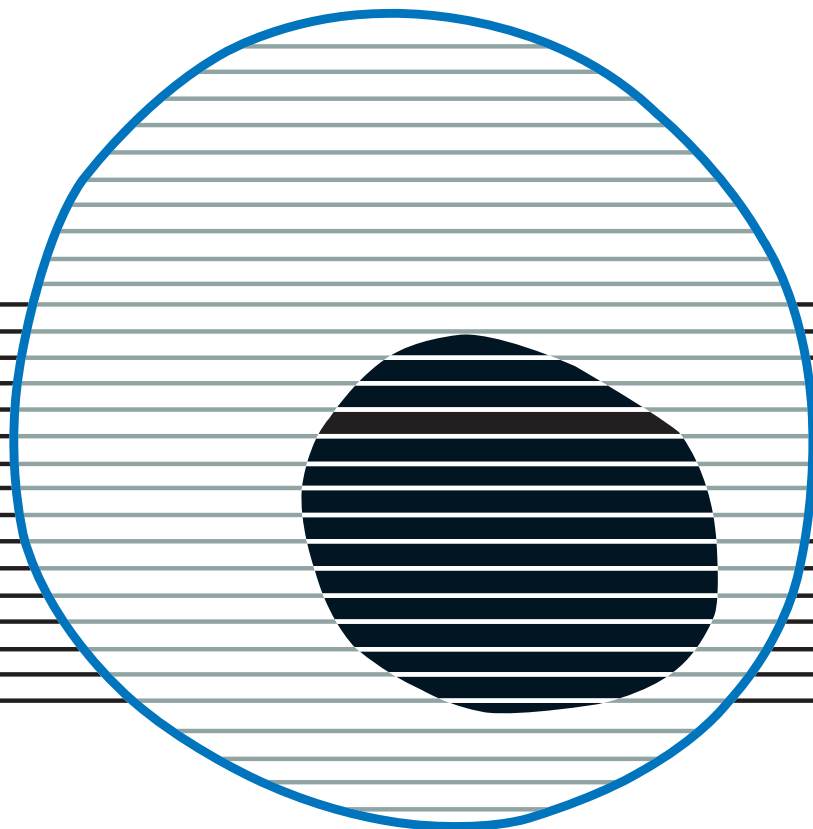


revisiones en

CÁNCER

TOXICIDAD INDUCIDA POR
LOS TRATAMIENTOS ANTINEOPLÁSICOS I

VOL. 33. NÚM. 1, 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. 1

Toxicidad por quimioterapia: revisión del problema y recogida de datos I. Martínez Delfrade, M. García Pardo, Y. Escobar Álvarez	1
Toxicidad gastrointestinal de la quimioterapia antineoplásica M. Á. Lara Álvarez, A. López Alfonso, C. Pangua Méndez	11
Toxicidad cardiopulmonar de los antineoplásicos I. Orejana Martín, J. Pozas Pérez, M. San Román Gil, J. Molina Cerrillo, T. Alonso Gordo	25
Efectos secundarios de la quimioterapia. Papel de enfermería oncológica C. Vila Borrajo	46
Toxicidad aguda de la radioterapia G. García Álvarez	53

revisiones en

CÁNCER

SUMMARY

VOL. 33

No. 1

Chemotherapy-associated toxicity: review of the problem and data collection I. Martínez Delfrade, M. García Pardo, Y. Escobar Álvarez	1
Gastrointestinal toxicity of antineoplastic chemotherapy M. Á. Lara Álvarez, A. López Alfonso, C. Pangua Méndez	11
Cardiopulmonary toxicity from antineoplastic agents I. Orejana Martín, J. Pozas Pérez, M. San Román Gil, J. Molina Cerrillo, T. Alonso Gordo	25
Chemotherapy side effects. Oncology nursing role C. Vila Borrajo	46
Acute toxicity of radiotherapy G. García Álvarez	53

Toxicidad por quimioterapia: revisión del problema y recogida de datos

I. MARTÍNEZ DELFRADE, M. GARCÍA PARDO, Y. ESCOBAR ÁLVAREZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

RESUMEN

La quimioterapia antitumoral es un conjunto de fármacos que actúa ejerciendo un efecto citotóxico sobre las células cancerosas. Dicho efecto no es específico porque las células sanas del organismo comparten procesos metabólicos y funcionales con las malignas y, por ello, sufren también el efecto de la quimioterapia en mayor o menor medida. Al efecto citotóxico sobre el resto del organismo se le denomina toxicidad asociada a la quimioterapia.

En este capítulo se revisan los mecanismos de acción de las distintas familias de quimioterápicos y se describe el efecto de dichos fármacos sobre las células sanas para ilustrar sus efectos adversos más comunes.

La toxicidad derivada de los tratamientos antineoplásicos debe evaluarse y recogerse en la historia clínica. Los criterios comunes de toxicidad (CTC) son un sistema que ordena su intensidad según los órganos o sistemas afectados. La recogida de datos obtenidos debe realizarse después de cada ciclo con el fin de minimizar los efectos adversos y no deteriorar la calidad de vida del paciente durante el tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Toxicidad inducida. Quimioterapia. Efectos adversos. Evaluación de la toxicidad. Sistemas de evaluación. CTCAE.

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA QUIMIOTERAPIA. FAMILIAS DE FÁRMACOS ANTITUMORALES

AGENTES ALQUILANTES

Los alquilantes constituyen la familia más antigua de agentes antitumorales. Su actividad citotóxica se descubrió al observarse los efectos del gas mostaza en la Primera Guerra Mundial.

Su mecanismo de acción se basa en la alquilación del ADN (la más frecuente ocurre en la posición N7

ABSTRACT

Chemotherapy is a group of agents that produce their cytotoxic effect on tumour cells. However, non-tumour cells may share metabolic and functional processes with tumour cells, and therefore will also suffer the effect of chemotherapy.

In this chapter, the mechanisms of action of the main antineoplastic drug families are explained. It is also described their effects on normal non-tumour cells in order to illustrate about the most frequent adverse events.

The toxicity derived from chemotherapy must be evaluated and collected in every visit. Common Toxicity Criteria (CTC) is a system that organises the intensity of the toxicity depending on the organs and systems affected. Toxicity data must be collected after every cycle, aiming to reduce these adverse effects and to improve patients' quality of life.

KEY WORDS: *Induced toxicity. Chemotherapy. Adverse effects. Toxicity assessment. Assessment systems. CTCAE.*

de la guanina) formando aductos de ADN, que inhiben su replicación y transcripción, lo que afecta a la síntesis de ARN y proteínas. Esta interferencia con el ADN y su función lleva a la muerte celular por mecanismos todavía no bien definidos. Las células atacadas responden deteniendo el ciclo celular para intentar reparar el daño producido en su ADN. Ocurre también que p53 (proteína del gen del mismo nombre con función supresora de tumores) reconoce un daño extenso en el ADN y puede desencadenar fenómenos de apoptosis (1,2).

Tipos de agentes alquilantes:

- Mostazas nitrogenadas: ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán y clorambucilo.
- Alquil sulfonatos: busulfán.
- Etilenoiminas: tiotepa y altretamina.
- Nitrosureas: carmustina/BCNU, estreptozocina, lomustina/CCNU y fotemustina.
- Triazenos: dacarbacina y temozolamida.

Toxicidades más comunes del grupo de los alquilantes

Náuseas y vómitos, mielosupresión, cistitis hemorrágica (ciclofosfamida e ifosfamida) (3), nefrotoxicidad, neumonitis (busulfán, ciclofosfamida y BCNU a dosis > 1 g/m²), toxicidad gonadal, carcinogénesis y teratogénesis, alopecia, encefalopatía (ifosfamida) e hiperuricemia (4).

ANTIMETABOLITOS (5-7)

Los antimetabolitos interfieren con la síntesis del ADN y el ARN. La mayoría de ellos actúa durante la fase S del ciclo celular, aunque algunos también pueden interferir en las fases G1 o G2/M. Muchos de estos fármacos son análogos estructurales de moléculas que intervienen fisiológicamente en los procesos de crecimiento y división celular, incorporándose a los ácidos nucleicos. Otros antimetabolitos inhiben enzimas que son necesarias para la síntesis de componentes celulares esenciales.

- Antifolatos: metotrexato, pemetrexed y raltitrexed.
- Análogos de pirimidinas: 5-fluorouracilo, capecitabina, gemcitabina y citarabina.
- Análogos de purinas: 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fludarabina, cladribina y clofarabina.

Metotrexato

El metotrexato es un derivado del ácido fólico que actúa como un potente inhibidor de la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR), que participa en la síntesis de desoxitimidina monofosfato (d-TMP), un componente esencial del ADN. Su inhibición lleva a la depleción de folatos dentro de la célula y al bloqueo de la síntesis de ADN, ARN, d-TMP y purinas.

Pemetrexed y raltitrexed

El pemetrexed es un análogo del folato que actúa en la fase S del ciclo celular, inhibiendo 3 enzimas dependientes de folato: la dihidrofolato reductasa (DHFR), la timidilato sintasa (TS) y la glicinamida ribonucleotido formiltransferasa (GFRT). Estas enzimas están involu-

cradas en la síntesis *de novo* de nucleótidos de timidina y purina, por lo que su inhibición impide la síntesis de ADN y ARN. El raltitrexed inhibe la TS (8).

5-fluorouracilo (5-Fu)

El 5-Fu tiene 3 mecanismos de citotoxicidad diferentes:

- Inhibe la enzima TS, induciendo la fragmentación del ADN (8).
- Se incorpora al ARN como ribonucleótido (5-FUTP).
- Se incorpora al ADN como desoxirribonucleótido (5-FdUTP).

Al incorporarse a ambos, inhibe su síntesis y su función. El 5-Fu suele administrarse en combinación con ácido folínico porque aumenta su actividad antitumoral.

El 5-Fu es degradado sobre todo en el hígado por una enzima llamada dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD). Los pacientes con mutaciones relacionadas con deficiencia de DPD pueden tener toxicidades muy graves al administrárseles 5-Fu o capecitabina.

Capecitabina

La capecitabina es un profármaco oral del 5-Fu y su activación hasta la forma citotóxica (5-Fu) requiere 3 pasos enzimáticos.

Gemcitabina

La gemcitabina es un análogo de la desoxicitidina que se activa intracelularmente por ciclinas dependientes de quinasas a sus metabolitos monofosfato y trifosfato (dFdCTP).

La incorporación de este metabolito al ADN da como resultado la inhibición de la síntesis y su función. Además, inhibe las polimerasas de ADN de tipo α , β y δ , interfiriendo así tanto en la síntesis como en la reparación del ADN. También inhibe la ribonucleotido-reductasa, disminuyendo los niveles de desoxirribonucleótidos para la síntesis de ADN.

Toxicidad de los antimetabolitos: náuseas y vómitos, mielosupresión, mucositis orointestinal, diarrea, nefrotoxicidad (metotrexate), neumonitis por metotrexate (dosis y vía-independiente), cardiotoxicidad (5-Fu), toxicidad cutánea (síndrome mano-pie de capecitabina) y alopecia.

SALES DE PLATINO (9)

- Los compuestos de platino ejercen su función citotóxica mediante la formación de puentes cruzados entre las hebras de ADN.

- También originan reacciones funcionalmente similares a las que se producen con los agentes alquilantes.

Cisplatino (11)

Es la sal de platino más antigua.

Toxicidad del cisplatino: alta emetogenicidad (dosis-dependiente), importante ototoxicidad dosis-dependiente consistente en pérdida de audición para sonidos de alta frecuencia, nefrotoxicidad (insuficiencia renal, hipomagnesemia, hipopotasemia e hipocalcemia) (10), neuropatía periférica (dependiente de la dosis y de la duración del tratamiento, acumulativa) y mielotoxicidad moderada.

Carboplatino (11)

Agente de eficacia similar al cisplatino, pero con mejor perfil de toxicidad: produce menos emesis, nefrotoxicidad, ototoxicidad y neurotoxicidad; sin embargo, es más mielotóxico.

Oxaliplatino (12)

Causa una importante neuropatía periférica acumulativa y típicamente exacerbable con el frío que, en algunos casos, se manifiesta como disestesia faringolaríngea. Se usa, principalmente, en tumores digestivos (colon, páncreas) en combinación con 5-Fu/capecitabina.

INHIBIDORES DE LA TOPOISOMERASA (13,14)

El ADN se caracteriza por tener una estructura de doble hélice, descubierta por Watson y Crick. Estas hebras de ADN están enrolladas una sobre la otra. Para que procesos esenciales celulares como la transcripción o la replicación puedan ocurrir, el ADN debe separarse en hebras simples. Las topoisomerasas son enzimas que participan en estos procesos, resolviendo los problemas causados por la configuración estructural del ADN.

Existen dos tipos de topoisomerasa, y los fármacos que actúan sobre ellas se clasifican en dos grupos distintos: inhibidores de la topoisomerasa I e inhibidores de la topoisomerasa II.

Inhibidores de la topoisomerasa I

La topoisomerasa I corta una hebra de ADN, disminuyendo la torsión que se genera en la hélice durante la transcripción y la replicación; posteriormente, pega los extremos de la hebra cortada.

La inhibición de esta enzima produce la detención de la horquilla de replicación o de la burbuja transcripcional y, como consecuencia, se generan roturas de la doble cadena que llevan a la muerte celular.

Camptotecinas: irinotecán y topotecán (15,16)

Análogos de la camptotecina, un derivado del árbol chino *camptotheca acuminata*.

El irinotecán (CPT-11) se usa principalmente en tumores digestivos.

Es conjugado por la enzima uridinadifosfato glucuroniltransferasa (UGT1A1), cuya actividad está disminuida en personas con polimorfismos genéticos en el gen que codifica su síntesis. Los pacientes afectados tienen un mayor riesgo de toxicidad relacionada con el fármaco.

El topotecán se usa como segunda línea de quimioterapia en cáncer de pulmón de células pequeñas, en cáncer de ovario y de cérvix. Causa una importante mielosupresión, fundamentalmente neutropenia.

Inhibidores de la topoisomerasa II (13,17,18)

La topoisomerasa II actúa también disminuyendo la tensión generada en el ADN por el superenrollamiento, cortando las dos hebras de ADN y dejando pasar otra doble cadena por el hueco recién formado en la ruptura.

Los inhibidores de la topoisomerasa II interfieren con la acción de esta enzima generando una reacción intermedia en la que las dos hebras de ADN se unen covalentemente, lo que lleva a la formación de un complejo cuya estabilización convierte a la enzima en un agente dañino para el ADN, pues se forman roturas de la doble cadena que terminan en apoptosis. Además, la inhibición de la topoisomerasa II impide los fenómenos de replicación y transcripción.

Antraciclina

Doxorubicina, doxorubicina liposomal, epirubicina, daunorubicina e idarubicina.

Las antraciclina son un grupo de fármacos antitumorales derivados de un antibiótico generado por las actinobacterias *Streptomyces peuceticus* que ejercen su efecto citotóxico mediante un mecanismo complejo, pues se intercalan en el ADN y, como consecuencia, inhiben la acción de la topoisomerasa II. Además, se generan radicales libres dependientes de hierro que aumentan el estrés oxidativo. Todos estos procesos acaban induciendo apoptosis.

La doxorubicina (o adriamicina) es la antraciclina más usada en oncología médica. El desarrollo de sus formulaciones liposomales permite una vida media más

larga y una acumulación más selectiva en las células tumorales. Los ensayos clínicos sugieren que causan menos cardiomiopatía que la doxorubicina clásica (19).

Toxicidad de las antraciclinas: mielosupresión, náuseas y vómitos, alopecia, mucositis, necrosis tisular si hay extravasación del fármaco, cardiotoxicidad y leucemia mieloide aguda secundaria.

La epirrubicina es un estereoisómero de doxorubicina, similar en eficacia antitumoral y con menor cardiotoxicidad (19).

Epipodofilotoxinas

Etopósido (VP-16).

Derivan de alcaloides procedentes de la raíz de la planta americana *Podophyllum peltatum*.

El análogo más utilizado como antineoplásico es el etopósido, que se une de forma directa a la topoisomerasa II e impide su efecto no solamente bloqueando la replicación o la transcripción sino, también, induciendo roturas en la doble cadena que llevan a la apoptosis celular.

Toxicidad: mielosupresión, alopecia, diarrea, náuseas/vómitos y mucositis.

ANTIMICROTÚBULOS (20)

Los microtúbulos cumplen un papel crucial en el desarrollo y en la división de la célula, pues son un componente principal del huso mitótico que separa los cromosomas durante la división celular.

Alcaloides de la vinca

Vinblastina, vincristina, vinorelbina y vinflunina (21).

Estos fármacos actúan fijándose a la tubulina e impidiendo su polimerización. De esta forma, detienen el ciclo celular en la metafase y la subsiguiente acumulación de células detenidas en la mitosis deriva en apoptosis.

Toxicidad: mielotoxicidad, neuropatía tanto periférica (acumulativa) como autonómica y de pares craneales, efecto vesicante en extravasación y alopecia.

Taxanos

Paclitaxel, docetaxel, nab-paclitaxel y cabazitaxel (22).

Los taxanos provienen del árbol tejo (*Taxus baccata*, *Taxus brevifolia*).

Ejercen su acción antitumoral uniéndose a la tubulina (en un lugar distinto al de los alcaloides de la vinca) y promoviendo una excesiva polimerización de los microtúbulos, que se hacen muy estables y no permiten la mitosis (inhiben la despolimerización).

Paclitaxel

Debido a su escasa hidrosolubilidad, en la formulación para su uso clínico se usa como disolvente una sustancia llamada cremophor EL, que es el responsable principal de las reacciones de hipersensibilidad.

Nab-paclitaxel

Se trata de una formulación en la que el paclitaxel va unido a albúmina, lo que elimina la necesidad de cremophor EL y eso le otorga propiedades diferentes: tiempo más corto de infusión y menor riesgo de hipersensibilidad. No es equivalente a otras formulaciones de paclitaxel, y se usa en cáncer de páncreas, cáncer de mama metastásico y cáncer de pulmón de célula no pequeña (23).

Docetaxel

Fármaco usado en distintos tipos de tumores. Tiene menos reacciones de hipersensibilidad, pero mayor toxicidad digestiva (diarrea, mucositis, dolor abdominal) y toxicidad cutánea.

Cabazitaxel

Es un taxano que penetra mejor la barrera hematoencefálica (BHE). Se usa después de docetaxel en cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) (24).

Toxicidad de los taxanos: mielotoxicidad, alopecia total, neuropatía periférica (acumulativa), reacciones de hipersensibilidad (sobre todo paclitaxel), toxicidad cutánea (oncolisis), retención de líquidos y diarrea (docetaxel).

OTROS

Trabectedina

Es una sustancia que procede de un invertebrado marino (*Ecteinascidia turbinata*). Ejerce su efecto citotóxico uniéndose al surco menor del ADN, haciendo que la hélice se doble hacia el surco mayor. De esta forma interfiere con los procesos de transcripción y reparación del ADN.

Toxicidad: mielosupresión, hipertransaminasemia e hiperbilirrubinemia (eliminación hepática).

CAUSAS DE LA TOXICIDAD. EFECTO SOBRE CÉLULAS SANAS

Los fármacos antitumorales son la principal herramienta terapéutica del oncólogo médico, pero presentan

un importante obstáculo para lograr la mayor eficacia de su acción, que es su toxicidad sobre los tejidos sanos, toxicidad que se basa en el hecho de que las células tumorales comparten con las sanas vías metabólicas y procesos vitales que las hacen sensibles a la citotoxicidad (25).

El equilibrio entre eficacia y toxicidad es lo que determina el índice terapéutico de un fármaco y puede ser muy estrecho, pero la intensidad y la gravedad de los efectos secundarios no dependen solamente de factores farmacológicos, sino también de los propios pacientes.

- Factores dependientes del fármaco: el tipo de quimioterapia administrada, la dosis del fármaco empleada, la vía de administración, la vía de eliminación y la potenciación de efectos entre distintos antitumorales.
- Factores dependientes del paciente: los más importantes son el estado funcional (PS), la edad avanzada (fundamentalmente en cuanto a la toxicidad hematológica y la cardiotoxicidad) (26), el antecedente de administración previa de quimioterapia o radioterapia y las comorbilidades.

Las células más afectadas por el efecto citotóxico de la quimioterapia son las que tienen una rápida multiplicación celular: médula ósea, tubo digestivo, piel/folículos pilosos y sistema reproductor.

TOXICIDAD HEMATOLÓGICA

Uno de los efectos secundarios más frecuentes del tratamiento con quimioterapia es la mielotoxicidad al actuar sobre células con una alta capacidad de proliferación, como son los progenitores hematopoyéticos.

La toxicidad sobre la médula ósea depende del momento del ciclo celular sobre el que actúa el fármaco, variando el comienzo y la duración de las citopenias en función del mecanismo de acción. Habitualmente comienza en torno a los 7 días después de la administración de la quimioterapia, adquiere su máxima expresión (nadir) durante los días 10 a 15 y revierte, generalmente, a los 18-21 días, coincidiendo con la fecha de administración de un nuevo ciclo (27).

Las infecciones debidas a neutropenia son la mayor causa de morbimortalidad en pacientes con cáncer, puesto que los neutrófilos son los principales encargados de la defensa inmunitaria innata frente a infecciones bacterianas y fúngicas (25).

Toxicidad sobre la serie blanca: neutropenia

El riesgo de infección depende de la intensidad y de la duración de la inmunosupresión, especialmente cuando el recuento de neutrófilos es inferior a 500 mm^3 (grado 4) y se mantiene más de 5 días.

Se considera indicado hacer profilaxis secundaria con factores estimulantes de colonias tras un primer episodio de neutropenia febril secundario a la quimioterapia (27).

