clin Oncol* 2002;20(13):3030-2.
47. The National Extravasation Information Service [accessed September 18, 2007]. Available at: www.extravasation.org.uk/home.html
48. Dueland S, Sauer T, Lund Johansen F, et al. Epidermal growth factor receptor inhibition induces trichomegaly. *Acta Oncol* 2003;42(4):3456.
49. Wnorowski AM, de Souza A, Chachoua A, et al. The management of EGFR inhibitor adverse events: a case series and treatment paradigm. *Int J Dermatol* 2012;51(2):223-32.
50. Seshacharyulu P, Ponnusamy MP, Haridas D, et al. Targeting the EGFR signaling pathway in cancer therapy. *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 2012;16(1):15-31.
51. Valeyrie L, Bastuji-Garin S, Revuz J, et al. Adverse cutaneous reactions to imatinib (ST1571) in Philadelphia chromosome-positive leukemias: a prospective study of 54 patients. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:201-6.
52. Zimmerman EI, Gibson AA, Hu S, et al. Multikinase inhibitors induce cutaneous toxicity through OAT6-mediated uptake and MAP3K7-driven cell death. *Cancer Research* 2016;76:117-26.
53. Gotink KJ, Verheul HMW. Anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitors: what is their mechanism of action? *Angiogenesis* 2010;13:1-14.
54. Ikeda M, Fujita T, Amoh Y, et al. Stevens-Johnson syndrome induced by sorafenib for metastatic renal cell carcinoma. *Urologia Internationalis* 2013;91:482-3.
55. Lacouture ME, Duvic M, Hauschild A, et al. Analysis of dermatologic events in vemurafenib-treated patients with melanoma. *The Oncologist* 2013;18(3):314-22.
56. Bellon T, Lerma V, González-Valle O, et al. Vemurafenib-induced toxic epidermal necrolysis: possible cross-reactivity with other sulfonamide compounds. *Br J Dermatol* 2016;174(3):621-4.
57. Martins F, de Oliveira MA, Wang Q, et al. A review of oral toxicity associated with mTOR inhibitor therapy in cancer patients. *Oral Oncology* 2013; 49(4):293-8.
58. Fuchs U, Zittermann A, Berthold HK, et al. Immunosuppressive therapy with everolimus can be associated with potentially life-threatening lingual angioedema. *Transplantation* 2005;79(8):981-3.
59. Liniker E, Menzies AM, Kong BY, et al. Activity and safety of radiotherapy with anti-PD-1 drug therapy in patients with metastatic melanoma. *OncImmunology* 2016;5(9):e1214788.
60. Goldinger SM, Stieger P, Meier B, et al. Cytotoxic cutaneous adverse drug reactions during anti-PD-1 therapy. *Clinical Cancer Research* 2016;22(16):4023-9.
61. Johnson DB, Wallender EK, Cohen DN, et al. Severe cutaneous and neurologic toxicity in melanoma patients during vemurafenib administration following anti-PD-1 therapy. *Cancer Immunology Research* 2013;1(6):373-7.