Toxicidad sobre la serie roja: anemia (28)

La anemia puede estar presente en el paciente oncológico antes del inicio del tratamiento citostático. Por lo general se trata de una anemia multifactorial relacionada con la enfermedad crónica, a lo que pueden añadirse otras causas como hemólisis, sangrado, desnutrición o infiltración tumoral medular. La anemia por quimioterapia se debe al efecto citotóxico sobre las células madre hematopoyéticas y se define como la reducción en la cifra de hemoglobina por debajo de 12 g/dl secundaria al tratamiento.

El tratamiento de la anemia inducida por quimioterapia es la transfusión de sangre, generalmente indicada cuando la cifra de hemoglobina es inferior a 8 g/dl (grado 3) (29,30).

Es controvertido el uso de agentes eritropoyéticos para tratar la anemia en pacientes con cáncer y no se recomienda de rutina, ya que no ha demostrado beneficio en supervivencia. Sin embargo, pueden tener un papel en la anemia inducida por quimioterapia al reducir la necesidad de transfusiones (31-33).

Toxicidad sobre la serie plaquetar: trombocitopenia

La trombocitopenia también es un efecto secundario habitual del tratamiento con quimioterapia, si bien puede deberse a otras causas, como coagulación intravascular diseminada, infiltración de la médula ósea, causa autoinmune o efecto secundario de otros fármacos.

El riesgo de hemorragia se correlaciona de forma lineal con la cifra de plaquetas [27]. Por debajo de 20000 mm^3 el riesgo de sangrado es elevado y el tratamiento, aparte de la suspensión de la quimioterapia, es la transfusión de plaquetas.

TOXICIDAD DERMATOLÓGICA

La piel y las faneras son tejidos especialmente sensibles a la quimioterapia, ya que sus células tienen una elevada tasa de replicación celular.

Toxicidad cutánea

Eritrodisestesia palmoplantar. Se presenta inicialmente como sensación disestésica en las palmas de las manos y en las plantas de los pies, seguida de edema y eritema simétrico, intenso y bien delimitado. En los casos más

graves progresa a descamación, ulceración, infección y deterioro funcional. Se relaciona, sobre todo, con el uso de 5-fluorouracilo, doxorubicina liposomal, docetaxel, capecitabina, vinorelbina, gemcitabina y sorafenib (34), y se trata interrumpiendo o disminuyendo la dosis del fármaco implicado y aplicando medidas sintomáticas. Los síntomas se resuelven habitualmente en el plazo de 1-2 semanas (35).

La piridoxina (vitamina B₆) no ha demostrado ningún beneficio en la prevención de la eritrodisestesia palmo-plantar por capecitabina en estudios prospectivos aleatorizados (36).

Fotosensibilización. Algunos fármacos antitumorales producen reacciones de fototoxicidad y fotoalergia; para evitarlas, se recomienda a los pacientes no exponerse a la radiación solar durante el tratamiento y emplear una fotoprotección solar y filtros físicos.

Toxicidad sobre faneras (37)

Toxicidad ungueal. Las uñas se ven afectadas frecuentemente por la quimioterapia en forma de onicodistrofia y onicolisis. Los taxanos son los fármacos más implicados en su aparición (38,39).

Alopecia (27,40). La alopecia se debe a una inhibición de la multiplicación celular de los folículos en la fase de crecimiento activo (anagén). La pérdida de pelo se inicia entre la 1.^a y la 2.^a semana después de la administración del quimioterápico, es dosis dependiente y reversible al finalizar el tratamiento. Cualquier agente citotóxico es capaz de producir alopecia, pero los que lo hacen más frecuentemente son antraciclinas, paclitaxel, ciclofosfamida, ifosfamida y etopósido.

TOXICIDAD DIGESTIVA

Mucositis. La mucositis se produce por la acción citotóxica de la quimioterapia sobre las células de la mucosa gastrointestinal y es un efecto secundario frecuente, pues ocurre hasta en un 35-40% de los pacientes que la reciben (41).

Puede afectar a cualquier tramo del tubo digestivo, si bien es más frecuente e intensa en la mucosa orofaríngea. Inicialmente se presenta como una sensación de quemazón acompañada de lesiones eritematosas seguidas de una fase de atrofia y ulceración mucosa que puede llegar a dificultar, e incluso impedir, la ingesta de sólidos y líquidos. Estas dos primeras fases ocurren entre los días 1 a 5 tras la quimioterapia; luego, las zonas de ulceración se recubren con un epitelio fibrinoso y pueden sobreinfectarse por hongos o bacterias y acompañarse de cuadros sépticos graves, especialmente en pacientes con neutropenia. Esta fase aparece a los 5-7 días tras el ciclo, que es el tiempo medio de renovación de la mucosa, y se resuelve en otros tantos días (42).

Una vez establecida la mucositis es necesario iniciar un tratamiento de apoyo con analgesia, asegurar una adecuada hidratación y nutrición (por vía parenteral si fuese necesario) y, en caso de sobreinfección, aplicar un tratamiento antibiótico y/o antifúngico (43).

Los fármacos antitumorales que producen más mucositis son los agentes alquilantes, las antraciclinas y los taxanos.

Emesis (44,45). Las náuseas y los vómitos inducidos por quimioterapia han sido durante largo tiempo el efecto tóxico más frecuente, pero su incidencia ha disminuido significativamente tras la aparición de los nuevos agentes antieméticos (setrones y antagonistas de la neuroquinina 1). Su intensidad depende, sobre todo, del régimen de quimioterapia empleado, si bien existen factores predisponentes dependientes del paciente (edad joven, género femenino, escaso o nulo consumo de alcohol y/o antecedentes de emesis previa).

No todos los fármacos antitumorales tienen la misma capacidad emetógena, sino que varía desde alta (más del 90% de los pacientes tendrá náuseas y/o vómitos si no se previenen) a mínima; también varía según el número y el tipo de fármacos asociados en combinación, el tipo y tiempo de infusión y los días de tratamiento.

Según su momento de aparición, la emesis posquimioterapia se clasifica en:

- Emesis aguda: aparece desde los primeros minutos del tratamiento hasta 24 horas después, con un pico máximo de intensidad en las primeras 4-8 horas.
- Emesis retardada: tiene lugar pasadas 24 horas desde la administración del tratamiento y su pico de incidencia e intensidad ocurre entre las 48 y 72 horas. Es la forma más frecuente y puede prolongarse hasta 5-7 días.
- Emesis anticipatoria: aparece antes de administrar la quimioterapia tras haber presentado episodios de emesis en ciclos previos; su causa parece ser psicológica, relacionada con un reflejo condicionado. Su mejor tratamiento es prevenir la aparición de la emesis desde el primer ciclo de quimioterapia y su control, cuando se instaura, suele basarse en técnicas psicológicas.

El tratamiento correcto de la emesis es su prevención, utilizando los fármacos adecuados según el riesgo. Dentro del espectro de fármacos antieméticos hay dos grupos con alto índice terapéutico: setrones y antagonistas del receptor de la neurokinina 1 (anti-NK1).

A los setrones (antagonistas de los receptores de serotonina), como el ondansetrón, el granisetrón y el palonosetrón, se ha sumado en los últimos años el aprepitant, un antagonista del receptor de la neuroquinina 1 que, sumado a un antagonista de la serotonina y a un corticoesteroide, ha demostrado mejorar significativamente la antiemesis para quimioterapia altamente emetógena, especialmente en la fase retardada (días 2 al 5 tras quimioterapia).

Más recientemente, han aparecido dos fármacos antieméticos de larga vida media: rolapitant y NEPA (asociación de netupitant y palonosetrón).

Trastornos del ritmo intestinal

Diarrea. La diarrea es un efecto adverso frecuente producido por el efecto citotóxico de la quimioterapia sobre los enterocitos que, al resultar lesionados, estimulan la presencia de los precursores inmaduros, con una menor capacidad de absorción de agua y nutrientes.

Los fármacos más relacionados con su aparición son el 5-fluorouracilo, la capecitabina y el irinotecán (46).

El tratamiento se basa en los antidiarreicos como la loperamida y en asegurar una adecuada hidratación del paciente (47,48).

Estreñimiento. Se trata de un efecto secundario frecuente durante el uso de la quimioterapia aunque, generalmente, se relaciona con la profilaxis antiemética o con el uso concomitante de analgésicos opioides. Con los alcaloides de la vinca puede observarse estreñimiento pertinaz causado por la neuropatía autonómica (27).

Su tratamiento se basa en una hidratación abundante, medidas dietéticas y el uso de laxantes.

TOXICIDAD RENAL Y DE LAS VÍAS URINARIAS

Muchos fármacos antineoplásicos o sus metabolitos se eliminan, total o parcialmente, a través del riñón y las vías urinarias y pueden producir toxicidad sobre ellos.

Toxicidad renal

El *cisplatino* es el fármaco con mayor capacidad de producirla y puede causar tanto daño glomerular como tubular, afectando a la tasa de filtrado glomerular y ocasionando una pérdida de electrolitos (magnesio, calcio y potasio). Por ello, debe hacerse una hidratación intensiva antes y después de su infusión y un estricto control de la diuresis durante el tratamiento (49,50).

El *metrotexato* a dosis altas también puede producir daño renal al precipitar y producir una necrosis tubular. Por ello, es necesaria la hidratación abundante y la toma de bicarbonato sódico para alcalinizar la orina (pH urinario > 7,0). Además, hay que vigilar los niveles plasmáticos del fármaco y, según el resultado, administrar rescates de folinato cálcico (51).

Toxicidad vesical (52)

Es característica la cistitis hemorrágica asociada a fármacos como la ciclofosfamida o la ifosfamida debido

al efecto tóxico de su metabolito acroleína. El mesna (2 mercaptoetano sulfonato) contrarresta dicha toxicidad sin interferir en la actividad antitumoral, uniéndose a la acroleína e inactivándola, y debe administrarse de forma profiláctica cuando se utilicen ambos fármacos a dosis altas.

TOXICIDAD PULMONAR

La toxicidad pulmonar es infrecuente, pero potencialmente grave.

La anomalía más común asociada a la quimioterapia es una reducción de la capacidad de difusión, que causa un defecto ventilatorio restrictivo y sintomatología asociada, sobre todo, al ejercicio físico.

Además, puede aparecer daño agudo reversible en forma de neumonía intersticial o una reacción inflamatoria seguida de fibrosis pulmonar causada por un daño endotelial directo.

Los factores de riesgo asociados son la radioterapia concomitante o previa, el uso de oxígeno a altas concentraciones, el tabaco y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Los fármacos que con más frecuencia producen toxicidad pulmonar son la bleomicina, el busulfán, la ciclofosfamida, el metotrexate y otros agentes más usados en la actualidad, como la gemcitabina o el everolimus (53,54).

Los síntomas habituales son disnea, tos y febrícula, y los hallazgos radiológicos de la toxicidad aguda consisten en un infiltrado alveolar pulmonar bilateral, similar al que aparece si el origen es infeccioso o inflamatorio.

El tratamiento de la toxicidad pulmonar aguda consiste en suspender la quimioterapia y descartar una complicación infecciosa como origen del cuadro clínico. También está indicado el inicio de tratamiento con corticosteroides a dosis altas en las fases precoces del proceso.

CARDIOTOXICIDAD (27,55)

Aunque no son los únicos, las antraciclina son los fármacos antitumorales que con más frecuencia se asocian a cardiotoxicidad. Su efecto sobre el miocardio es dosis-dependiente y aparece en casi un 8% de los pacientes tratados con dosis de 550 mg/m² o superiores, aumentando su incidencia de manera lineal con el incremento de dosis y con la forma de administración (mayor toxicidad si la administración es en bolo que con la infusión continua).

El mecanismo de toxicidad es la lesión irreversible de la célula miocárdica (secundaria a procesos de autofagia, lesión del ADN o liberación de radicales libres),

que genera muerte celular. El riesgo aumenta si existe comorbilidad cardiovascular, radioterapia torácica previa o concomitante, uso previo de antraciclinas y/o uso de otras drogas cardiotóxicas, como el trastuzumab.

Hay dos formas de presentación clínica: temprana (taquicardia y anormalidades electrocardiográficas) y tardía, tras meses o años (reducción de la FEVI y signos de insuficiencia cardíaca congestiva).

El daño cardíaco se considera irreversible, por lo que es fundamental hacer una adecuada valoración inicial del riesgo y solicitar un estudio ecocardiográfico antes de iniciar el tratamiento con estos fármacos.

Las fluoropirimidinas (5-Fu y capecitabina) pueden producir vasoespasmo coronario manifestado como *angor pectoris*.

TOXICIDAD NEUROLÓGICA (56,57)

El diagnóstico es clínico y se basa en los síntomas o síndromes que presenta el paciente, que dependerán, a su vez, de la zona del sistema nervioso que resulte dañada.

Las formas clínicas de presentación son: la encefalopatía aguda, la encefalopatía crónica, la mielopatía y la neuropatía periférica.

La neuropatía periférica es la manifestación más frecuente y se produce por alteraciones en las fibras de conducción nerviosa, lo que supone una pérdida de sensibilidad (posicional, vibratoria, dolorosa y/o térmica) localizada, generalmente, en las extremidades. Es dosis-dependiente y presenta una mejoría lenta y progresiva tras el cese de la quimioterapia, aunque en ocasiones persiste un cierto grado de daño irreversible.

Su tratamiento consiste en la suspensión del fármaco causante o en la reducción de su dosis en función de la intensidad de la afectación. En la actualidad no existe ningún tratamiento eficaz para la neuropatía, salvo el manejo sintomático con fármacos indicados para el dolor neuropático (pregabalina y gabapentina, sobre todo).

Los fármacos que con más frecuencia causan neurotoxicidad son las sales de platino y los agentes antimicrotúbulos (taxanos y alcaloides de la vinca).

TOXICIDAD GONADAL (58)

En el varón

La quimioterapia afecta con más intensidad a los precursores de las células germinales (células madre y espermatogonias). Durante los dos primeros meses de tratamiento se observa normalidad o una ligera reducción del número de espermatozoides. La oligospermia ($< 20 \times 10$) es evidente pasados 2 o 3 meses. Su duración e intensidad depende del agente utilizado y de su dosis. Normalmente los niveles se recuperan pasados 3 meses tras finalizar

el tratamiento. Durante la quimioterapia se observan también incrementos de los niveles de FSH y LH. La producción de testosterona puede disminuirse en los pacientes.

Antes de la pubertad, solo los agentes alquilantes y, en particular, las nitrosureas, parecen producir toxicidad testicular con repercusión posterior.

En la mujer

La quimioterapia induce amenorrea por toxicidad directa sobre el ovario y alteración del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal, con disminución de los niveles de estrógenos.

La incidencia de amenorrea permanente por fallo ovárico se incrementa con la edad.

Por otro lado, para evitar los efectos teratogénicos de la quimioterapia, las pacientes en edad fértil deben tomar medidas anticonceptivas.

CLASIFICACIÓN DE LA TOXICIDAD. ACTUALIZACIÓN

En 1980 la Organización Mundial de la Salud (OMS) emitió las primeras recomendaciones para clasificar la toxicidad aguda secundaria a la quimioterapia.

En la actualidad, el sistema más utilizado es Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), publicada por el National Cancer Institute (NCI) (59), que clasifica la toxicidad de la quimioterapia según los órganos afectados y según su gravedad. En él se define como "efecto adverso" (AE, por su sigla en inglés) cualquier hallazgo clínico anormal que se asocie temporalmente con la administración de un tratamiento antineoplásico.

Sus criterios se utilizan en la práctica clínica habitual para el manejo de la toxicidad de la quimioterapia, la determinación de sus intervalos de administración y el ajuste de su dosis, así como en los ensayos clínicos para estandarizar y dar consistencia a las comunicaciones de la toxicidad relacionada con el tratamiento.

Esta clasificación se actualiza periódicamente. La versión más reciente es la 5.0, publicada en abril de 2018. Su contenido sirve de referencia para otros sistemas de clasificación de la toxicidad. Los cambios que introduce respecto a la versión previa (la 4.0) incluyen ligeras diferencias en la gradación de algunos efectos adversos (por ejemplo, el síndrome de liberación de citoquinas o la hiperglucemia) y en la terminología (por ejemplo, el término prehipertensión queda en desuso). El sistema de clasificación por órganos es el mismo en ambas y la mayoría de los grados de cada efecto adverso no ha sufrido modificaciones.

En términos generales, la toxicidad se clasifica en leve (grado 1), moderada (grado 2), severa (grado 3), muy grave y amenazante para la vida (grado 4) y muerte (grado 5).

La CTCAE incluye 790 efectos adversos, de los cuales aproximadamente el 10% representan síntomas subjetivos que son publicados por los médicos. Por ello, hay una tendencia cada vez mayor a potenciar los sistemas de resultados comunicados por pacientes (*patient-related outcome*, PRO), que ya han sido desarrollados y validados en distintos estudios (60), aunque su uso clínico todavía no está muy extendido.

REPERCUSIÓN DE LA TOXICIDAD EN LA HISTORIA CLÍNICA Y ACTUACIÓN SEGÚN SU GRADO DE INTENSIDAD

La toxicidad secundaria al tratamiento de quimioterapia debe evaluarse minuciosamente en la consulta de oncología después de cada ciclo de quimioterapia. Debe recogerse en la historia clínica mediante el uso del instrumento referido anteriormente (CTCAE) e incluyendo la intensidad, la frecuencia y la duración de los síntomas, así como de los efectos secundarios objetivos (relacionados con signos físicos evaluables y/o alteraciones analíticas) y de los síntomas subjetivos (por ejemplo, las náuseas o la neurotoxicidad).

Esto permite, en primer lugar, tratar los efectos tóxicos precozmente y evitar su evolución a formas más graves, con lo que pueden cuantificarse y seguir su evolución hasta su minimización o resolución.

La actuación del oncólogo va a depender del grado de intensidad y del órgano afectado. Ante efectos adversos de grado 4 amenazantes para la vida (por ejemplo, hepatopatía) se indicará la suspensión definitiva del tratamiento mientras que, en otros casos, como la neutropenia grado 4, puede estar indicado un ajuste de dosis y/o la profilaxis primaria con factores estimulantes de colonias.

Aplicar esta metodología es, además, imprescindible en los ensayos clínicos y resulta indispensable para homogeneizar y estandarizar la recogida de datos sobre toxicidad secundaria al tratamiento del cáncer.

CONCLUSIONES

La toxicidad inducida por quimioterapia es un evento frecuente que condiciona en gran medida la calidad de vida de los pacientes oncológicos.

Es muy importante conocer los mecanismos de acción de las distintas familias de quimioterápicos, porque la toxicidad va a depender, principalmente, del efecto de estos fármacos sobre células sanas.

En oncología médica es muy importante conocer no solo la eficacia de los fármacos que se utilizan sino, también, sus efectos nocivos, que pueden afectar a cualquier órgano o tejido. Por este motivo, son fundamentales una anamnesis y exploración física exhaustiva, así como las pruebas complementarias pertinentes.

El tratamiento de los efectos adversos impacta no solo en la calidad de vida de los pacientes, sino también en su supervivencia. Actualmente hay un tratamiento eficaz para la mayoría de los efectos tóxicos inducidos por la quimioterapia. La precocidad en su abordaje hace que estas medidas sean más eficaces y se eviten las formas más graves.

En cada visita, y tras cada ciclo, deben recogerse los datos sobre la toxicidad de forma sistemática, y es importante considerar que su control no termina con el fin del tratamiento oncológico, sino que debe hacerse un seguimiento evolutivo para vigilar la aparición de toxicidades tardías.

CORRESPONDENCIA:

Yolanda Escobar Álvarez
Servicio de Oncología Médica
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
C/ del Dr. Esquerdo, 46
28007 Madrid
e-mail: yolandaesco@yahoo.es

BIBLIOGRAFÍA

- Hall AG, Tilby MJ. Mechanisms of action of, and modes of resistance to, alkylating agents used in haematological malignancies. *Blood Rev* 1992;6:163-73.
- Kummar S, Gutiérrez M, Doroshaw JH, et al. Drug development in Oncology; classical cytotoxics and molecularly targeted agents. *Br J Clin Pharmacol* 2006;62:15-26.
- Klastersky J. Side effects of ifosfamide. *Oncology* 2003;65(Suppl. 2):7-10.
- ESMO handbook of clinical pharmacology of anti-cancer agents 2012;3:31-43.
- ESMO handbook of clinical pharmacology of anti-cancer agents 2012;5:53-68.
- Peters GJ, Jansen G. Antimetabolites. In: Souhami RL, Tannock I, Hohenberger P, et al (eds.). *Oxford Textbook of Oncology*. Chapter 4.16; 2nd edition. Oxford (UK): Oxford University Press 2001;1:663-713.
- Peters GJ, Ackland S. New antimetabolites in preclinical and clinical development. *Exp Opin Invest Drugs* 1996;5:637-79.
- Ackland SP, Clarke SJ, Beale P, et al. Thymidylate synthase inhibitors. *Update Cancer Ther* 2006;1:403-27.
- ESMO handbook of clinical pharmacology of anti-cancer agents 2012;4:42-52.
- Meyer KB, Madias NE. Cisplatin nephrotoxicity. *Miner Electrolyte Metab* 1994;20:201-13.
- Go R, Adjei A. Review of the comparative pharmacology and clinical activity of cisplatin and carboplatin. *J Clin Oncol* 1999;17:409-22.
- Cvitkovic E, Bekradda M. Oxaliplatin: a new therapeutic option in colorectal cancer. *Semin Oncol* 1999;26:647-62.
- Hevener K, Verstak TA, Lutat KE, et al. Recent developments in topoisomerase-targeted cancer chemotherapy. *Acta Pharm Sin B* 2018;8(6):844-61.
- ESMO handbook of clinical pharmacology of anti-cancer agents 2012;6:69-91.
- Herben VM, Ten Bokkel Huinink WW, Schellens JH, et al. Clinical pharmacokinetics of camptothecin topoisomerase I inhibitors. *Pharm World Sci* 1998;20:161-72.

16. Mathijssen RH, Loos WJ, Verweij J, et al. Pharmacology of topo-isomerase I inhibitors irinotecan (CPT-11) and topotecan. *Curr Cancer Drug Targets* 2002;2:103-23.
17. Nitiss JL. Targeting DNA topoisomerase II in cancer chemotherapy. *Nat Rev Cancer* 2009;9:338-50.
18. Pommier Y, Leo E, Zhang H, et al. DNA topoisomerases and their poisoning by anticancer and antibacterial drugs. *Chem Biol* 2010;17:421-33.
19. Smith LA, Cornelius VR, Plummer C, et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer* 2010;10:337.
20. ESMO handbook of clinical pharmacology of anti-cancer agents 2012;7:92-102.
21. Van Tellingen O, Sips JH, Beijnen JH, et al. Pharmacology, bio-analysis and pharmacokinetics of the vinca alkaloids and semi-synthetic derivatives (review). *Anticancer Res* 1992;12:1699-715.
22. Woodward EJ, Twelves C. Scheduling of taxanes: a review. *Curr Clin Pharmacol* 2010;5:226-31.
23. Garadishar WJ. Albumin-bound paclitaxel: a next-generation taxane. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7:1041-53.
24. Villanueva C, Bazan F, Kim S, et al. Cabazitaxel: a novel microtubule inhibitor. *Drugs* 2011;71:1251-8. De Vita V (ed.). *Cancer. Principles & Practice of oncology*. Philadelphia: Lippincot-Williams & Wilkins 2015;28:314.
25. Kimmick GG, Fleming R, Muss HB, et al. Cancer chemotherapy in older adults. A tolerability perspective. *Drugs and Aging* 1997;10(1):34-49.
26. Ferreiro J, García JL, Barceló R, et al. Quimioterapia: efectos secundarios. *Gaceta Médica de Bilbao* 2003;100(2):39-75.
27. Groopman JE, Itri L. Chemotherapy-Induced Anemia in Adults: Incidence and Treatment. *JNCI* 1999;91(19):1616-34.
28. Consensus conference. Perioperative red blood cell transfusion. *JAMA* 1988;260:2700-3.
29. Welch HG, Meehan KR, Goodnough LT. Prudent strategies for elective red blood cell transfusion. *Ann Intern Med* 1992;116:393-402.
30. Demetri GD, Kris M, Wade J, et al. Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study. Procrit Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16:3412-25.
31. Glaspy J, Bukowski R, Steinberg D, et al. Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. Procrit Study Group. *J Clin Oncol* 1997;15:1218-34.
32. Dunphy FR, Dunleavy TL, Harrison BR, et al. Erythropoietin reduces anemia and transfusions after chemotherapy with paclitaxel and carboplatin. *Cancer* 1997;79:1623-8.
33. Webster-Gandy JD, How C, Harrold K. Palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE): a literature review with commentary on experience in a cancer centre. *Eur J Oncol Nurs* 2007;11:238-46.
34. Farr KP, Safwat A. Palmar-plantar erythrodysesthesia associated with chemotherapy and its treatment. *Case Reports in Oncology* 2011;4(1):229-35. DOI:10.1159/000327767
35. Lee S, Lee S, Chun Y, et al. Pyridoxine is not effective for the prevention of hand foot syndrome (HFS) associated with capecitabine therapy: Results of a randomized double-blind placebo-controlled study (abstract) *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;25:9007.
36. Remlinger KA. Cutaneous reactions to chemotherapy drugs: the art of consultation. *Arch Dermatol* 2003;139(1):77-81.
37. Hainsworth JD, Burris HA, Yardley DA, et al. Weekly docetaxel in the treatment of elderly patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3500-5.
38. Pérez EA, Vogel CL, Irwin DH, et al. Multicenter phase II trial of weekly paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:4216-23.
39. Trieb RM. Chemotherapy-induced alopecia. *Curr Opin Support Palliat Care* 2010;4(4):281-4.
40. Palacio Vázquez I, Velasco González MT, González Sánchez N, et al. Protocolo diagnóstico y terapéutico de la mucositis por quimioterapia *Medicine* 2001;08(58):3131-4.
41. Sonis ST. Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities. *J Support Oncol* 2007;5(Suppl. 4):3-11.
42. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 2007;109(5):820-31.
43. Berger MJ, Ettinger DS, Aston J, et al. NCCN Guidelines Insights: Antiemesis, Version 2. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15(7):883-93. Available at: <https://jncn.org/view/journals/jncn/15/7/article-p883.xml>
44. Navari RM, Aapro M. Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *N Engl J Med* 2016;374(14):1356-67.
45. Dranitsaris G, Maroun J, Shah A. Estimating the cost of illness in colorectal cancer patients who were hospitalized for severe chemotherapy induced diarrhea. *Can J Gastroenterol* 2005;19:83-7.
46. Maroun JA, Anthony LB, Blais N. Prevention and management of chemotherapy induced diarrhea in patients with colorectal cancer: a consensus statement by the Canadian Working Group on Chemotherapy-Induced Diarrhea. *Curr Oncol* 2007;14(1):13-20.
47. Guidelines for the management of chemotherapy and systemic anticancer therapy induced toxicities within primary care. *NECN Guidelines for Community Management of Chemotherapy Toxicity*.
48. Barabas K, Milner R, Lurie D, et al. Cisplatin: a review of toxicities and therapeutic applications. *Veterinary and Comparative Oncology* 2008;6:1-18.
49. Crona DJ, Faso A, Nishijima TF, et al. A Systematic Review of Strategies to Prevent Cisplatin-Induced Nephrotoxicity. *The Oncologist* 2017;22(5):609-19. DOI:10.1634/theoncologist.2016-0319
50. Sala González MA, Rodríguez Suárez C, Payá Martínez B, et al. Protocolo diagnóstico y terapéutico de la nefrotoxicidad por quimioterapia. *Medicine* 2001;08(58):312730.
51. Matz EL, Hsieh MH. Review of Advances in Uroprotective Agents for Cyclophosphamide- and Ifosfamide-induced Hemorrhagic Cystitis. *Urology* 2017;100:16-9.
52. Sostman HD, Putnam CE, Gamsu G. Diagnosis of chemotherapy lung. *AJR Am J Roentgenol* 1981;136(1):33-40.
53. Iacovelli R, Palazzo A, Mezi S, et al. Incidence and risk of pulmonary toxicity in patients treated with mTOR inhibitors for malignancy. A meta-analysis of published trials. *Acta Oncol* 2012;51:873-9.
54. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. *Nat Rev Cardiol* 2010;7(10):564-75.
55. Macdonald DR. Neurologic complications of chemotherapy. *Neurol Clin* 1991;9(4):955-67.
56. Sioka C, Kyrtisis AP. Central and peripheral nervous system toxicity of common chemotherapeutic agents. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;63(5):761-7.
57. Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol* 2005;6:209-18.
58. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf [Accessed on March 09, 2018].
59. Dueck AC, Mendoza TR, Mitchell SA, et al. Validity and Reliability of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *JAMA Oncol* 2015;1:1051.

Toxicidad gastrointestinal de la quimioterapia antineoplásica

M. Á. LARA ÁLVAREZ, A. LÓPEZ ALFONSO, C. PANGUA MÉNDEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Infanta Leonor. Madrid

RESUMEN

La toxicidad producida por la quimioterapia afecta de forma principal y frecuentemente al tracto gastrointestinal (GI) y, de esta manera, puede condicionar reducción de dosis, retrasos y suspensiones del tratamiento antineoplásico. Los diferentes tratamientos sistémicos utilizados en el momento actual, incluyendo la quimioterapia, el tratamiento hormonal, la inmunoterapia y las terapias dirigidas a dianas terapéuticas, contribuyen a mejorar progresivamente los mejores resultados en supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. Asimismo, logran una mejor paliación de los síntomas relacionados con la enfermedad, mejorando de esta forma la calidad de vida de los pacientes. Un mayor conocimiento de la etiología, incidencia, prevención y tratamiento de las toxicidades gastrointestinales provocadas por la quimioterapia antineoplásica es esencial para mejorar el cuidado de los pacientes. Esta revisión discute las principales toxicidades gastrointestinales provocadas por la quimioterapia antineoplásica.

PALABRAS CLAVE: Toxicidad inducida por quimioterapia. Toxicidad gastrointestinal. Antieméticos.

INTRODUCCIÓN

Los fármacos utilizados para los pacientes oncológicos presentan una serie de efectos secundarios o toxicidades que hacen que sea difícil llegar a alcanzar el equilibrio entre la eficacia de dichos tratamientos y las complicaciones tóxicas asociadas a ellos. El conocimiento y manejo de estas toxicidades es fundamental, dado que influyen y pueden comprometer su eficacia, además de repercutir de forma directa en la calidad de vida de los pacientes y, en ocasiones, llegan a amenazar sus vidas por la gravedad que pueden alcanzar estas complicaciones. Estos efectos secundarios suelen ser reversibles con el tiempo, pero

ABSTRACT

Gastrointestinal toxicities due to chemotherapeutic drugs are a common problem in cancer patients. These toxicities are major contributing factors to dosage reduction, delays in and cessation of cancer treatment. The different systemic therapies currently in use including chemotherapy, hormonal therapy, immunotherapy and targeted therapy contribute to progressively improve the results in overall survival and disease-free survival. The palliation of disease-related symptoms also leads to improved quality of life. A greater knowledge of aetiology, incidence, supportive measures and the prevention of these toxicities is essential to improve patient care. We here review and discuss the main gastrointestinal toxicities of cancer chemotherapy.

KEY WORDS: Chemotherapy-induced toxicity. Gastrointestinal toxicity. Antiemetic drugs.

dada su alta incidencia deben tenerse muy en cuenta y manejarse de forma temprana y acertada. Muchos de estas toxicidades se producen en el epitelio del tracto gastrointestinal, ya que son tejidos que se encuentran muy expuestos debido a su rápida regeneración y recambio celular. Revisaremos a continuación de forma concreta los más frecuentes por su alta incidencia y repercusión clínica (1).

MUCOSITIS

Las complicaciones orales secundarias al tratamiento de quimioterapia tanto agudas (mucositis, cambios de la

saliva, infecciones o sangrados) como tardías (atrofia de la mucosa oral y xerostomía) se producen aproximadamente entre el 20% y el 40% de los pacientes que la reciben. Tiene mayor prevalencia en aquellos que reciben radioterapia (RT) y con el uso de fármacos de la familia de los antimetabolitos, los antibióticos, los alcaloides de la vinca, los taxanos y los inhibidores de tirosina quinasa (ITK) (2).

La afectación de la mucosa de la cavidad orofaríngea es la que con mayor frecuencia se presenta en la práctica clínica. Aparece en mayor o menor grado en un 40% de los pacientes en curso de quimioterapia (QT) y puede condicionar situaciones de malnutrición, sepsis o infección. Se trata de un problema potencialmente grave. Su posología o forma de administración pueden provocar o favorecer su aparición o su intensidad. Se sabe que las infusiones prolongadas pueden ocasionar más toxicidad sobre las mucosas que otra forma de administración.

La mucositis se define como los daños inflamatorios y/o lesiones ulceradas de la cavidad oral secundarias a un tratamiento con agentes antineoplásicos o radiaciones ionizantes.

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología que subyace tras el daño en la mucosa es compleja. Están descritas una serie de etapas, que se describen a continuación:

- Iniciación. Se produce un daño que llega al ADN de las células de la mucosa, produciendo un efecto directo y otros mediados por reactivos oxigenados.
- Activación de las señales mensajeras. El daño inicial activa los factores de transcripción TGF NK B que, a su vez, es capaz de inducir una variedad de proteínas activadas, entre las que se incluyen citoquinas proinflamatorias.
- Amplificación de la señal. Las citoquinas proinflamatorias son capaces de producir un daño directo de los tejidos y sus efectos se ven incrementados debido a una retroalimentación propia. Esta fase precede a la clínica ya establecida de mucositis.
- Ulceración e inflamación. La pérdida de la integridad de la mucosa conlleva una clínica dolorosa y permite una colonización bacteriana en ese lugar.
- Reparación. La mucositis normalmente es autolimitada y suele sanar cuando comienza la regeneración tisular. El tiempo de renovación de dicha mucosa es de 5 a 7 días, por lo que este suele ser el tiempo que tarda en iniciarse la regeneración tisular (3).

Clínicamente se manifiesta con lesiones de tipo eritema, edema y úlceras indoloras que finalmente se hacen dolorosas y que impiden la ingesta oral. En ocasiones la clínica puede verse agravada por complicaciones infecciosas; la más frecuente es la sobreinfección por *Candida albicans*.

Los grados de esta toxicidad inducida por la QT y/o RT quedan reflejados en la tabla I según la clasificación del NCI (4) (Tabla I).

FACTORES DE RIESGO

Se han asociado una serie de factores al riesgo de desarrollar mucositis.

- Tipo de agente QT. El tipo de fármaco, la dosis y la frecuencia de administración influyen en su desarrollo. Los ITK tienen un alto porcentaje de mucositis, llegando al 70% en pacientes que reciben afatinib.
- Edad. Habitualmente los pacientes más jóvenes suelen experimentar mayor grado de toxicidad.
- Estado previo de las mucosas y sus cuidados durante el tratamiento. Un estado previo de higiene de la mucosa oral precario puede ser predisponente. Por ello, debe insistirse en una valoración dental al inicio del tratamiento y mantener correctos hábitos de higiene oral.
- El tipo de tumor. Parece que es más frecuente en los tumores de cabeza y cuello, dado que suelen recibir un tratamiento combinado con RT y QT que afecta de forma directa a la mucosa.

PREVENCIÓN DE LA MUCOSITIS

El primer paso para prevenir la aparición de esta toxicidad debe ser evitar el consumo de alcohol y tabaco. Hay que mantener una buena higiene bucal y erradicar los focos infecciosos o piezas dentarias en mal estado en los pacientes que van a recibir tratamiento antineoplásico.

La crioterapia o el enfriamiento de las mucosas mediante hielo o agua fría es una maniobra recomendada para disminuir la intensidad de la mucositis por 5-fluoracilo (5FU) administrado en bolo. Estudios comparativos han demostrado que chupar hielo desde 5 minutos previos a la administración del fármaco y durante un total

TABLA I

CRITERIOS DEL NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) PARA LA MUCOSITIS

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

de 30 minutos reduce de forma significativa la incidencia de mucositis sin necesidad de prolongar durante más tiempo la exposición al frío en pacientes que reciben el fármaco en esta posología (5).

Palifermina es un factor estimulante de los queratinocitos. En un estudio de fase III aleatorizado, los pacientes hematológicos que habían sido sometidos a trasplante de médula ósea tras recibir RT y altas dosis de QT eran aleatorizados a recibir placebo o palifermina. La administración de palifermina redujo de manera significativa la incidencia y la duración de la mucositis oral. La incidencia de mucositis de grados 3 o 4 fue del 64% en el grupo tratado con placebo frente al 62% en el grupo tratado con palifermina. Además, palifermina redujo la duración de la mucositis de grados 3 y 4 de 9 días a 6. Estos pacientes, además, tuvieron menos necesidad de utilizar opiáceos. Por ello, las últimas guías recomiendan su uso solo en este contexto y con carácter preventivo (6,7). Existen pocos datos en la literatura de su uso para pacientes en tratamiento con regímenes menos intensos (8).

El tratamiento de irradiación a dosis bajas con láser de helio-neón se ha visto eficaz para pacientes con mucositis sometidos a QT o RT previo a trasplante de médula ósea. Dada la dificultad de su uso rutinario, no es una técnica muy extendida en la práctica clínica diaria.

Se ha observado un beneficio en pacientes con mucositis secundaria a inhibidores de m-TOR con una solución oral que contenga dexametasona. El beneficio en la prevención de la mucositis con esta maniobra fue reportado en un estudio de fase II con pacientes tratadas con everolimus y exemestano. La incidencia de mucositis de grado 2 o mayor fue significativamente inferior si se realizaba dicha prevención respecto a no realizarla (9).

Estudios aleatorizados han puesto de manifiesto la falta de efectividad en la prevención de la mucositis inducida por QT para otros agentes con sucralfato, prostaglandinas y enjuagues de camomila. Los datos con amifostina son inconclusos (10).

TRATAMIENTO DE LA MUCOSITIS ESTABLECIDA

El tratamiento de la mucositis es normalmente conservador y sintomático. Pueden realizarse medidas no farmacológicas y farmacológicas.

La dieta debe ser blanda, de fácil masticación y libre de especias, evitando las comidas saladas o ácidas y los alimentos excesivamente calientes o fríos. Hay que asegurar una buena hidratación con la ingesta de al menos dos litros de agua al día. En algunos casos, puede llegarse a hidratación por vía intravenosa. La higiene bucal debe realizarse con cepillos suaves o incluso torundas que eviten el posible roce o desgarro de la mucosa. En caso de odinofagia intensa, es conveniente suprimir la alimentación oral. En casos muy severos, hay que llegar

incluso a la administración de nutrición parenteral hasta la resolución de las lesiones orales.

Dentro de las medidas farmacológicas, cuando la masticación es dolorosa se aconsejan enjuagues orales cada 4 horas con hidrógeno de peróxido diluido con agua hasta la completa resolución del cuadro. Para el tratamiento del dolor se aconsejan soluciones orales con anestésicos locales como lidocaína, antisépticos o la administración de morfina tópica, que ha demostrado que disminuye la duración y la intensidad del dolor sin su absorción sistémica (11). En casos más graves, se aconseja tratamiento con analgésicos sistémicos. Si existe sobreinfección por hongos, que suele ser frecuente, se puede asociar un antimicótico antes de las comidas.

Existen geles bioadherentes indicados para reducir el dolor de las lesiones orales producidas por la mucositis cuyo mecanismo de acción reside en la adhesión a las paredes de la mucosa oral previniendo la sobreestimulación dolorosa de las terminaciones nerviosas. En estudios clínicos se ha observado que produce un alivio sintomático y una mejoría en la capacidad para la deglución e ingesta oral.

La administración de vitamina E ha demostrado ser eficaz al reducir la duración de la mucositis inducida por la QT. Estos efectos beneficiosos parecen conseguirse con la utilización de betacarotenos precursores de la vitamina A (12).

EMESIS: NÁUSEAS Y VÓMITOS

El desarrollo de náuseas y vómitos es un hecho frecuente tras la administración de QT y contribuye, por tanto, al deterioro del estado general del paciente, por lo que representa uno de los temores más extendidos en los pacientes oncológicos y es vivido con ansiedad y preocupación. Esta toxicidad debe ser prevenida en la medida de lo posible y, en caso de producirse, emplear un protocolo adecuado para su evolución y correcto tratamiento (13).

Las náuseas pueden definirse como una sensación subjetiva desagradable que se presenta en la parte posterior de la garganta y pueden o no culminar en vómitos. El vómito consiste en la expulsión violenta del contenido gástrico a través de la cavidad oral. Las arcadas son movimientos gástricos y esofágicos para vomitar sin que haya expulsión del contenido, lo que también se conoce como arcada seca.

Pueden distinguirse varios tipos de emesis inducida por la QT:

- Emesis aguda: aquella que aparece en las primeras 24 horas tras ser administrado el tratamiento.
- Emesis retardada: náuseas y vómitos acaecidos tras ese período de tiempo; es decir, después de las primeras 24 horas, en los siguientes 6-7 días tras la administración del tratamiento.

- Emesis anticipatoria: se trata de una respuesta condicionada en pacientes que han presentado náuseas y vómitos en anteriores ciclos.

FISIOPATOLOGÍA

Actualmente no se conocen con exactitud los mecanismos implicados en la fisiopatología de la emesis inducida por la QT.

Las náuseas y los vómitos están regulados por el sistema nervioso central (SNC); las náuseas, controladas por el sistema nervioso autónomo, mientras que el reflejo del vómito, por dos áreas localizadas en el tronco encefálico.

El centro del vómito recibe las aferencias viscerales que se originan en órganos periféricos, los integra y los convierte en la vía final para activar el vómito a través de estímulos aferentes.

La zona gatillo quimiorreceptora localizada en el área postrema en el suelo del IV ventrículo es accesible a estímulos eméticos presentes en la sangre o en el líquido cefalorraquídeo, que serán transmitidos al centro del vómito. En esta zona se encuentran receptores muscarínicos para la dopamina, la serotonina, la neuroquinina y la histamina. Además, esta área está implicada en diversas funciones fisiológicas (14,15).

Otras fuentes de estimulación son el sistema vestibular, el tracto gastrointestinal y las estructuras corticales y del tronco encefálico.

De todos los neurotransmisores asociados a la emesis inducida por QT pocos han demostrado tener una importancia clínica. Entre ellos, la serotonina (5-HT₃), ya que sabemos que el principal estímulo de la zona de activación de quimiorreceptores y del centro del vómito se produce tras la liberación de la serotonina por las células enterocromafines de la mucosa del tracto digestivo en respuesta al daño tisular producido por la QT. La sustancia P, otro neurotransmisor perteneciente a la familia de la neuroquininas, está adquiriendo gran relevancia. Se sabe que a través de su interacción con el receptor NK1, la sustancia P juega un papel clave en la emesis aguda y en la emesis retardada (16). Como consecuencia, aquellos fármacos que antagonizan su acción son los que han demostrado un mayor beneficio clínico como antieméticos.

La fisiopatología de la emesis tardía es menos conocida. Los buenos resultados observados con los agentes inhibidores de la sustancia P sugieren que la sustancia P sería el principal protagonista en su patogénesis (17).

La emesis anticipatoria está mediada por estructuras corticales y subcorticales, que son las responsables de la respuesta condicionada a determinados estímulos (olor, ansiedad, pensamientos...) asociados a la QT administrada previamente.

FACTORES DE RIESGO

Se han identificado ciertos factores que pueden influir en la aparición de las náuseas y de los vómitos tras la administración de QT.

- *Factores relacionados con el paciente.* Los pacientes que no han tenido un buen control de la emesis en los ciclos previos tienden a sufrir con más intensidad e incidencia estos efectos secundarios. Es más frecuente en mujeres y pacientes jóvenes. Determinados polimorfismos en enzimas metabolizadoras de los antagonistas del receptor de la 5-HT₃ y del propio receptor de la 5-HT₃ descritos recientemente parecen asociarse a un mayor riesgo de emesis inducida por QT (18,19).
- *Factores relacionados con la QT.* El factor más importante es el agente quimioterápico empleado. Pueden influir, además, otros condicionantes, como la vía de administración o la dosificación. Es posible agrupar a los distintos citostáticos en tres categorías (bajo, moderado y alto riesgo) en función de su potencial emetógeno (Tablas II y III).

TRATAMIENTO

Los agentes antieméticos son la forma más común de intervención en el manejo de las náuseas y de los vómitos relacionados con el tratamiento. La terapia antiemética se fundamenta en el control neuroquímico del vómito.

La clasificación de los fármacos antieméticos puede ver en la tabla IV.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES 5-HT₃

Su introducción como antiemético en el año 1990 representó uno de los mayores avances en el control de la emesis aguda. Inicialmente dispusimos de los denominados fármacos de primera generación (ondansetrón, granisetron y tropisetron). Cada uno de ellos presenta peculiaridades farmacocinéticas, aunque después de múltiples estudios comparativos podemos concluir que su eficacia es similar empleando dosis equivalentes (20). Todos presentan buena disponibilidad por vía oral (no se ha demostrado una mayor eficacia por vía intravenosa). Los efectos secundarios más frecuentes son cefalea, estreñimiento y elevación leve de enzimas hepáticas. El ondansetrón se ha relacionado en una mayor incidencia con la prolongación del intervalo QTc y el desarrollo de arritmias letales, por lo que las recomendaciones de uso se limitan a dosis únicas intravenosas de 16 mg y a la monitorización electrocardiográfica cuando se usa en pacientes cardíopatas, con hipopotasemia o hipomagnesemia, con arritmias o si se usa con otros fármacos que prolonguen el intervalo QT.

TABLA II
CLASIFICACIÓN DE LOS CITOSTÁTICOS INTRAVENOSOS SEGÚN SU POTENCIAL EMETÓGENO

<i>Nivel de riesgo</i>			
<i>Alto (> 90%)</i>	<i>Moderado (30%-90%)</i>	<i>Bajo (10%-30%)</i>	<i>Mínimo (< 10%)</i>
Combinación antraciclina + ciclofosfamida	Alemtuzumab	Aflibercept	Bevacizumab
Carmustina	Azacitidina	Atezolizumab	Bleomicina
Cisplatino	Bendamustina	Belinostat	2-Chlorodeoxyadenosina
Ciclofosfamida > 1500 mg/m ²	Busulfán	Blinatumomab	Cladribina
Dacarbazina	Carboplatino	Bortezomib	Daratumumab
Mecloretamina	Clofarabina	Brentuximab	Fludarabina
Estreptozocina	Ciclofosfamida < 1500 mg/m ²	Cabazitaxel	Nivolumab
	Citarabina > 1000 mg/m ²	Carfilzomib	Obinutuzumab
	Daunorubicina	Catumaxumab	Ofatumumab
	Doxorubicina	Cetuximab	Pembrolizumab
	Epirubicina	Citarabina < 1000 mg/m ²	Pixantrone
	Idarubicina	Docetaxel	Pralatrexate
	Ifosfamida	Elotuzumab	Ramucirumab
	Irinotecan	Eribulina	Rituximab
	Irinotecan liposomal	Etoposido	Trastuzumab
	Oxaliplatino	Fluorouracilo	Vinblastina
	Romidepsina	Gemcitabina	Vincristina
	Temozolomida	Ipilimumab	Vinorelbina
	Thiotepa	Ixabepilona	
	Trabectedina	Methotrexate	
		Mitomicina	
		Mitoxantrone	
		Nab-paclitaxel	
		Necitumumab	
		Paclitaxel	
		Panitumumab	
		Pemetrexed	
		Doxorubicina liposomal pegilada	
		Pertuzumab	
		Temsirolimus	
		Topotecan	
		Trastuzumab-emtansine	
		Vinflunina	

TABLA III
CLASIFICACIÓN DE LOS CITOSTÁTICOS ORALES SEGÚN SU POTENCIAL EMETÓGENO

<i>Nivel de riesgo</i>			
<i>Alto (> 90%)</i>	<i>Moderado (30%-90%)</i>	<i>Bajo (10%-30%)</i>	<i>Mínimo (< 10%)</i>
Hexametilmelamina	Bosutinib	Afatinib	Busulfán
Procarbazina	Cabozantinib	Alectinib	Clorambucil
	Ceritinib	Axatinib	Erlotinib
	Crizotinib	Capecitabina	Gefitinib
	Ciclofosfamida	Cobimetinib	Hidroxiurea
	Imatinib	Dabrafenib	Melphalan
	Lenvatinib	Dasatinib	Methotrexate
	TAS-102 (trifluridina-tipiracilo)	Everolimus	Pomalidomide
	Temozolomida	Etoposido	Ruxolitinib
	Vinorelbina	Fludarabina	Sorafenib
		Ibrutinib	6-Thioguanina
		Idelalisib	Vemurafenib
		Ixazomib	Vismodegib
		Lapatinib	
		Lenalidomida	
		Olaparib	
		Osimertinib	
		Nilotinib	
		Palbociclib	
		Pazopanib	
		Ponatinib	
		Panobinostat	
		Regorafenib	
		Sonidegib	
		Sunitinib	
		Tegafur-uracil	
		Thalidomida	
		Trametinib	
		Vandetanib	
		Venetoclax	
		Vorinostat	

Palonosetrón es un nuevo antagonista de los receptores 5-HT₃ o de segunda generación, indicado también para el control antiemético agudo en QT aguda o altamente emetógena. Presenta una afinidad 30 veces superior por el receptor 5-HT₃ y tiene una vida más larga (40

horas). Su interés radica en que la eficacia de una dosis única de palonosetrón se extiende más allá de 24 horas hasta la fase diferida y ha sido superior a dosis únicas de ondansetrón cuando se utiliza en QT moderadamente emetógena, pero no en la de alta emetogenicidad.

TABLA IV
CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIEMÉTICOS

Antagonistas 5HT3	– Ondansetrón
	– Granisetrón
	– Dolasetrón
	– Tropisetrón
	– Palonosetrón
	– Ramosetron
Corticosteroides	– Dexametasona
	– Metilprednisolona
Antagonistas dopaminérgicos	– Tienobenzodizepinas: clozapina, olanzapina
	– Fenotiazinas: prometazina, clorpromacina, proclorpramacina
	– Benzaminas sustituidas: metoclopramida, alizaprida
	– Butirofenonas: haloperidol, droperidol
Antagonistas NK1	– Aprepitant
	– Fosaprepitant
	– Rolapitant
	– Casopitant
Benzodiazepinas	– Lorazepam
	– Diazepam
Cannabinoides	– Dronabinol
	– Nabilona

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES NK1

Son antagonistas selectivos de alta afinidad por los receptores de la sustancia P o neuroquinina 1 (NK1) humana. Actúan a nivel del SNC atravesando la barrera hematoencefálica e impidiendo la unión de la sustancia P a dichos receptores. Estas condiciones le confieren la utilidad ideal en la fase diferida de las náuseas y de los vómitos por QT, en la que predominan mecanismos fisiopatológicos centrales (21).

Aprepitant es el primero de este grupo aprobado por la FDA y EMEA para el tratamiento de la prevención de las náuseas y de los vómitos agudos y diferidos asociados a QT moderadas y altamente emetógenas. En ambos casos se administra por vía oral como parte de un régimen de combinación (22).

Fosaprepitant es una prodroga del aprepitant igual de eficaz en una única dosis y administrada de forma parenteral. Asimismo, existen en la actualidad dos nuevos antagonistas de NK1: rolapitant, cuya vida media plasmática es de 7 días y tiene la ventaja de no ser un inhibidor del citocromo p450 como el resto del grupo y casopitant, que está pendiente de aprobación. En el

mercado han aparecido formulaciones de combinación de anti-NK1 con anti-5-HT3 (23).

GLUCOCORTICOIDES

Desde hace más de 15 años, la dexametasona juega un papel fundamental en el control de la emesis tardía. La administración oral o intravenosa de este fármaco antes de la QT en combinación con inhibidores de 5-HT3 y/o NK1 ha demostrado disminuir significativamente la incidencia de emesis aguda pos-QT. Además, estos fármacos juegan un papel clave en el control de la emesis retardada (24).

ANTAGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

Durante muchos años estos fármacos sentaron la base del tratamiento antiemético, pero gradualmente han perdido relevancia. Son antagonistas del receptor dopaminérgico (subtipo D2). Incluyen a tienobenzodiazepinas (clozapina y olanzapina) fenotiazinas, butirofenonas (haloperidol y droperidol) y benzamidas (metoclopramida y alizaprida). Entre ellos destaca la olanzapina, fármaco de segunda generación que inhibe el 5-HT2, que ha demostrado ser más eficaz en prevenir las náuseas y los vómitos frente a esquemas que no lo incluyen. Debe su eficacia antiemética a la inhibición que producen sobre el receptor de la dopamina. Esto explicaría la mayor eficacia de la metoclopramida a dosis altas. Su eficacia, a pesar de las dosis empleadas, es inferior a la de los inhibidores de la 5-HT3 y puede acompañarse de efectos extrapiramidales, sobre todo cuando se administran de forma prolongada (25).

RECOMENDACIONES PARA LA PROFILAXIS DE LA EMESIS INDUCIDA POR LA QT

Manejo de la emesis aguda

El objetivo que se pretende alcanzar es el control de las náuseas y de los vómitos desde el primer ciclo con el fin de evitar posibles complicaciones y la aparición de emesis anticipatoria en ciclos subsiguientes. Se postulan las siguientes recomendaciones para su manejo, basadas en la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO, por su sigla en inglés) y otras sociedades científicas (26,27).

Actualmente se recomienda:

- QT altamente emetógena (incluyendo combinación antraciclinas y ciclofosfamida): una combinación de 3 drogas: un inhibidor de receptores de NK1 (aprepitant días 1-3), un inhibidor del receptor de 5-HT3 (día 1) junto con corticoides (día 1-4). Las guías ASCO añaden olanzapina los días 1-4.

- QT moderado riesgo emetógeno: una combinación de 2 drogas: un inhibidor del receptor de 5-HT₃ (día 1) junto a corticoides (días 1-3).
- QT bajo riesgo emetógeno: monoterapia con un inhibidor del receptor de 5-HT₃ (día 1) o dexametasona 8 mg día 1. En algunos casos no recomienda el empleo rutinario de antieméticos.

Manejo de la emesis retardada

A diferencia de la aguda, en la que la combinación de corticoides e inhibidores del receptor de 5-HT₃ logra tasas del control de vómitos en más de un 80% de los casos, el control de la emesis retardada aún no se ha llegado a controlar del todo. En el momento actual la recomendación es la administración de corticoides acompañados de antagonistas dopaminérgicos o inhibidores del receptor de 5-HT₃ durante 3-5 días. Pueden añadirse benzodiazepinas como lorazepam o alprazolam.

Manejo de la emesis anticipatoria

Su aparición se relaciona con la existencia de emesis mal controlada en ciclos previos, por lo que la mejor forma de prevenirla es la elección del tratamiento antiemético más adecuado a cada situación desde el primer ciclo. Una vez instaurado, las guías clínicas aconsejan la utilización de una benzodiazepina (principalmente lorazepam o alprazolam). Pese a ello no se han realizado estudios prospectivos que evalúen adecuadamente su eficacia.

Manejo de la emesis refractaria

Los escasos pacientes que escapan al control de la emesis pueden pasar al escalón superior de antiemesis (si ya lo están recibiendo de forma adecuada, es difícil llegar a un control). Hoy en día el arsenal terapéutico disponible consigue un control del 70% de los pacientes sometidos a QT; sin embargo, en estos pacientes debemos considerar un cambio en el esquema de tratamiento o en el esquema de administración o reducir su dosis. La olanzapina 5 o 10 mg durante 3 días puede ser una alternativa de rescate para pacientes que no la han recibido previamente.

ESTREÑIMIENTO

Es extremadamente frecuente en pacientes con cáncer. Se define como tres deposiciones a la semana como límite inferior (28).

Su origen es multifactorial e incluye el sedentarismo, la ingesta inadecuada de líquidos y alimentos, las fisuras

o hemorroides o hipercalcemia y la polimedicación. Se ha visto una predisposición a padecer estreñimiento en el sexo femenino y en los pacientes de edad avanzada. El estreñimiento es un efecto secundario de muchos fármacos utilizados en el tratamiento del paciente oncológico como, opiáceos, antiserotoninérgicos o citotóxicos como alcaloides de la vinca, el paclitaxel y el cisplatino o la talidomida (en este caso, el estreñimiento es dosis dependiente). Se produce por un efecto neuromuscular que produce hipotonía.

FISIOPATOLOGÍA

Existen fundamentalmente dos causas: inercia colónica (disminución del número de contracciones del colon o contracciones de forma no coordinada con el colon distal) y disfunción del suelo pélvico, que se traduce en acumulación de los residuos en el recto por hipotonía muscular.

Para evaluar al paciente es necesario hacer un tacto rectal para valorar si existe o no impactación fecal y valorar si las heces son duras. En ocasiones es preciso realizar una radiografía de abdomen para valorar si existe obstrucción intestinal (29).

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Como medidas generales y preventivas es conveniente evitar el sedentarismo, aumentar la ingesta de alimentos ricos en fibra y aumentar la hidratación. Dentro de las medidas higiénico-dietéticas, conviene advertir a los pacientes de que el mejor momento para defecar es después de las comidas, para aprovechar el movimiento intestinal. En este sentido, la mañana es el momento en que los movimientos intestinales son de mayor cuantía.

Dentro del tratamiento se utilizan los laxantes, que, por su mecanismo de acción, pueden dividirse para utilizar de este modo uno u otro y, en ocasiones, una combinación de varios.

- Laxantes que ablandan las heces y, de este modo, producen un aumento del volumen: docusato sódico (cápsulas de 50 y 100 mg) y docusato cálcico (cápsulas de 50 mg y 240 mg).
- Laxantes estimulantes del peristaltismo: útiles cuando las heces son blandas. Ejercen su acción en 6-12 horas. Son purgantes intensos, pueden ocasionar dolor de tipo cólico y diarrea.
 - Sen, senosidos: comprimido (o jarabe) de 8,6 mg; dosis inicial 15 mg al acostarse.
 - Bisacodilo: comprimido de 5 mg, supositorio de 10 mg; dosis inicial de 10 mg al acostarse.
- Laxantes lubricantes: tienen escaso efecto en el estreñimiento crónico. Se utilizan en la impactación fecal aguda. Son eficaces para disminuir

el esfuerzo abdominal y deben darse con el estómago vacío y por la noche: aceite mineral (se administra en forma de enema); parafina líquida: 10 ml vía oral al día.

- Laxantes que actúan como formadores de volumen: celulosa y polisacáridos (retienen agua en la luz intestinal). Deben asociar a una importante ingesta hídrica. No son adecuados para el tratamiento de estreñimiento por opioides y pueden alterar la absorción de salicilatos y anticomiciales.
- Laxantes osmóticos: atraen agua a la luz intestinal mediante irrigación con enemas de sodio o de magnesio. Vía oral: lactulosa, manitol o sorbitol (evitar en caso de impactación fecal).
- Los laxantes estimulantes que fomentan la motilidad intestinal pueden producir dependencia si su uso es prolongado. Destacan: senna, danrona, polifenólicos, bisacodilo y picosulfato sódico.
- Laxantes derivados de naltrexona. Son eficaces para combatir el estreñimiento por los opiáceos. Metilnaltrexona es un antagonista puro opioide que no atraviesa la barrera hematoencefálica y no bloquea la actividad analgésica de los opioides.

DIARREA

Se define como un aumento de producción de heces de escasa consistencia (masa normal 100-200 g/d). Se produce por una reacción inespecífica del intestino a diferentes condiciones, como la presencia de una infección, alteración anatómica, enfermedad inflamatoria o alteraciones isquémicas (Tabla V).

FISIOPATOLOGÍA

Principalmente existen 3 mecanismos: aumento de secreción de electrolitos debido a un aumento de secreción intestinal (diarrea secretora) o una disminución de capacidad absorbente por daño en epitelio, aumento intraluminal de sustancias osmóticas (diarrea osmótica) o una alteración de la motilidad intestinal.

DIARREA SECRETORA

Los agentes quimioterápicos (principalmente fluoracilo e irinotecán) producen un daño agudo sobre la mucosa intestinal que deriva en pérdida de epitelio. Frecuentemente se produce un aumento de ratio de células inmaduras en las criptas vellosas de vellosidades de los enterocitos. De esta forma hay un aumento de secreción en el intestino delgado que excede de la capacidad de absorción del colon, desembocando clínicamente en diarrea (30,31).

En otras ocasiones el tratamiento con irinotecán produce diarrea temprana por alteración de la motilidad intestinal, que ocurre horas después de la infusión en el 45-50% de los pacientes y es por mediación colinérgica. Se piensa que es debido a la similitud molecular con la acetilcolina. La diarrea tardía tras el tratamiento con irinotecán es multifactorial, por di motilidad y factores de secreción aumentados y efecto tóxico directo sobre la mucosa intestinal. Además, produce cambios en la mucosa asociados a apoptosis, como la vaculización del epitelio e hipersecreción (32).

DIARREA OSMÓTICA

Se debe al daño del sistema enzimático de las vellosidades del epitelio. Aproximadamente el 10% de los pacientes tratados con fluoracilo presenta una secreción reducida de lactosa (33,34). Asimismo, el test de D-xilosa está alterado en muchos pacientes que reciben tratamiento quimioterápico, lo que conlleva una malabsorción de carbohidratos (35,36).

Existen antineoplásicos con ciertas particularidades y que producen más diarrea. Con el 5FU se produce una mayor diarrea al administrar el fármaco en bolo que en infusión continua. Existen alteraciones genéticas que aumentan el riesgo y la gravedad de la diarrea, como la deficiencia de DPD (dihidropiridimina dehidrogenasa) y variaciones genéticas TS (timidilato sintetasa) (37-39). Con el irinotecán se han descrito dos tipos de diarrea: temprana (acompañada por síntomas colinérgicos; dura unos 30 minutos y se controla con atropina) y la tardía, que es impredecible, no acumulativa y ocurre independientemente de la dosis. Existen polimorfismos relacionados con un aumento de la diarrea, como el UGT 1A1*28 (39).

Los nuevos fármacos aprobados en los últimos años también presentan incidencias elevadas de diarrea como efectos secundarios. En el caso de los ITK como sunitinib, sorafenib o lapatinib pueden llegar hasta un 40% de los casos. En fármacos como bortezomib, hasta un 51% de los pacientes pueden presentar esta incidencia.

INHIBIDORES DE EGFR

La diarrea es un efecto secundario frecuente (cerca del 90% de los pacientes la padece) en estos fármacos (erlotinib, gefitinib, afatinib y dacomitinib). En los pacientes tratados con erlotinib y gefitinib, la diarrea ocurre en las cuatro primeras semanas del tratamiento; con afatinib, generalmente ocurre en los primeros siete días de tratamiento (40-42).

INHIBIDORES DE ALK

La diarrea es un efecto secundario frecuente. El 86% de los pacientes la padece con ceritinib y cerca del 49% de los pacientes tratados con crizotinib.

INHIBIDORES DE MEK

Trametinib y cobimetinib. En los ensayos está descrito la aparición de diarrea en cerca de la mitad de los pacientes (43-45).

EVALUACIÓN DE LA DIARREA

Para poder evaluar la diarrea, lo primero es graduarla según los criterios de toxicidad de NCI. Es importante saber su volumen y duración. Síntomas como el dolor abdominal, la fiebre o la debilidad pueden deberse a complicaciones como sepsis u obstrucción intestinal.

En la exploración hay que destacar si existe deshidratación y depleción de volumen. Hay que realizar una exploración abdominal rigurosa y valorar si existe o no hipotensión. La diarrea debe reevaluarse a las 24-48 horas de haber iniciado el tratamiento para su ajuste y valorar el ingreso hospitalario si existen síntomas de alarma (náuseas o vómitos, deterioro del estado general, fiebre, sepsis, neutropenia o sangrado) o no hay mejoría.

Las manifestaciones clínicas de la diarrea más características son la depleción de volumen, insuficiencia renal, alteraciones hidroelectrolíticas, acidosis metabólica y, dependiendo de la ingesta de agua, hiponatremia o hipernatremia.

TRATAMIENTO

Las medidas de apoyo básicas incluyen aumentar la ingesta de fluidos, de sal y de azúcar por vía oral. Si no es posible o existe deshidratación grave, debe administrarse sueroterapia intravenosa. En la medida de lo posible hay que evitar la ingesta de bebidas alcohólicas, caféina, grasas, fibra o productos que contengan lactosa.

Dentro de un tratamiento específico pueden utilizarse diferentes fármacos:

- Loperamida. Dosis inicial de 4 mg seguidos de 2 mg cada 4 horas o después de cada deposición. Dejar de tomar si no hay deposición diarreica en más de 12 horas.
- Racecadrotilo. Disminuye la secreción intestinal sin afectar a la motilidad. Dosis: 100 mg cada 8 horas por vía oral durante un máximo de 7 días (46).
- Octeótrido. Es un análogo de la somatostatina y actúa por varios mecanismos: disminuye la secreción de hormonas como el péptido intestinal

vasoactivo, prolonga el tiempo del tránsito intestinal, reduce la secreción y aumenta la absorción de fluidos y electrolitos. La dosis recomendada es de 100-150 μg subcutáneos tres veces al día. Dosis mayores (500 μg) son más efectivas. Los efectos secundarios del octeótrido incluyen flatulencia y mal absorción de las grasas (47,48).

DIARREA/COLITIS SECUNDARIA A LOS INHIBIDORES DE CHECKPOINT

Habitualmente comienza con un aumento de movimientos intestinales, una pérdida de consistencia de las heces y un aumento de expulsión de gases; en ocasiones, también puede acompañarse de moco o sangre.

Con mayor frecuencia comienza a las seis semanas del inicio de tratamiento (49). En el caso de las colitis, asociará, además, dolor abdominal, y en las pruebas de imagen y endoscópicas se objetiva una inflamación del colon. En los estudios endoscópicos se observa edema de la mucosa y en las biopsias un infiltrado inflamatorio de predominio linfocítico, neutrofílico o mixto (50).

La incidencia es mayor en los pacientes que reciben tratamiento con anticuerpos anti CTL A-4. Cerca del 30% de los pacientes que padecen melanoma tratados con ipilimumab (< 10% fueron de grados 3-4). La diarrea es dosis dependiente (51). Esta frecuencia es menor en los pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de PD-1. La diarrea es de grados 3-4 en 1-2% de los pacientes (52).

MANEJO

Es importante mantener una adecuada hidratación oral. Si los síntomas persisten más de 3 días o aumentan sin causa infecciosa, se recomienda el inicio temprano de esteroides por vía oral o intravenosa.

- Grado 1. Menos de 4 deposiciones al día sobre lo habitual. Puede realizarse manejo de síntomas, con abundante hidratación. Puede usarse budesonida en el tratamiento temprano si no mejora la diarrea en 2-3 días con medidas dietéticas.
- Grado 2. 4-6 deposiciones al día sobre lo habitual. Pueden realizarse estudios endoscópicos para realizar el diagnóstico o si existen dudas acerca de la etiología de la diarrea. Debe iniciarse tratamiento esteroideo.
- Grados 3-4. Más de 7 deposiciones al día sobre lo habitual u otras complicaciones. Deben usarse esteroides a altas dosis y suspender el tratamiento de forma permanente.
- Para los pacientes que no mejoren a los tres días de iniciar el tratamiento con esteroides intravenosos, se recomienda asociar tratamiento con infliximab a dosis de 5 mg/kg.

HEPATOTOXICIDAD

Las drogas citotóxicas pueden dañar el hepatocito de forma directa (radicales libres, intermediarios metabólicos) o de forma indirecta (atacando la membrana celular, bloqueando señales bioquímicas, etc.) Estas lesiones pueden inducir una serie de daños por diversos mecanismos, incluyendo necrosis celular y citólisis, colestasis al dañar los conductos biliares, alterar la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos dando lugar a esteatosis o bien inhibir la síntesis de proteínas. Por tanto, la QT puede reproducir cualquier patrón de daño hepático. En la literatura se ha identificado una asociación entre diferentes agentes quimioterápicos y determinados cambios histológicos que pueden englobarse en dos tipos fundamentalmente: la hepatopatía grasa y el daño vascular sinusoidal. Su incidencia oscila entre el 37% y el 79%.

HEPATOPATÍA GRASA

Esta entidad abarca un espectro diverso que oscila entre la simple esteatosis hasta la esteatohepatitis y ocasionalmente conduce a la fibrosis y cirrosis. Son las lesiones características de “hígado amarillo”. Tanto el 5-fluoracilo como el irinotecán se han relacionado directamente con ella. Se piensa que el mecanismo de patogénesis podría ser un daño oxidativo mediado por estrés. Se ha identificado la esteatosis como factor de riesgo independiente para una mayor morbilidad, pero no mortalidad superior en pacientes con esteatosis moderada sometidos a cirugía de resección hepática (53,54). La esteatohepatitis es una forma más grave de enfermedad hepática grasa, que puede progresar hasta el desarrollo de una cirrosis. Si estos cambios aparecen tras QT de denomina esteatohepatitis asociada a QT (CASH). Esta toxicidad es característica del irinotecán (55).

SÍNDROME DE OBSTRUCCIÓN SINUSOIDAL (SOS)

Las características histológicas de esta entidad incluyen una marcada fibrosis sinusoidal, necrosis de los hepatocitos pericentrales y estrechamiento con eventual fibrosis de las venas centrales. Estas alteraciones vasculares originan el característico “hígado azul”. Se ha relacionado principalmente al empleo de oxaliplatino. La incidencia global oscila entre el 19% y 52% de los pacientes tratados con oxaliplatino. El número de ciclos parece relacionarse con el desarrollo de SOS, especialmente cuando se administran más de 6 ciclos. No se ha demostrado que el SOS regrese cuando se interrumpe el tratamiento; por el contrario, su persistencia se ha descrito años después de la suspensión de la QT. Parece que

los nuevos fármacos y biológicos no se asocian a lesiones o daño hepático conocido (56).

REACTIVACIÓN DE HEPATITIS VIRAL

En portadores sanos de hepatitis B y C es posible la reactivación de la enfermedad tras recibir QT. Cuando esto ocurre, suele presentarse como hepatitis aguda grave, fallo hepático fulminante o incluso muerte. Las biopsias muestran una extensa afectación por células inflamatorias y virales.

HIPERTRANSAMINASEMIA

Los antiangiogénicos y otros muchos agentes quimioterápicos pueden producir una elevación en las cifras de transaminasas y, en ocasiones, hepatotoxicidad limitante de dosis. El mecanismo por el que se produce no está del todo dilucidado. En ocasiones es imprescindible suspender el tratamiento, aunque casi siempre se trata de hipertransaminasemias reversibles.

HEPATOTOXICIDAD POR INMUNO-CHECKPOINT

Se produce elevación de enzimas hepáticas. Suele ocurrir con más frecuencia a las 8-12 semanas del inicio del tratamiento. La mayoría son asintomáticas y se observan como hallazgos analíticos. De forma ocasional puede asociar a un aumento de fiebre; en raras ocasiones se acompaña de aumento de bilirrubina (57). En estudios de imagen se traduce en hepatomegalia, edema periportal o adenopatías periportales. Las biopsias hepáticas muestran hepatitis severa panlobular con infiltrado perivascular y endotelitis (58).

PERFORACIÓN INTESTINAL

La perforación intestinal (gástrica, intestino delgado o colon) es una complicación muy infrecuente asociada a los inhibidores de la angiogénesis, en particular al bevacizumab y en el contexto de cánceres de colon y ovario metastático. Esta complicación también se ha relacionado muy ocasionalmente con la quimioterapia citotóxica clásica y con erlotinib y trametinib.

Existen una serie de factores de riesgo que aumentan la probabilidad de que se produzcan: enfermedad inflamatoria crónica, presencia de úlcera gastroduodenal, cirugía abdominal reciente, RT abdominal previa, carcinomatosis peritoneal. Los mecanismos por los que se producen no han sido esclarecidos, pero se postula que la hipoxia tisular producida por la inhibición de receptor de factor endotelial vascular (VEGF) produciría necrosis en los tejidos y mayor riesgo de perforación en estos.

TABLA V
MANEJO DE LA DIARREA POR INMUNO-CHECKPOINTS SEGÚN LAS GUÍAS ASCO

Recomendaciones generales	<p>Aconsejar a todos los pacientes que busque atención médica de inmediato si experimentan: Coloración amarillenta de la piel o el blanco de los ojos Náuseas o vómitos severos Dolor en el lado derecho del abdomen Somnolencia Orina oscura (color té) Sangrado o moretones más fácilmente de lo normal Sentirse menos hambriento de lo habitual</p>
G1: Asintomático (AST o ALT > ULN a 3 veces el ULN y / o bilirrubina total > ULN a 1,5 veces el ULN)	<p>Continuar el tratamiento con una estrecha vigilancia: Considerar etiologías alternativas Monitorizar analíticas de una a dos veces por semana Maneje con cuidado de apoyo para el control de los síntomas</p>
G2: asintomático (AST o ALT > 3 a ≤ 5 veces el ULN y / o bilirrubina total > 1,5 a ≤ 3 veces el ULN)	<p>Suspenda el tratamiento y reanude si recupera a G1 o menos con prednisona ≤ 10 mg/día Para la toxicidad hepática G2 con síntomas, pueden administrarse corticosteroides de 0,5 a 1 mg/kg al día de prednisona o equivalente si la elevación anormal persiste con síntomas clínicos significativos en tres a cinco días Aumentar la frecuencia de seguimiento a cada tres días El infliximab podría no ser la opción de tratamiento más adecuada en la situación de la hepatitis mediada por el sistema inmunitario dado el riesgo potencial de insuficiencia hepática idiosincrásica En el seguimiento, se puede reanudar el tratamiento seguido de una reducción gradual cuando los síntomas mejoren a G1 o menos y corticosteroide ≤ 10 mg/día; reducir durante al menos un mes Se debe recomendar a los pacientes que dejen de tomar medicamentos innecesarios y cualquier fármaco hepatotóxico conocido</p>
G3: disfunción hepática sintomática; fibrosis por biopsia; cirrosis compensada; reactivación de la hepatitis crónica (AST o ALT 5 a 20 veces el ULN y / o bilirrubina total 3 a 10 veces el ULN)	<p>Descontinuar permanentemente el tratamiento Inmediatamente inicie el corticosteroide 1 a 2 mg/kg de metilprednisolona o equivalente Si es refractario a corticosterooides o no presenta mejoría después de tres días, considere micofenolato mofetilo (dosis de 500 mg cada 12 horas) o azatioprina (si usa azatioprina, debe realizarse una prueba para detectar deficiencia de tiopurina metiltransferasa) Analítica diariamente o cada 48 horas; considerar ingreso hospitalario para pacientes con AST / ALT > 8 veces el ULN y / o bilirrubina total elevada 3 veces el ULN El infliximab podría no ser la opción de tratamiento más adecuada en la situación de la hepatitis mediada por el sistema inmunitario dado el riesgo potencial de insuficiencia hepática; las alternativas incluyen agentes no-TNF-alfa como inmunosupresores sistémicos Si no se logra una mejoría consulte al hepatólogo para una evaluación patológica adicional de la hepatitis La reducción gradual de los corticosteroides puede intentarse alrededor de cuatro a seis semanas. Volver a escalar si es necesario. La duración óptima no está clara</p>
G4: función hepática descompensada (por ejemplo, ascitis, coagulopatía, encefalopatía, coma, AST o ALT > 20 veces el ULN y / o bilirrubina total > 10 veces el ULN)	<p>Descontinuar permanentemente el tratamiento Administrar 2 mg/kg al día de equivalentes de metilprednisolona Si el corticosteroide es refractario o no mejora después de tres días, considere micofenolato mofetilo Monitorizar diariamente analíticas; ingreso hospitalario Evite el uso de infliximab en la situación de hepatitis mediada por inmunidad Consulta de hepatología si no se logró mejoría con corticosteroides La reducción gradual de los corticosteroides puede intentarse entre cuatro y seis semanas cuando los síntomas mejoran a G1 o menos. Volver a escalar si es necesario. La duración óptima no está clara</p>

Se recomienda esperar al menos 28 días (preferiblemente entre 6-8 semanas) para realizar un procedimiento quirúrgico tras la administración de bevacizumab. En pacientes con sospecha o confirmación de una perforación, el tratamiento de elección es la reparación quirúrgica urgente (60-62).

CORRESPONDENCIA:

Miguel Ángel Lara Álvarez
Servicio de Oncología Médica
Hospital Infanta Leonor
C/ Gran Vía del Este, 80
28031 Madrid
e-mail: mangel.lara@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

- Mitchell EP, Schein PS. Gastrointestinal toxicity of chemotherapeutic agents. *Semin Oncol* 1982;9:52-66.
- Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer* 2004;4(4):277.
- Sonis ST, Elting LS, Keefe D, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer. International Society for Oral Oncology Cancer* 2004;100(Suppl. 9):1995.
- Cancer Therapy Evaluation Program: Common Toxicity Criteria. Available at: <http://ctep.cancer.gov/forms/CTC.pdf>
- Mahood DA, Dose AM, Loprinzi CL, et al. Inhibition of 5Fu-induced duced stomatitis by oral cryotherapy. *J Clin Oncol* 1991;9:449-52.
- Peterson DE, Jones JB, Petit RG. Randomized placebo-controlled trial of Saforis for prevention and treatment of oral mucositis in breast cancer patient receiving anthracycline-based chemotherapy. *Cancer* 2007;109(2):322-31.
- Spielberger R, Staff P, Bensiger W, et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancer. *N Engl J Med* 2004;351:2590-8.
- Vadhan-Raj S, Trent J, Patel S, et al. Single-dose palifermin prevents severe oral mucositis during multicycle chemotherapy in patients with cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;153(6):358.
- Rugo HS, Seneviratne L, Beck JT, et al. Prevention of everolimus-related stomatitis in women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer using dexamethasone mouthwash (SWISH): a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(5):654.
- Lalla RV, Bowen J, Barasch, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Cancer* 2014;120(10):1453-61.
- Cerchiotti LC, Navigante AH, Bonomi MR, et al. Effect of topical morphine for mucositis-associated pain following concomitant chemoradiotherapy for head and neck carcinoma. *Cancer* 2002;95(10):2230.
- Wadleigh RG, Redman RS, Graham ML, et al. Vitamin E in the treatment of chemotherapy-induced mucositis. *Am J Med* 1992;92(5):481.
- Berger AM, Clark-Snow R. Nausea and vomiting. In: De vita Jr VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: Principles and practice of oncology*. 7th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilks; 2005. pp. 2515-21.
- Cubeddu LX, Hoffmann IS, Fuenmayor NT, et al. Efficacy of Ondansetron (GR 38932F) and the role of serotonin in cisplatin induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 1990;322:810-6.
- Carpenter DO. Neural mechanisms of emesis. *Can J Physiol Pharmacol* 1990;68:230-6.
- McRitchie DA, Tork I. Distribution of substance P-like immunoreactive neurosis and terminals throughout the nucleus of the solitary tract in the human brainstem. *J Comp Neurol* 1994;343:83-101.
- Kris MG, Radford JE, Pizzo BA. Use of an NK1 receptor antagonist to prevent delayed emesis after cisplatin. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(11):817-8.
- Kaise R, Sezer O, Papies A, et al. Patient-tailored antiemetic treatment with 5 hydroxytryptamine type 3 receptor antagonist according to cytochrome p450 2D6 genotypes. *J Clin Oncol* 2002;20:2805-9.
- Tremblay PB, Kaiser R, Sezer O, et al. Variations in the 5-hydroxytryptamine type 3B receptor gene as predictors of the efficacy of antiemetic treatment in cancer patients. *J Clin Oncol* 2003;21(11):2147-55.
- Hesketh PJ. Comparative review of 5-HT3 receptor antagonists in the treatment of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer Invest* 2000;18:163-73.
- Navari RM, Reinhard RR, Gralla RJ, et al. Reduction of cisplatin-induced emesis by a selective neurokinin-1 receptor antagonist. L-754,030 Antiemetic Trials Group. *N Engl J Med* 1999;340:190-5.
- Campos D, Pereira JR, Reinhardt RR, et al. Prevention of cisplatin-induced emesis by the oral neurokinin-1 antagonist, MK-869, in combination with granisetron and dexamethasone or with dexamethasone alone. *J Clin Oncol* 2001;19(6):1759-67.
- Zhang Y, Yang Y, Zhang Z, et al. Neurokinin-1 Receptor Antagonist-Based Triple Regimens in Preventing Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Network Meta-Analysis. *Natl Cancer Inst* 2017;109(2).
- Koo WH, Ang PT. Role of maintenance oral dexamethasone in prophylaxis of delayed emesis caused by moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 1996;7:71-4.
- Sutherland A, Naessens K, Plugge E, et al. Olanzapine for the prevention and treatment of cancer-related nausea and vomiting in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;9:CD012555.
- Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017;35:3240-61.
- De las Peñas R, Blasco A, De Castro J, et al. SEOM Clinical Guideline update for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (2016). *Clin Transl Oncol* 2016;18:1237-42.
- Colomer Bosch R. En: Cortes-Funes H. *Tratado de oncología*. Tomo II. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2009.
- Casciato DA. *Manual de oncología clínica*. 6.ª edición. Madrid: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
- Milles SS, Muggla AL, Spiro HM. Colonic histologic changes induced by 5-fluorouracil. *Gastroenterology* 1962;43:391-9.
- Benson AB 3rd, Ajan JA, Catalano RB, et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. *J Clin Oncol* 2004;22:2918.
- Salib F, Hagipantelli R, Misset JL, et al. Pathophysiology and therapy of irinotecan-induced delayed-onset diarrhea in patients with advanced colorectal cancer: a prospective assessment. *J Clin Oncol* 1998;16:2745.
- Parnes HL, Fung E, Schiffer CA. Chemotherapy-induced lactose intolerance in adults. *Cancer* 1994;74:1629.
- Osterlund P, Ruotsalainen T, Peuhkuri K, et al. Lactose intolerance associated with adjuvant 5-fluorouracil-based chemotherapy for colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:696.
- Pearson AD, Craft AW, Pledger JV, et al. Small bowel function in acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child* 1984;59:460.
- Pettoello-Mantovani M, Guandalini S, diMartino L, et al. Prospective study of lactose absorption during cancer chemotherapy:

- feasibility of a yogurt-supplemented diet in lactose malabsorbers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;20:189.
37. Schwab M, Zanger UM, Marx C, et al. Role of genetic and non-genetic factors for fluorouracil treatment-related severe toxicity: a prospective clinical trial by the German 5-FU Toxicity Study Group. *J Clin Oncol* 2008;26:2131.
 38. Pullarkat ST, Stoehlmacher J, Ghaderi V, et al. Thymidylate synthase gene polymorphism determines response and toxicity of 5-FU chemotherapy. *Pharmacogenomics J* 2001;1:65.
 39. Hecht JR. Gastrointestinal toxicity of irinotecan. *Oncology (Williston Park)* 1998;12:72.
 40. 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;23:165.
 41. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1454.
 42. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013;31:3327.
 43. Kim KB, Kefford R, Pavlick AC, et al. Phase II study of the MEK1/MEK2 inhibitor Trametinib in patients with metastatic BRAF-mutant cutaneous melanoma previously treated with or without a BRAF inhibitor. *J Clin Oncol* 2013;31:482.
 44. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012;367:107.
 45. Accessed on November 20, 2015. Available at: http://www.access-data.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206192s0001bl.pdf
 46. Rodríguez CA, Cruz Hernández JJ. Manual de urgencias en oncología. Madrid: Grupo Luzán 5; 2011.
 47. Barbounis V, Koumakis G, Vassilomanolakis M, et al. Control of irinotecan-induced diarrhea by octreotide after loperamide failure. *Support Care Cancer* 2001;9:258.
 48. Goumas P, Naxakis S, Christopoulou A, et al. Octreotide Acetate in the treatment of fluorouracil-induced diarrhea. *Oncologist* 1998;3:50.
 49. Weber JS, Dummer R, de Pril V, et al. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab: detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma. *Cancer* 2013;119:1675.
 50. Berman D, Parker SM, Siegel J, et al. Blockade of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 by ipilimumab results in dysregulation of gastrointestinal immunity in patients with advanced melanoma. *Cancer Immunol* 2010;10:11.
 51. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol* 2010; 11:155.
 52. Available at: http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/k/keytruda/keytruda_pi.pdf [Accessed on September 08, 2014]; available at: http://packageinserts.bms.com/pi/pi_opdivo.pdf [Accessed on December 23, 2014].
 53. Pesseaux P, Chenard MP, Bachellier P, et al. consequences of chemotherapy on resection of colorectal liver metastases. *J Visc Surg* 2010;147:e193-e201.
 54. Kooby DA, Fong Y, Suriawitana A, et al. Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. *J Gastrointest Surg* 2003;7:1034-44.
 55. Pawlik TM, Olin K, Gleisner AL, et al. Preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: impact on hepatic histology and postoperative outcome. *J Gastrointest Surg* 2007;11:860-8.
 56. Belghiti J, Hiramatsu K, Benoit S, et al. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg* 2000;191:38-46.
 57. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol* 2012;30:2691.
 58. Kim KW, Ramaiya NH, Krajewski KM, et al. Ipilimumab associated hepatitis: imaging and clinicopathologic findings. *Invest New Drugs* 2013;31:1071.
 59. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711.
 60. Ganapathi AM, Westmoreland T, Tyler D, et al. Bevacizumab-associated fistula formation in postoperative colorectal cancer patients. *J Am Coll Surg* 2012;214(4):582-8;discussion 588-90.
 61. Kabbinnar FF, Flynn PJ, Kozloff M, et al. Gastrointestinal perforation associated with bevacizumab use in metastatic colorectal cancer: results from a large treatment observational cohort study. *Eur J Cancer* 2012;48(8):1126-32.
 62. Schellhaas E, Loddenkemper C, Schmittel A, et al. Bowel perforation in non-small cell lung cancer after bevacizumab therapy. *Invest New Drugs* 2009;27(2):184-7.

Toxicidad cardiopulmonar de los antineoplásicos

I. OREJANA MARTÍN, J. POZAS PÉREZ, M. SAN ROMÁN GIL, J. MOLINA CERRILLO,
T. ALONSO GORDOA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

RESUMEN

Las opciones terapéuticas para el abordaje del cáncer se han incrementado en los últimos años, lo que ha permitido prolongar la vida de nuestros pacientes y mejorar su calidad de vida. En este último punto, se centran diferentes esfuerzos para intentar aunar supervivencia y calidad de vida a través de un manejo óptimo de la toxicidad aguda y crónica de los tratamientos oncológicos. Dos órganos especialmente sensibles al tratamiento antineoplásico son el corazón, por su limitada capacidad de regeneración y alto consumo energético, y el pulmón, por la importante morbilidad y evolución progresiva resistente al tratamiento en el contexto de una toxicidad farmacológica. Por ello, en la siguiente revisión se realiza un recorrido sobre las principales manifestaciones de la toxicidad cardiopulmonar de los clásicos y nuevos antineoplásicos junto a los últimos avances en el conocimiento de su mecanismo molecular.

PALABRAS CLAVE: Toxicidad. Cardiovascular. Pulmonar. Oncológico.

TOXICIDAD CARDÍACA

INTRODUCCIÓN

El miocardio es un consumidor importante de energía para llevar a cabo sus funciones de excitabilidad, automatismo, conductividad, contractilidad y tonicidad. Aunque la incidencia global de toxicidad cardiovascular es relativamente baja, su importancia clínica, máxime en pacientes con posibilidad de curación desde el punto de vista oncológico, impulsa el desarrollo de estudios o subanálisis sobre seguridad cardíaca de los fármacos, al igual que la profundización en la investigación sobre factores de riesgo, monitorización, tratamiento y criterios

ABSTRACT

The therapeutic options for an oncological treatment approach have increased in recent years, allowing us to prolong our patients' life by improving their quality of life. In this sense, different efforts are currently focused to try to combine survival and quality of life through an optimal management of the acute and chronic toxicity of oncological treatments. Two organs are of special interest in the management of antineoplastic treatment toxicity that are the heart, due to its limited capacity for regeneration and high energy consumption, and the lung, due to the important morbidity and progressive evolution resistant to treatment in the context of pharmacological toxicity. Therefore, the following review will focus on the main signs and symptoms of cardiopulmonary toxicity of the antineoplastic drugs, together with the latest advances in the knowledge of their molecular mechanism.

KEY WORDS: Toxicity. Cardiovascular. Pleuro-Pulmonary. Oncology.

de interrupción o reintroducción de cada fármaco. En definitiva, resulta un campo muy amplio cuyo estudio clínico, y sobre todo molecular para una correcta prevención, continúa en desarrollo.

ANTIMETABOLITOS

Fluorouracilo

5FU es el segundo quimioterápico que con más frecuencia produce toxicidad cardíaca después de las antraciclinas. La incidencia se estima entre el 1% y el 19%, dependiendo de las series (1), y está influida por

la presencia de ciertos factores de riesgo, la dosis y la vía de administración (en infusión continua más que en *bolus*). Entre los factores de riesgo más importantes para padecer dicha toxicidad, estarían la presencia de alteraciones en arterias coronarias y el uso concomitante de radioterapia. La toxicidad por las fluoropirimidinas es una entidad poco definida, especialmente en lo que respecta al mecanismo de fisiopatológico y a su manejo. Aunque el mecanismo de producción subyacente no está del todo establecido y probablemente sea multifactorial, el que mejor sustenta los datos preclínicos y clínicos es un vasoespasm coronario (2) junto a un daño a nivel del endotelio vascular que active un estado protrombótico. Este estado contribuye a la cardiotoxicidad y, además, a una pérdida de cardiomiocitos o alteración en su metabolismo que justifique la disfunción cardíaca identificada en algunos casos. La manifestación clínica más común es la angina de pecho, pero también puede darse como infarto de miocardio, arritmias, insuficiencia cardíaca, edema pulmonar agudo, parada cardíaca, pericarditis y de forma asintomática con cambios en el electrocardiograma (ECG) (3). El abordaje de estos pacientes requiere la suspensión de la infusión y el tratamiento con antagonistas del calcio, betabloqueantes o nitratos (4).

A diferencia de las reacciones tóxicas graves al FU (tales como mielosupresión, diarrea, estomatitis y neurotoxicidad), que se asocian con niveles reducidos de actividad de la enzima responsable del catabolismo del FU, dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), la influencia de las deficiencias enzimáticas sobre la cardiotoxicidad no está clara (5). Los efectos antitumorales y las toxicidades sistémicas asociadas con el FU están relacionadas con su metabolito trifosfato de fluorouridina (FUTP). La uridina es un nucleósido pirimidina de origen natural que aumenta las reservas celulares de trifosfato de uridina (UTP) y compite con la FUTP para la incorporación al ácido ribonucleico (ARN) del progenitor hematopoyético y las células de la mucosa gastrointestinal, atenuando así la toxicidad de la FU/FUTP en los tejidos normales. El triacetato de uridina es un profármaco oralmente activo de la uridina. El uso de este agente podría considerarse en un paciente con toxicidad grave, incluida la toxicidad cardíaca relacionada con la fluoropirimidina, que persiste a pesar de la interrupción del fármaco y del inicio de la terapia antianginosa (6).

El retratamiento de los pacientes que han tenido toxicidad cardíaca por 5FU es controvertido, así como las estrategias profilácticas con nitratos o antagonistas de calcio. En general, no se recomiendan en la mayoría de los pacientes (7). Los biomarcadores séricos de lesión cardíaca (troponinas, la isoenzima MB de la creatina quinasa [CK-MB]), péptido natriurético N-terminal (NT-proBNP) o niveles de péptido natriurético tipo B (BNP) pueden o no estar elevados, por lo que su papel como marcadores predictivos es controvertido.

Capecitabina

Es un profármaco oral del 5-fluorouracilo en forma de fluoropirimidina carbamato y que se convierte finalmente en 5-fluorouracilo a través de la timidilato fosforilasa presente en el tejido tumoral. En la literatura existen menos casos recogidos de cardiotoxicidad relacionada con este fármaco que con FU (se estima una frecuencia inferior al 2%). Estos episodios poseen un mecanismo fisiopatológico similar al FU que, finalmente, conduce al vasoespasm y a la trombosis. Además, la incidencia puede ser mayor en pacientes tratados con capecitabina en combinación con oxaliplatino. La sintomatología asociada a capecitabina parece ser más prolongada y persistente en relación con la vía de administración, por lo que aquellos pacientes con un episodio de cardiotoxicidad previa con 5-FU no deberían recibir capecitabina (8).

Fludarabina

Análogo de las purinas (adenosina), de uso extenso en las enfermedades oncohematológicas. Aunque en monoterapia se asocia raramente a toxicidad cardíaca, manifestada como episodios de insuficiencia cardíaca (9), en combinación con melfalán, a altas dosis, se ha relacionado con episodios de toxicidad cardíaca potencialmente fatal, incluso en pacientes sin antecedentes cardiovasculares de interés, con una función cardíaca normal pretrasplante alogénico y limitada dosis previa de antraciclinas si la recibieron (10). Asimismo, el melfalán a altas dosis en monoterapia tampoco se considera un fármaco cardiotoxico (únicamente se ha relacionado con la posible aparición de fibrilación auricular paroxística), aunque la combinación sí que ha demostrado tener este potencial (11).

OTROS ANTIMETABOLITOS

Metotrexato

Es un fármaco que actúa mediante la inhibición de la enzima dihidrofolato reductasa, interfiriendo en la síntesis de ADN. Aunque no se trata de un fármaco con toxicidad cardíaca definida, se han descrito episodios de extrasístoles ventriculares (12), supraventriculares, síncope e infarto agudo de miocardio (13).

Citarabina o arabinósido de citosina (ARA-C)

Es un antagonista de las pirimidinas, asociado a alteraciones en la conducción cardíaca (14) y pericarditis con posible evolución a derrame pericárdico o taponamiento cardíaco. El tratamiento con corticoides puede resolver el cuadro de pericarditis.

*ANTIMICROTÚBULOS**Alcaloides de la vinca (vinblastina, vincristina, vinorelbina)*

Son fármacos que bloquean la mitosis mediante la unión específica a la β -tubulina. Inicialmente, se reportaron episodios de isquemia miocárdica con una presentación clínica de angina de Prinzmetal (15), que se ha relacionado con la capacidad vasoconstrictora de estos fármacos, induciendo un espasmo coronario y una toxicidad directa sobre las miofibrillas (16). Estas complicaciones han sido reportadas especialmente con vinblastina, pero también han sido descritas con vincristina y vinorelbina.

Taxanos

Estos fármacos administrados en monoterapia son relativamente inocuos desde el punto de vista cardiológico. Por un lado, el paclitaxel (utilizado para recubrir *stents* coronarios por su capacidad para inhibir la proliferación endointimal de la arteria) se ha relacionado con trastornos en la conducción cardíaca, principalmente con episodios de bradicardia, la mayoría asintomáticas y sin secuelas clínicas, con una frecuencia de hasta el 30% (17). Se ha estudiado ampliamente la cardiotoxicidad asociada a su combinación con doxorubicina, y se ha identificado un riesgo de cardiotoxicidad similar al de doxorubicina en monoterapia, con la recomendación de no superar los 340-380 mg/m² y modificando el esquema de administración (aumentando el tiempo entre doxorubicina y taxanos) (18), ya que el paclitaxel reduce el aclaramiento de doxorubicina en aproximadamente un 30% (19), asumiendo un riesgo de insuficiencia cardíaca inferior al 5% (20). Además, estos taxanos actúan estimulando la formación de doxorubicinol en el miocardio, un metabolito de la doxorubicina y mediador en la cardiomiopatía inducida por el fármaco (21), y se duda sobre la posible potenciación del efecto cardiotoxico de la doxorubicina por este mecanismo. El nab-paclitaxel parece que se asocia a un perfil de cardiotoxicidad similar a la formulación sin albúmina.

Mesilato de eribulina

Tras identificar en un estudio no aleatorizado la prolongación del intervalo QT el día 8 del ciclo, la FDA recomienda realizar una monitorización electrocardiográfica estrecha en pacientes con insuficiencia cardíaca, con bradiarritmias o aquellos en tratamiento con fármacos que prolongan el QT o con alteraciones hidroelectrolíticas, corrigiendo previamente la hipopotasemia e hipomagnesemia, además de evitar su administración en síndrome QT largo congénito.

*AGENTES ALQUILANTES**Ciclofosfamida*

Es un agente alquilante del grupo de las mostazas nitrogenadas, cuya toxicidad cardíaca se asocia con su administración a altas dosis y se presenta durante su administración o dentro de las primeras 3 semanas. El mecanismo parece ser secundario a un daño tóxico sobre el endotelio capilar y el cardiomiocito, que conduce a episodios de insuficiencia cardíaca congestiva (o descensos subclínicos de la fracción de eyección/alteraciones electrocardiográficas). Su evolución más grave puede conducir a una necrosis cardíaca hemorrágica (22), que se manifiesta como una miocarditis, pericarditis o derrame pericárdico y taponamiento cardíaco (23). Esta toxicidad es dosis y esquema dependiente y el riesgo aumenta a partir de 170 mg/kg durante 4 días o 120 mg/kg durante 2 días junto con antraciclinas, por lo que precisa una monitorización estrecha. Actualmente, con la administración fraccionada del fármaco (24) o el uso concomitante de formulaciones liposomales de antraciclinas, la incidencia ha disminuido drásticamente.

Ifosfamida

En un análisis retrospectivo de 52 pacientes que recibieron ifosfamida en combinación con otros fármacos para el trasplante autólogo de médula ósea, 9 pacientes presentaron una insuficiencia cardíaca congestiva moderada-severa. Este cuadro fue generalmente reversible, y cursó con episodios de arritmias cardíacas concomitantes, coincidiendo con un empeoramiento de la función renal. A nivel histológico se evidencia fibrosis y petequias a nivel epicárdico o hemorragia subendocárdica, sin evidenciar signos de isquemia miocárdica o estenosis coronaria (25).

Cisplatino

El mecanismo exacto de daño vascular se desconoce, pero parece ser multifactorial en relación con una hipomagnesemia, así como con otras alteraciones iónicas secundarias a la nefrotoxicidad del fármaco. Estas alteraciones estimulan la activación de sustancias vasoactivas (renina, angiotensina, serotonina, norepinefrina y acetilcolina) en las arterias coronarias. Todo ello induce un espasmo coronario e isquemia miocárdica, alteraciones en la agregación plaquetaria y elevación del factor Von Willebrand en plasma, lo que favorece los eventos trombóticos, secundarios al daño sobre el endotelio, entre otros (26). Además, el cisplatino puede inducir una peroxidación lipídica de las membranas celulares de los cardiomiocitos, modificando su estructura y fun-

ción, demostrando una elevación de enzimas cardíacas en plasma (LDH, CKMB, TnI) (27), por lo que agentes antioxidantes podrían tener un efecto protector. Así, las principales manifestaciones clínicas descritas corresponden con fenómenos de Raynaud, hipertensión, accidentes cerebro-vasculares, isquemia miocárdica, insuficiencia cardíaca y fibrosis de arterias coronarias.

Busulfán

Se usa en altas dosis en el esquema de quimioterapia previo al trasplante de médula ósea. Hay reportado un caso de fibrosis del endocardio que se atribuye al mismo (28).

ANTIBIÓTICOS ANTITUMORALES

Antraciclinas

Las antraciclinas producen toxicidad cardíaca, principalmente a través de mecanismos que involucran la formación de especies reactivas de oxígeno. El daño ocasionado al miocito fue originalmente atribuido a la producción de especies tóxicas reactivas de oxígeno (ROS) y aumento del estrés oxidativo, lo que causaba un daño irreversible del cardiomiocito, lo que resultaba en fibrosis del tejido cardíaco (29). Sin embargo, estudios recientes revelan la implicación de la topoisomerasa II, concretamente la forma beta de esta enzima, ya que la delección del gen Top2b en modelos murinos protege frente a la toxicidad mediada por doxorubicina (30).

Los factores de riesgo para la toxicidad por doxorubicina incluyen edades extremas (> 65 años o < 4 años), sexo femenino, alteraciones cardíacas preexistentes (fracción de eyección del ventrículo izquierdo, FEVI, ≤ 50), hipertensión, tabaco, dislipemia, obesidad, diabetes y exposición acumulada a antraciclinas (31). Los efectos cardiotóxicos de las antraciclinas son muy variables entre individuos, lo que sugiere una susceptibilidad genética además de los mencionados factores de riesgo. Muchos estudios han relacionado variantes genéticas en genes asociados con el transporte y metabolismo de las antraciclinas o con el estrés oxidativo inducido por las mismas (32).

Las manifestaciones clínicas de la toxicidad cardíaca mediada por antraciclinas se han clasificado clásica y temporalmente en:

- Tempranas. Aparecen durante el tratamiento e incluyen anomalías electrocardiográficas, arritmias (supraventriculares o ventriculares), bloqueo auriculoventricular, síndrome de perimiocarditis (particularmente con mitoxantrona) y disfunción ventricular con o sin síntomas y signos de insuficiencia cardíaca (IC).

- Tardías. Aparecen años después y engloban signos y síntomas de IC tales como disnea, edema, fatiga y ortopnea.

El diagnóstico se establece en pacientes con disfunción ventricular con o sin síntomas de insuficiencia cardíaca que han tenido exposición a antraciclinas.

Todo paciente debe ser evaluado desde el punto de vista cardiológico mediante exploración física y ecocardiografía antes del inicio del tratamiento con antraciclinas. En aquellos pacientes con FEVI inicial inferior al 40%, deberá evitarse el uso de antraciclinas. Si el paciente tiene FEVI inicial superior al 50%, no se recomienda tratamiento preventivo. Para aquellos pacientes con FEVI inicial entre 40 y 50%, se recomienda tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA2) asociados a beta bloqueantes, además de la estrecha monitorización de la función ventricular. No se recomienda la medición de troponinas ni péptidos natriuréticos durante el tratamiento con antraciclinas (33). No debe superarse una dosis acumulativa de más de 400 mg/m². Si tras evaluar riesgo/beneficio, el paciente se beneficia de continuar el tratamiento, se recomienda el uso de dexrazoxane en aquellos que superen dosis acumuladas de 300 mg/m² (34). Este agente reduce la formación de radicales libres. Asimismo, el uso de formas liposomales de las antraciclinas limitan la cardiotoxicidad.

Mitoxantrone

Al ser considerado un análogo de las antraciclinas, la cardiomiopatía que produce es también a través de un mecanismo dosis dependiente de liberación de radicales libres, que daña el cardiomiocito. Así, el mitoxantrone puede producir cuadros de alteraciones electrocardiográficas y arritmias, descensos asintomáticos de la FEVI o insuficiencia cardíaca. Se ha encontrado una incidencia de efectos adversos cardiovasculares en torno al 2,6%, con una dosis acumulada de 140 mg/m².

Mitomicina C

Causa alquilación y entrecruzamiento del ADN. Aumenta la incidencia de cardiotoxicidad con dosis acumuladas de > 30 mg/m². Además, se encuentra principalmente implicada en la cardiotoxicidad inducida por un sinergismo con la administración concomitante con antraciclinas (35). Histológicamente, se ha observado un daño similar al inducido por la administración de radioterapia.

Bleomicina

Se asocia a tres cuadros diferentes de cardiotoxicidad. En primer lugar, con muy baja incidencia, pero potencial-

mente grave, en forma de pericarditis. En segundo lugar, se ha descrito clínica de dolor precordial típico, sin otros síntomas o signos asociados, sin secuelas posteriores, que no precisan interrupción de la infusión del fármaco ni recurren en futuras administraciones. Además, cuadros de isquemia miocárdica en pacientes jóvenes tratados con regímenes de quimioterapia con bleomicina y en combinación con etopósido (36), entre otros.

INHIBIDORES DE TOPOISOMERASAS

Etopósido

Se ha relacionado con infarto de miocardio y angina vasoespástica en varias series de casos. Además, suele formar parte de esquemas con cisplatino que se han asociado con toxicidad cardíaca aguda y diferida (37).

ANTICUERPOS MONOCLONALES

Trastuzumab

Es un anticuerpo monoclonal que se une al dominio extracelular del receptor de crecimiento epidérmico 2 (HER2 también conocido como ErbB2). Para el 15-20% de los tumores de mama que sobreexpresan dicho receptor, trastuzumab es una terapia importante tanto en estadios iniciales como avanzados de la enfermedad. Otros tumores con sobreexpresión de HER2 también se benefician de su uso como el caso del carcinoma gástrico.

Las manifestaciones clínicas de la toxicidad por trastuzumab son en la mayoría de los casos asintomáticos y se caracterizan por una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (38). Pocas veces esta reducción se traduce en insuficiencia cardíaca clínica. La incidencia de la cardiotoxicidad por trastuzumab varía en función de determinados factores de riesgo, como son la edad mayor de 50 años, índice de masa corporal elevado, alteraciones cardíacas previas y el uso anterior o concomitante de antraciclinas (39,40). La toxicidad cardíaca del trastuzumab asociado a antraciclinas es mayor cuando se dan de forma concomitante y cuando la dosis acumulada de doxorubicina supera los 300 mg/m². La administración concomitante de ambos fármacos se considera segura cuando la dosis acumulada de doxorubicina no supera los 180 g/m². La toxicidad parece disminuir cuando el tratamiento con trastuzumab es posterior al tratamiento con antraciclinas (41).

La función cardíaca debe ser evaluada previamente al inicio del tratamiento con trastuzumab, y en el caso de su uso asociado a antraciclinas, se debe evaluar antes del inicio del tratamiento con antraciclinas y previo al inicio del trastuzumab. Se recomienda seguimiento de la función cardíaca a los 3, 6, 9 y 12 meses de iniciar el tra-

tamiento. Los pacientes con FEVI por encima de 50% pueden iniciar el tratamiento; sin embargo, en aquellos pacientes con FEVI por debajo del 50% deberán analizarse los riesgos y los beneficios (42).

El tratamiento de la toxicidad cardíaca mediada por trastuzumab es similar al tratamiento clásico de la insuficiencia cardíaca con beta bloqueantes e IECA, junto a la interrupción del fármaco. A diferencia de las antraciclinas, en donde la biopsia muestra destrucción de los miocitos, en el caso del trastuzumab el miocito disminuye su capacidad contráctil, de ahí que la cardiotoxicidad por trastuzumab sea en muchos casos reversible. Dicha reversibilidad permite en algunos casos volver a utilizar el fármaco (43).

Bevacizumab

Es un anticuerpo monoclonal frente al VEGF A. La cardiotoxicidad asociada parece estar relacionada, por un lado, con la inhibición de la función del VEGF para regular el tono vasomotor y la presión arterial y, por otro, por la inhibición de la cardioprotección del VEGF sobre el miocardio. Las principales manifestaciones clínicas son la hipertensión arterial y los eventos tromboembólicos que se presentan como accidentes cerebrovasculares o cardiopatía isquémica (44,45). Estas manifestaciones se han visto en todas las indicaciones del bevacizumab. Sin embargo, también puede presentarse como una insuficiencia cardíaca congestiva cuando se da asociado a antraciclinas o paclitaxel en pacientes con cáncer de mama metastásico. Esta toxicidad no ha sido reportada en otras indicaciones del bevacizumab (46). El riesgo de toxicidad cardiovascular aumenta en mayores de 65 años, con la presencia de hipertensión arterial previa, con la administración concomitante o previa de antraciclinas (47) y en los que tienen un antecedente de evento tromboembólico. Durante el tratamiento con bevacizumab se recomienda monitorización de la tensión arterial, especialmente en el inicio, durante las primeras semanas de tratamiento. El objetivo es mantener unas cifras de tensión arterial por debajo de 140/90 mmHg. En caso de superarlas, se recomienda inicio de tratamiento antihipertensivo (48).

Alemtuzumab

Es un anticuerpo monoclonal frente al CD52, presente en los linfocitos B y T, cuyo mecanismo implicado en la toxicidad cardíaca está mediado por citoquinas. Tras su infusión se produce un aumento de los niveles plasmáticos de TNF-alfa, IFN alta e IL-6, produciendo un vasoespasmo coronario, una miocarditis o una disfunción ventricular transitoria sin infarto, probablemente a través de un ataque directo sobre los linfocitos que infiltran el miocardio. Aunque la incidencia es baja, se han reporta-

do casos de insuficiencia cardiaca sintomática y alteraciones en el ritmo cardiaco (49).

Cetuximab

Es un anticuerpo monoclonal frente al EGFR cuya acción inhibitoria de la angiogénesis y estabilización de los neovasos alrededor del tumor podría tener implicación en un aumento del riesgo de toxicidad cardiovascular. Presenta una baja incidencia de cardiotoxicidad, que se asocia a su administración en combinación con otros fármacos, como el cisplatino o 5-fluorouracilo (50).

Pertuzumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado inhibidor de la dimerización de HER2 mediante la unión al epítipo del dominio de dimerización, que actúa, además, de forma indirecta sobre los otros miembros de la familia de receptores de factores de crecimiento. Su uso concomitante con trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2+ que han progresado a trastuzumab en monoterapia, así como su uso asociado a trastuzumab y docetaxel en primera línea, han demostrado un beneficio significativo en estas pacientes. Ambos usos no incrementan la cardiotoxicidad producida por el trastuzumab de forma significativa. Se recomienda estudio de la función cardíaca basal al inicio del tratamiento y monitorización durante el mismo (51).

Aflibercept

Es una proteína de fusión recombinante que contiene los factores de crecimiento vascular (VEGF) 1 y 2 fusionados con la fracción constante (Fc) de la inmunoglobulina G1 humana (IgG1), aprobado para el tratamiento del cáncer de colon metastásico. Al igual que el bevacizumab, funciona como un inhibidor del VEGF, aumentando la incidencia de hipertensión y eventos tromboembólicos, aunque en menor medida. Sin embargo, a diferencia del bevacizumab, no se ha visto un aumento de la incidencia de insuficiencia cardíaca ni de eventos isquémicos. El cese del tratamiento con aflibercept ante el desarrollo de eventos tromboembólicos es controvertido. Su uso concomitante con anticoagulantes en pacientes con beneficio claro del fármaco puede considerarse en algunos casos (52,53).

Ramucirumab

Es un anticuerpo monoclonal contra el receptor de VEGF 2 aprobado para el tratamiento del cáncer gástrico avanzado. A diferencia del resto de angiogénicos, en un metaanálisis de 2017 en el que se incluyeron datos

de seguridad de pacientes de seis ensayos clínicos aleatorizados con placebo no hubo un aumento del riesgo de eventos tromboembólicos (54).

INHIBIDORES ABL QUINASA

Imatinib

Se une al dominio Abl de la proteína de fusión Bcr-Abl y también inhibe a c-kit y a PDGFR α y β . Se han reportado casos de insuficiencia cardiaca por alteraciones en la contractilidad miocárdica al deplecionar al cardiomiocito de ATP intracelular y activación de la vía JNK (Jun N-terminal kinases), identificándose en las biopsias de miocardio alteraciones similares a las miopatías inducidas por toxinas. Sin embargo, estas alteraciones patológicas y la relación a nivel molecular de la inhibición Abl1 y toxicidad cardiaca no siempre se trasladan en manifestaciones clínicas. A pesar de la evidencia de la cardiotoxicidad del fármaco, la incidencia en la LMC Ph+ es del 1-2% y aún menor en los pacientes con GIST. Se necesitan estudios prospectivos para conocer la toxicidad a largo plazo (55,56).

Dasatinib, nilotinib y bosutinib

Son tres fármacos similares al imatinib de segunda generación usados en el tratamiento de la LMC Ph+. Nilotinib y dasatinib se han asociado con la prolongación del QT, por lo que la monitorización y la corrección de anomalías en iones (como el potasio y el magnesio) en estos pacientes es aconsejable. Dasatinib se ha asociado con baja incidencia a dolor precordial, derrame pericárdico, disfunción ventricular e insuficiencia cardíaca, sin estar claro el mecanismo subyacente. Bosutinib se ha relacionado con derrame pleural y pericárdico (57).

INHIBIDORES TIROSINA QUINASA

Los TKI han revolucionado el tratamiento de algunas enfermedades oncológicas y hematológicas, pero algunas de sus múltiples dianas terapéuticas pueden estar implicadas en la supervivencia del miocito, por lo que resulta importante la monitorización de un posible evento cardiaco y optimizar la orientación diagnóstica, terapéutica y preventiva de los fármacos que estén implicados (Tabla I).

TOXICIDAD PULMONAR

INTRODUCCIÓN

Los antineoplásicos tradicionales y las terapias dirigidas tienen, en general, numerosas reacciones adversas.

TABLA I
TOXICIDAD CARDIACA DE LOS INHIBIDORES TIROSINA QUINASA (ITK)

Fármaco	Mecanismo de acción	Manifestaciones clínicas	Tratamiento	Prevención
<i>Sunitinib</i> (58-60)	Inhibidor multiquinasa de VEGFR, PDGFR, c-Kit, FLT3 (FMS-related tyrosine kinase 3), CSFIR (colony-stimulating factor 1 receptor) y RET (receptor tyrosine kinases)	Hipertensión Insuficiencia cardíaca Disminución de FEVI asintomática Prolongación de QT	Suele ser reversible tras suspensión de tratamiento e instauración de tratamiento cardiológico	Control de TA antes y durante el tratamiento. Ecocardiograma antes y durante el tratamiento. ECG basal al inicio del tratamiento. Después solo si se usa fármaco que prolongue el QT de forma concomitante
<i>Sorafenib</i> (61-63)	Inhibidor multiquinasa de VEGFR, PDGFR, FLT3, KIT, RAF1 y BRAF	Hipertensión Insuficiencia cardíaca Disminución de FEVI asintomática	Suele ser reversible tras suspensión de tratamiento e instauración de tratamiento cardiológico	Control de TA antes y durante el tratamiento.
<i>Lapatinib</i> (64-66)	inhibidor dual del EGFR y HER-2	Disminución de FEVI asintomática		
<i>Vandetanib</i> (67-69)	Inhibidor multiquinasa de VEGFR, EGFR y RET	Prolongación del intervalo QT Arritmias ventriculares (Torsade de pointes) Muerte súbita	Si QT durante tratamiento > 500 mg, suspender tratamiento hasta < 450 mg. Valorar reintroducir a dosis reducida. Corrección de cifras de calcio, magnesio y potasio	ECG al inicio del tratamiento y en la semana 2, 4, 8 y 12. Después cada tres meses. Monitorizar potasio, calcio y magnesio Control de TSH
<i>Crizotinib</i> y <i>Ceritinib</i> (70-72)	Inhibidor dual del c-Met y ALK	Bradicardia sinusal asintomática Prolongación del QT	Suspender tratamiento si QT > 500 mg. Si < 450, valorar reintroducir a dosis reducida. No reintroducir si se acompaña de insuficiencia cardíaca, hipotensión, <i>shock</i> , síncope o arritmias	Evitar en pacientes con síndrome de QT largo congénito, bradiarritmias, e tratamiento con fármacos que prolonguen el QT o alteraciones iónicas. Monitorizar con ECG y ionogramas de forma periódica
<i>Vemurafenib</i> (73)	Inhibidor de BRAF	Prolongación del QT Alteraciones electrofisiológicas	Suspender tratamiento si QT > 500 mg. Si < 450, valorar reintroducir a dosis reducida	Evitar en pacientes con síndrome de QT largo congénito, en tratamiento con fármacos que prolonguen el QT o alteraciones iónicas. Ionograma al inicio y si cambio de dosis ECG al inicio, a los 15 días, cada mes durante tres meses y posteriormente cada tres meses

(Continúa en la página siguiente)

TABLA I (CONT.)
TOXICIDAD CARDIACA DE LOS INHIBIDORES TIROSINA QUINASA (ITK)

<i>Fármaco</i>	<i>Mecanismo de acción</i>	<i>Manifestaciones clínicas</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Prevención</i>
<i>Regorafenib</i> (74)	Inhibidor multikinasa de VEGFR 1, 2 y 3, RET, KIT, receptor de factor de crecimiento de plaquetas alfa y beta y otras quinasas intra y extracelulares	Hipertensión Isquemia miocárdica Infarto de miocardio		Control TA
<i>Lenvatinib</i> (75)	Inhibidor multikinasa de VEGFR 1, 2 y 3, RET, KIT, receptor de factor de crecimiento de plaquetas alfa y factores de crecimiento de fibroblastos	Disminución de FEVI Insuficiencia cardíaca		Control TA
<i>Axitinib</i> (76,77)	Inhibidor de VEGFR 1, 2 y 3	Hipertensión Fenómenos tromboembólicos Disminución de FEVI		Control TA
<i>Cabozantinib</i> (78,79)	Inhibidor multikinasa de MET, VEGFR, RET, ROS 1 y otras kinasas.	Prolongación de QT Bradicardia Hipertensión Trastornos hidroelectrolíticos		Monitorizar con ECG y ionogramas periódicos
<i>Brigatinib</i> (80, 81)	Inhibidor de ALK	Bradicardia Hipertensión	Si paciente sintomático o hipertensión severa, valorar reducir dosis o suspender	Monitorizar frecuencia cardíaca y TA al inicio y durante el tratamiento
<i>Cobimetinib</i> (73)	Inhibidor de MEK. Se suele dar en asociación con vemurafenib	Disminución de FEVI		Monitorizar FEVI al inicio, al mes y después cada tres meses

TABLA II
TOXICIDAD PULMONAR DE AGENTES DIRIGIDOS CONTRA DIANAS MOLECULARES

<i>Agente</i>	<i>Complicaciones pulmonares</i>	<i>Dianas moleculares</i>
Gefitinib (119)		
Erlotinib (120)		
Osimertinib (121)	Neumonitis intersticial	EGFR (inhibidores TK)
Afatinib (122)		
Lapatinib (123)		
Dacomitinib		
Imatinib (124)	Derrame pleural Edema de pulmón no cardiogénico	
Dasatinib (126)	Derrame pleural Hipertensión pulmonar Neumonitis intersticial	BCR-ALB
Nilotinib (127)	Derrame pleural	
Bosutinib (128)	Derrame pleural	
Ponatinib (129)	Hipertensión pulmonar	
Crizotinib (132)		
Ceritinib (130)		
Alectinib (130)	Neumonitis intersticial	ALK
Lorlatinib (131)		
Brigatinib (132)		
Trametinib (82)	Neumonitis intersticial Derrame pleural	MEK 1 y 2
Vemurafenib (133)	Neumonitis intersticial (sarcoidosis-like)	
Idelalisib (134)	Neumonitis intersticial	PI3K δ
Copanlisib (136)	Neumonía infecciosa (incluido <i>Pneumocystis jirovecii</i>)	PI3K δ y α
Duvelisib (136)		PI3K δ y γ
Bevacizumab (137,138)	Hemoptisis TEP Fístulas traqueoesofágicas	VEGF
Sunitinib (139)	Hemoptisis TEP	
Sorafenib (140)	Neumonitis intersticial	
Pazopanib (141)	Neumotórax	
Cetuximab (142,143)	Neumonía intersticial Reacción de hipersensibilidad	EGFR (anticuerpo monoclonal)
Panitumumab (143)	Neumonía intersticial Reacción de hipersensibilidad	
Moxetumomab pasudotox (144)	Síndrome de extravasación capilar Reacción de hipersensibilidad	CD22 (inmunotoxina)
Rituximab (143,145)	Neumonitis intersticial Reacción transfusional Síndrome del distrés respiratorio del adulto	CD20
Trastuzumab (83)	Neumonitis intersticial Reacción transfusional Neumonitis neutrofílica aguda	HER2
Ado-Trastuzumab Emtasine (TDM-1) (146)	Neumonitis aguda	HER2 + antimicrotúbulos
Temsirolimus (148)	Neumonitis intersticial Hemorragia alveolar difusa	m-TOR
Everolimus (148)	Neumonitis intersticial	

TK: tirosina-quinasa. EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico. ALK: anaplastic lymphoma kinase. PI3K: phosphoinositide 3-kinase. VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular. Mtor: mechanistic o mammalian Target of Rapamycin.

Los pulmones son una diana habitual, con una importante morbimortalidad. Se estima que hasta un 10-20% de los pacientes tratados con antineoplásicos sufren alguna forma de daño pulmonar. Como sucede con los efectos adversos de otros fármacos, algunos son prevenibles, ya que están relacionados con el acúmulo de dosis, mientras que otros son idiosincráticos y, por tanto, no prevenibles (82,83).

En un estudio de 2012 se estimó que, de la incidencia de fallo respiratorio agudo asociado a fármacos en general, más de la mitad se debió a agentes citotóxicos (84). Se cree que la toxicidad pulmonar de estos agentes se debe a que los pulmones reciben todo el torrente sanguíneo, con una extensión de superficie capilar de 75 m², exponiéndose las estructuras alveolares a la toxicidad no intencionada en mayor medida que otros órganos (82). Se han postulado diversas teorías sobre la patogénesis: daño directo a los neumocitos o al endotelio capilar alveolar, daño oxidativo por radicales libres de oxígeno, liberación sistémica de citoquinas que conllevan disfunción endotelial, reactivación de un daño previo por radiación, etcétera (83).

Clínicamente, puede manifestarse con diferente sintomatología y puede emular los síntomas y signos de un proceso infeccioso o una enfermedad maligna, como son la tos no productiva, la disnea progresiva, la febrícula o fiebre, la hemoptisis y/o pérdida de peso con elevación de parámetros de reactantes de fase aguda en la analítica de sangre. En la radiografía y/o TC se objetivan diferentes hallazgos: desde un patrón reticular, parcheado o difuso, con extensión unilateral o bilateral, hasta opacidades en vidrio deslustrado, patrones intersticiales o consolidaciones alveolares. Otras pruebas complementarias son las de función pulmonar, con alteraciones descritas que van desde el descenso en la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) hasta la presencia de un patrón restrictivo en las formas más avanzadas. Otra prueba a tener en cuenta es la realización de lavados broncoalveolares (BAL) o la toma de biopsias mediante broncoscopia, que ayudan, sobre todo, a excluir otras causas. Ha de realizarse un diagnóstico diferencial con infecciones, típicas, atípicas u oportunistas, alteraciones cardiológicas (relacionadas o no con los agentes antineoplásicos), daño pulmonar inducido por radiación en caso de radioterapia concomitante, etcétera (83).

Dado que los signos y síntomas no son específicos, se establece un diagnóstico de exclusión ante la sospecha de toxicidad pulmonar. Se ha de considerar cuando aparecen alteraciones clínicas respiratorias y/o radiográficas poco tiempo después de iniciar una terapia, desde días a semanas. Han de excluirse otras causas y, generalmente, la sintomatología se resuelve o mejora con la retirada del fármaco, terapia de soporte y, en algunos casos, corticoterapia, aunque esto último aún requiere de más estudios (82,83). La decisión de continuar, suspender o cambiar de tratamiento ha de evaluarse caso a caso, teniendo

en cuenta la gravedad y la naturaleza de la toxicidad, aunque habitualmente se opta por interrumpir el fármaco. La asociación de corticoterapia puede plantearse siempre y cuando se haya descartado etiología infecciosa subyacente o concomitante. No obstante, en ocasiones se inicia de forma empírica desde el principio en caso de alta sospecha clínica y/o importante severidad del cuadro (grados [G] 3-4 de NCI-CTC). En algunos casos se recomienda no utilizarlos, bien sea porque el paciente tiene contraindicada su administración, porque la toxicidad sea leve-moderada o porque no se espere mejoría del cuadro con corticoterapia, como ocurre en el caso de la fibrosis pulmonar establecida (83).

AGENTES CITOTÓXICOS CLÁSICOS

ANTIBIÓTICOS INTRATUMORALES

Bleomicina

La patogénesis de la toxicidad no está clara, pero parece basarse en el daño oxidativo, con un mecanismo de liberación de radicales libres que rompen el ADN y conducen a la muerte celular de neumocitos tipo I, así como al daño endotelial. Esto conlleva la migración de células inflamatorias –como los macrófagos alveolares– al foco intersticial con la liberación de citoquinas como TNF- α e IL1- β , que induce la formación de TGF- β , lo que contribuye también al daño endotelial (85). Además, dichos macrófagos también secretan factores de crecimiento que estimulan los fibroblastos y la producción de colágeno. Otros factores asociados al daño pulmonar son la susceptibilidad genética y la ausencia de enzima bleomicina hidrolasa en el tejido pulmonar (83,86).

Hay ciertos factores de riesgo, como la enfermedad pulmonar previa (edad \geq 40 años), enfermedad renal, dosis acumulativa (\geq 400 U) o infusión rápida en bolo. Asimismo, el tabaco, G-CSF o la exposición a altas concentraciones de oxígeno actúan como factores sinérgicos (83,86).

La incidencia de toxicidad varía desde 5-46% de los casos, con una mortalidad del 3% (4). Sin embargo, en los últimos años se especula que el riesgo de toxicidad pulmonar asociado a bleomicina podría ser menor: en un registro danés de 565 casos de tumores germinales, con una dosis acumulativa máxima de 150 U, se objetivó un 2% de toxicidad pulmonar aguda, con una sola muerte atribuible a bleomicina de las 15 acontecidas. A los 5 años, el 4,1% presentaba alteración restrictiva, mientras que el 2,7% presentó alteración obstructiva. A los 15 años, la función pulmonar volvió a su normalidad en la mayoría de los pacientes, y permaneció alterada en los casos que tuvieron previamente una cirugía pulmonar, un tromboembolismo pulmonar (TEP) o en fumadores (87).

Se han identificado diferentes métodos de *screening* para pacientes asintomáticos, como el uso de 18-FDG-PET o la espirometría con medición de DLCO. Esta se ha de considerar, sobre todo, en casos de pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar o edad avanzada, sin haberse llegado a una conclusión sobre el umbral a tener en cuenta (descenso de 15-35% respecto a basal durante la terapia o del 30-35%, según la FDA) (87). No obstante, su sensibilidad y especificidad están en duda y no hay un consenso sobre su utilidad (85,88). Con respecto al papel de 18-FDG-PET, se requieren más estudios para valorar su utilidad, ya que, aunque demuestre inflamación pulmonar, no es lo suficientemente específico. No obstante, es un método de *screening* prometedor (89).

La bleomicina se asocia a diferentes formas clínicas de toxicidad pulmonar: neumonitis intersticial con evolución a fibrosis pulmonar, neumonía organizada o neumonitis por hipersensibilidad. Esta última se presenta de forma aguda durante el primer mes de tratamiento debido a una reacción de hipersensibilidad (83). En la neumonitis intersticial la sintomatología aparece de 1 a 6 meses del inicio de terapia, de forma subaguda, y evoluciona a fibrosis pulmonar progresivamente en un 10% de los casos (85). En la radiografía suelen mostrarse áreas de opacificación subpleural bibasal con pérdida de volumen, además de otros patrones radiográficos menos comunes, como el patrón en panal de abeja en formas evolucionadas. Ante la duda, puede usarse el TC o FDG-PET (85,89). El tratamiento se basa en la interrupción de la bleomicina y en el inicio de corticoides, excepto en casos leves, asintomáticos o en situaciones avanzadas (fibrosis establecida) (83,85).

Mitomomicina-C

La mitomicina-c es un antibiótico antineoplásico utilizado en cáncer anal, cáncer de pulmón no microcítico y cáncer de mama. Los factores de riesgo para desarrollar toxicidad pulmonar incluyen la administración concomitante de otros fármacos (especialmente alcaloides de la vinca), el uso de oxigenoterapia y la irradiación torácica previa. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son el broncoespasmo agudo, la neumonitis intersticial, la microangiopatía trombótica, la hipertensión pulmonar, la enfermedad venooclusiva pulmonar y el derrame pleural (90). El tratamiento consiste en la inmediata suspensión del fármaco. La corticoterapia es una opción en los casos de toxicidad grave (91).

Doxorubicina

La infusión de doxorubicina liposomal pegilada se ha asociado a la aparición de disnea durante sus primeros minutos en un 8% de los casos. También se han descrito

casos de neumonía organizada, neumonía intersticial y reactivación de la neumonitis por radiación. En un 10% de los casos puede conducir a SDRA (83,86).

Amrubicina

Esta antraciclina se ha asociado en un 3-7% de las ocasiones a neumonitis intersticial. La fibrosis pulmonar previa es el principal factor de riesgo, por lo que ha de usarse con cautela en estos pacientes. El tratamiento corticoideo, como en otros casos, tiene una efectividad incierta (92).

Mitoxantrone

Se han descrito casos de neumonitis intersticial aguda, con buena respuesta a terapia corticoidea. Sin embargo, la implicación del mitoxantrone *per se* es dudosa, ya que, en los casos descritos, está en terapia conjunta con otros antineoplásicos neumotóxicos (93).

AGENTES ALQUILANTES

Busulfán

Fue el primer agente citotóxico que se asoció con toxicidad pulmonar, con una incidencia estimada del 6%, aunque, al usarse en asociación con otros citotóxicos y con radioterapia, su implicación no está del todo clara (83). Los síntomas tardan una media de 3,5 años (8 meses a 10 años) en debutar, aunque, en algunos casos, empiezan a las 6 semanas (94). Comienza con tos seca y disnea y en la radiografía presenta un proceso infiltrativo alveolo-intersticial más severo que con otros agentes. Tiene mal pronóstico cuando aparecen los síntomas, con desarrollo progresivo de fibrosis. Los corticoides pueden intentar usarse junto a la terapia de soporte. Por otro lado, se han descrito casos de proteinosis alveolar debido a la descamación de las células epiteliales dañadas hacia los espacios alveolares, que son refractarios a los BAL terapéuticos (94). Sin embargo, el hecho de que se hayan descrito casos de proteinosis en pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) no tratados con busulfán y que no se haya descrito ningún caso relacionado con el régimen de acondicionamiento para trasplante de médula ósea hace creer que puede estar más relacionado con la LMC que con el busulfán (95).

Clorambucil

La toxicidad es rara. Puede ocurrir durante el tratamiento o después (generalmente de los 6 meses a los 3 años), sin estar relacionada con la dosis utilizada. Sue-

le aparecer como una neumonitis intersticial de forma insidiosa, con opacidades reticulares en la radiografía. También se han descrito casos de neumonitis intersticial aguda y neumonía organizada. El tratamiento se basa en la interrupción del fármaco con el uso de corticoides en casos severos o resistentes al cese del fármaco. El pronóstico es nefasto, con una mortalidad del 50%, excepto en la neumonía organizada, que responde bien a la corticoterapia y a la interrupción del fármaco (83,86,94).

Ciclofosfamida

La toxicidad se estima en < 1%, más prevalente cuando concurre con otros factores sinérgicos, como la radiación torácica, el uso concomitante de otros citotóxicos o fármacos tóxicos para el pulmón. Se han descrito dos entidades: por un lado, la neumonitis aguda, que se desarrolla de 1 a 6 meses tras iniciar el tratamiento, con buena respuesta a su cese y administración de corticoides en la mayoría de los casos, y, por el otro, la neumonitis crónica, de inicio desde los seis meses a los seis años tras el tratamiento. Esta última se presenta de forma insidiosa con disnea progresiva y tos seca, y conduce a fibrosis con engrosamiento pleural y sin patrón en panal de abeja, con riesgo de desarrollar neumotórax (93). La forma tardía tiene mal pronóstico, ya que es refractaria a los corticoides. Se usa terapia de apoyo y, en algún caso, puede plantearse el trasplante (83,86,94).

Carmustina

Pertenece a la familia de las nitrosureas, junto a la lomustina y a la fotemustina. La carmustina es el fármaco mejor estudiado. Se han descrito incidencias variables de toxicidad del 1,5-20%. Se ha objetivado una relación dosis-dependiente, con un 30-50% de incidencia con dosis ≥ 1500 mg/m². Otros factores sinérgicos son la radioterapia, el uso concomitante con otros citotóxicos o las enfermedades pulmonares previas. El inicio es variable, desde pocas semanas a meses, en el caso de inicio temprano, con tos seca y disnea, hasta años en el caso de inicio tardío, con desarrollo insidioso de fibrosis a nivel de lóbulos superiores (83,86). La presentación tardía se asocia a una menor edad de inicio de tratamiento y suele ser asintomática de inicio, incluso con alteraciones establecidas en pruebas de imagen y funcionales (92). Se asocia a un pronóstico nefasto una vez se establecen los síntomas, con mortalidad del 50% a los 2 años. Se trata con el cese del fármaco y con el inicio de corticoides en algunos casos. No es efectivo en fibrosis establecida, en la que puede plantearse el trasplante pulmonar (83,86,94). Característicamente, se han descrito casos de neumotórax asociado (94).

Ifosfamida

Este fármaco se ha asociado con toxicidad pulmonar aguda y crónica. El desarrollo de neumonía intersticial se ha descrito tanto en pacientes que reciben la ifosfamida en monoterapia como en aquellos que la reciben asociada a otros fármacos (96). El uso de corticoides para el manejo de los casos severos permanece en discusión dada la ausencia de evidencia robusta.

Melfalán

Existen casos descritos de neumonía y broncoespasmo agudo en pacientes que reciben este fármaco, aunque es poco frecuente. Habitualmente el manejo consiste en suspender el tratamiento y pautar glucocorticoides y broncodilatadores (97).

Procarbazina

La toxicidad pulmonar inducida por procarbazina es muy poco frecuente. Se manifiesta en forma de hipersensibilidad, que aparece de forma aguda y se acompaña de eosinofilia (98).

Temozolamida

Se administra por vía oral y está aprobado para el tratamiento de tumores cerebrales. Se han descrito un 2-5% de casos de neumonitis en ensayos clínicos fase II (99).

FÁRMACOS ANTIMETABOLITOS

Gemcitabina

La gemcitabina es un análogo de las pirimidinas que se usa en el cáncer de páncreas y en el cáncer de pulmón no microcítico avanzado. Se estima que solo el 1-2% de los pacientes expuestos al fármaco desarrollarán toxicidad pulmonar severa (100). Los cuadros clínicos más frecuentes incluyen neumonitis intersticial, edema pulmonar no cardiogénico, hemorragia alveolar, derrame pleural y neumonía aguda eosinofílica (101). La forma de presentación más habitual consiste en disnea, fiebre y tos, asociada a opacidades pulmonares de nueva aparición en la radiografía de tórax (102). Los hallazgos radiológicos típicos incluyen opacidades bilaterales en vidrio deslustrado, opacidades reticulares y aparición de líneas de Kerley. Habitualmente, el tratamiento consiste en suspender el fármaco y, solo en casos severos, puede plantearse una pauta corta de corticoides, con una rápida mejoría clínica y radiológica (103).

Metotrexato

La toxicidad pulmonar inducida por metotrexato puede manifestarse de forma aguda, subaguda o crónica; la subaguda es la presentación más frecuente, con un cuadro clínico insidioso consistente en disnea, tos y fiebre. La afectación histopatológica típica consiste en una infiltración linfocítica del intersticio, hiperplasia de las células epiteliales y displasia celular, que pueden degenerar en zonas de fibrosis. El tratamiento consiste en la suspensión definitiva del fármaco, acompañado, en los casos de toxicidad más grave, de una pauta de glucocorticoides por vía oral o intravenosa (104).

Cytarabina

Se ha observado un síndrome de extravasación capilar pleural dosis-dependiente, con alteración concomitante del pericardio y peritoneo, de inicio en las primeras 2 semanas. Se presenta hasta en un 14% de los casos, con clínica de edema agudo de pulmón no cardiogénico: disnea, tos e hipoxemia. Puede evolucionar a síndrome del *distress* respiratorio del adulto (SDRA), con una mortalidad del 10%. En la radiografía pueden apreciarse infiltrados unilaterales o bilaterales, con o sin derrame pleural (83). En algunos casos los corticoides son útiles, pero el tratamiento se basa en interrumpir el fármaco y en la terapia de apoyo, con un correcto manejo del volumen. También se han descrito casos de neumonía organizada, con buena evolución tras cesar el fármaco y corticoterapia. En los casos en los que se recurre a histología, se hallan, característicamente, infiltrados proteináceos intra-alveolares, sin atipia celular ni reacción inflamatoria y con daño endotelial asociado (86,94).

Fludarabina

La incidencia de toxicidad pulmonar se estima en 8,6%. Se asocia a neumonitis intersticial de comienzo, generalmente, a los 3 días de iniciar la quimioterapia, con sintomatología típica e infiltrados mixtos intersticiales-alveolares u opacidades nodulares en la radiografía. Dada la intensa inmunosupresión que produce, hay que tener muy presente las infecciones oportunistas en el diagnóstico diferencial. Los signos y síntomas suelen desaparecer con la interrupción del fármaco y el inicio de la corticoterapia, aunque se han descrito casos mortales (86,94).

Irinotecán

La toxicidad pulmonar inducida por irinotecán suele manifestarse en forma de neumonitis, una reacción

adversa dosis-dependiente (105). La incidencia de toxicidad pulmonar severa oscila entre el 1-2% de los casos (106), una cifra algo más elevada cuando se asocia a otros antineoplásicos (gemcitabina, fundamentalmente [107], o cuando se realiza radioterapia concomitante). Se recomienda suspender el tratamiento y, en ocasiones, el uso de una pauta corta de glucocorticoides orales se asocia a buenas respuestas (108).

Topotecán

No suele asociarse a toxicidad pulmonar, pero, cuando ocurre, se presenta habitualmente en forma de neumonía organizada, daño alveolar difuso y, en raras ocasiones, bronquiolitis constrictiva (109).

Pemetrexed

Es un antimetabolito que inhibe al ácido fólico y que está aprobado para el tratamiento del mesotelioma maligno y del carcinoma epidermoide de pulmón. Rara vez se ha asociado con toxicidad pulmonar, aunque se han descrito casos de neumonía intersticial, así como de SDRA. A pesar de la escasez de evidencia, se recomienda suspender el medicamento e iniciar tratamiento corticoideo una vez que se haya descartado de forma razonable la presencia de una causa infecciosa subyacente (110).

Raltitrexed

Fármaco aprobado para el tratamiento del mesotelioma pleural maligno y del cáncer colorrectal (CCR). Se han descrito casos poco frecuentes de hemorragia alveolar y neumonía intersticial aguda (111).

Podofilotoxinas

El etopósido es un inhibidor de las topoisomerasas II utilizado frecuentemente en el tratamiento del cáncer de pulmón. La toxicidad pulmonar asociada a este medicamento es poco frecuente. En la mayoría de los casos se da en pacientes tras un ciclo largo de tratamiento por vía oral, más que por vía intravenosa. Histopatológicamente, la lesión se caracteriza por la presencia de daño alveolar difuso con presencia de neumocitos tipo II atípicos. El tratamiento se basa en la suspensión del fármaco y, en algunas ocasiones, los pacientes han respondido satisfactoriamente a corticoterapia, aunque la evidencia, al igual que con otros fármacos antineoplásicos, es escasa. Hasta un tercio de los pacientes tratados con etopósido por vía intravenosa desarrollará reacciones de hipersensibilidad, que pueden manifestarse en forma de broncoconstricción

y disnea de aparición brusca. Esta reacción también puede ocurrir con el tenopósido, otro fármaco de la misma familia (112).

INHIBIDORES DEL PROTEASOMA

Bortezomib

Este inhibidor reversible del proteasoma 26S está aprobado para su uso en mieloma múltiple sintomático y linfoma de células del manto. En un 5% de los casos se asocia a disnea severa (\geq G3), aunque no se ha determinado la implicación del bortezomib *per se* y la contribución en dicha disnea de otras toxicidades, como la disfunción cardíaca o las infecciones respiratorias oportunistas por la mielosupresión producida. Se han descrito casos asociados de derrame pleural, neumonitis intersticial e hipertensión pulmonar (HTP), con una incidencia incierta. En general, el tratamiento, una vez excluidas otras entidades, se basa en interrumpir el fármaco e iniciar corticoterapia (86,113).

Carfilzomib

Inhibidor irreversible del proteasoma 26S, se relaciona con disnea en un 17-34% tras su administración intravenosa, que es autolimitada y no deja secuelas (114). Por otro lado, en un 2% de los casos, se asocia a HTP (el 1% es severa). El tratamiento se basa en interrumpir el fármaco, al menos hasta resolver los síntomas. Existen dudas respecto a su reintroducción a menor dosis, aunque se recomienda evitar dicha actitud (114).

INHIBIDORES DE LA MITOSIS

Taxanos (paclitaxel, nab-paclitaxel, docetaxel y cabazitaxel)

Los taxanos pueden producir daño pulmonar. Aparecen con mucha mayor frecuencia con el paclitaxel y el docetaxel que con los otros dos compuestos. La forma más habitual de toxicidad pulmonar es la neumonitis intersticial, que puede aparecer de forma aguda, subaguda o crónica. De forma similar a otros fármacos, la incidencia de dicha toxicidad puede verse incrementada en pacientes que reciben terapia combinada con otros agentes quimioterápicos, radioterapia concomitante o en pacientes con antecedentes de patología pulmonar subyacente. Las manifestaciones clínicas más frecuentes incluyen disnea, tos seca y febrícula. De nuevo, el manejo consiste en la suspensión del fármaco. Pueden añadirse glucocorticoides en los casos más graves (116).

Alcaloides de la vinca

Se han descrito casos poco frecuentes de toxicidad pulmonar en pacientes tratados con vinblastina o vinorelbina, habitualmente en forma de broncoconstricción, neumonitis intersticial, nódulos pulmonares y edema de pulmón no cardiogénico.

DERIVADOS DEL PLATINO

Oxaliplatino

Se utiliza en combinación con el fluorouracilo y el folinato cálcico, fundamentalmente en el tratamiento del cáncer colorrectal avanzado (CCR). La asociación de este fármaco con toxicidad pulmonar es poco frecuente. Se ha asociado a neumonía intersticial, la neumonía organizada criptogénica, la neumonía eosinofílica y el daño alveolar difuso. Se han descrito casos de recuperación completa con la retirada del fármaco asociada a tratamiento de apoyo y corticoideo.

AGENTES INMUNOMODULADORES

Talidomida

La talidomida es un fármaco que se utiliza principalmente en el tratamiento del mieloma múltiple. El principal efecto adverso que origina a nivel pulmonar es la disnea, que se ha descrito hasta en el 50% de los pacientes, aunque la toxicidad pulmonar severa (grados 3 y 4) ocurre en menos del 5% de los casos. También se ha asociado a un aumento del riesgo tromboembólico, neumonitis intersticial y derrame pleural (117).

Lenalidomida

La lenalidomida es un análogo de la talidomida, que puede provocar sintomatología respiratoria (disnea y tos) hasta en un 15% de los pacientes. La neumonitis aparecerá hasta en un 10% de los casos, y será severa en la mitad de ellos (118).

TERAPIAS DIRIGIDAS

ANTI-EGFR

Gefitinib, erlotinib, afatinib y osimertinib: los inhibidores de la tirosina quinasa (TK) del receptor del factor de crecimiento epidérmico son fármacos orales utilizados fundamentalmente en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico. Aproximadamente un 1-4% de los pacientes que reciben estos fármacos desarrollarán

efectos adversos a nivel pulmonar, que se manifestarán habitualmente en forma de neumonitis intersticial. El mecanismo de toxicidad subyacente aún es desconocido, aunque se cree que el receptor del factor del crecimiento epidérmico (EGFR) participa en la reparación de la pared de los alveolos, función que se vería afectada por los inhibidores dirigidos contra dicha molécula.

Gefitinib

Aunque la incidencia de neumonitis intersticial no es muy elevada (0,2-0,3% en población caucásica), puede ser fatal hasta en un 45% de los casos. Los factores de riesgo más importante son los niveles bajos de albúmina, el sexo femenino, la hipertensión arterial, la edad avanzada, PS bajo, el tabaquismo, la enfermedad cardíaca concomitante y la presencia de patología pulmonar subyacente. La presentación clínica más habitual consiste en disnea, tos y/o febrícula. Los hallazgos radiológicos más frecuentes son opacidades intersticiales y/o alveolares. El tratamiento consiste en la suspensión del fármaco y, en algunos casos, la adición de glucocorticoides puede ser beneficiosa (119).

Erlotinib

En población japonesa, se ha visto que aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con erlotinib desarrollarán toxicidad pulmonar en forma de neumonitis intersticial (120). Las manifestaciones clínicas son similares a las descritas con gefitinib. De forma análoga al caso anterior, la suspensión del fármaco es lo principal. También pueden utilizarse corticoides.

Osimertinib

Hasta un 4% de los pacientes tratados con osimertinib sufrirán neumonitis intersticial. De hecho, en Estados Unidos se recomienda retirar el fármaco provisionalmente a los pacientes que presenten empeoramiento de clínica respiratoria (disnea, tos o fiebre), y suspenderlo definitivamente en caso de confirmarse el diagnóstico de neumonía intersticial (121).

Otros fármacos de esta familia también se han asociado con la aparición de toxicidad pulmonar: afatinib (122), lapatinib (123) y dacomitinib.

INHIBIDORES DE LA TIROSINA QUINASA BCR-ABL

Imatinib

Útil en el tratamiento de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) y en la LMC. La toxicidad pulmo-

nar más frecuente se manifiesta en forma de derrame pleural. Puede causar edema agudo de pulmón no cardiogénico (124). Aunque puede resolverse con la suspensión del fármaco, es frecuente que sea necesario el uso de glucocorticoides (125).

Dasatinib

De todos los fármacos de este grupo, es el que se ha asociado con mayor incidencia de toxicidad pulmonar. Las formas más habituales de presentación son el derrame pleural, la hipertensión pulmonar y la neumonitis (126).

Otros fármacos de esta familia (nilotinib, bosutinib y ponatinib) también se han relacionado con toxicidad pulmonar. Los dos primeros en forma de derrame pleural (127,128) y el último produciendo hipertensión pulmonar (129).

INHIBIDORES DE ALK

Los inhibidores de la quinasa de linfoma anaplásico (ALK) se utilizan en el cáncer de pulmón no microcítico metastásico que expresan el oncogén de fusión *EML4-ALK*. Con el uso de crizotinib, ceritinib, alectinib y lorlatinib se han descrito casos de neumonitis intersticial en el 0,4%-4% de la población estudiada (130,131). En cuanto al brigatinib, la incidencia es algo mayor que en los otros casos, con una presentación clínica más aguda. En algunos pacientes es posible reintroducir el fármaco cuando se haya resuelto la clínica (132).

INHIBIDORES DE MEK1 Y MEK2

Dentro de este grupo de fármacos aprobados para el melanoma metastásico destaca el trametinib, asociado en un 2% de los casos a neumonitis de inicio a los 2-5 meses. Se presenta con disnea, tos, hemoptisis e hipoxemia, y puede aparecer derrame pleural u opacidades radiográficas en pacientes asintomáticos (82). Por otro lado, el vemurafenib se ha relacionado con neumonitis intersticial, con una reacción granulomatosa sarcoidosis-like descrita en BAL. Se recomienda en ambos casos interrumpir el tratamiento ante la sospecha clínica, generalmente con buena evolución (133).

INHIBIDORES DE PI3KA

Por un lado, el idelalisib –de administración oral– se ha asociado a neumonía infecciosa y no infecciosa en un 11-17% de los casos. El 7% de los casos son severos y con casos mortales descritos. Clínicamente, se caracteriza por la

aparición de tos, disnea, descenso de saturación > 5% u opacidades en la placa de tórax, incluso sin sintomatología asociada (134,135). El copanlisib, inhibidor de PI3K δ y α intravenoso, tiene una incidencia de neumonitis de 5% (en algunos casos llega a ser mortal). Debido a la gran inmunosupresión que produce, favorece la aparición de infecciones respiratorias en un 14% de los casos, incluyendo las producidas por *Pneumocystis jirovecii*. Por último, el duvelisib, inhibidor oral de PI3K δ y γ , se asocia a una incidencia < 5% de neumonitis severas (en algunos casos es mortal). Todos estos fármacos han de iniciarse junto a profilaxis de *Pneumocystis jirovecii* y, si aparece clínica respiratoria y/o alteraciones radiográficas, hay que interrumpir el tratamiento e iniciar corticoides en casos de gravedad moderada y severa. Puede valorarse la reintroducción a menores dosis si la neumonitis fuese $G \leq 2$ (136).

AGENTES CONTRA VEGF

El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) es imprescindible en el desarrollo de aporte sanguíneo, lo que es un prerrequisito para el crecimiento del tumor. Dentro de este grupo destaca el bevacizumab: de entre las complicaciones asociadas a este anticuerpo monoclonal, a nivel pulmonar destacan la hemorragia (en un 2,3% de los casos), que se presenta en forma de epistaxis o hemoptisis, el TEP y la formación de fístulas traqueoesofágicas. Se ha visto mayor relación entre la hemorragia pulmonar, manifestada como hemoptisis, y el carcinoma de células escamosas de pulmón (4/13 pacientes frente a 2/54 en adenocarcinomas en una serie de casos). Sin embargo, no se ha apreciado hemoptisis en otros cánceres tratados con bevacizumab. Se aconseja interrumpir el fármaco y tratamientos anticoagulantes y antiagregantes, asociar terapia de apoyo, y, si fuese necesario, el empleo de técnicas invasivas para frenar la hemorragia (137). Por otra parte, aunque bevacizumab incrementa el riesgo de trombosis arterial, es dudosa su implicación en el tromboembolismo venoso (138). Por otro lado, existen los inhibidores de la TK asociada al VEGF: el sunitinib se relaciona en un 17% y 20% de los casos con tos y disnea, respectivamente. También hay casos descritos de hemorragia pulmonar y de TEP, algunos mortales, sin haberse relacionado con neumonitis (139). En el caso de historia previa de trombosis arterial, no se contraindica el uso de antiangiogénicos, pero hay que tener un alto índice de sospecha y suspender el fármaco en caso de que el evento sea $G \geq 3$. El sorafenib raramente se asocia a toxicidad pulmonar (< 1%). Se han descrito casos de neumonitis intersticial, con alteración radiográfica en la mitad de los casos y con mortalidad en torno al 50%. Ante la sospecha, se ha de interrumpir el tratamiento (140). Por último, el pazopanib se ha relacionado con neumotórax en torno al 3-14%. El riesgo aumenta si hay lesiones pleurales o subpleurales (141).

ANTICUERPOS MONOCLONALES FRENTE A EGFR (EPIDERMAL GROWTH-FACTOR)

Dentro de estos fármacos encontramos el cetuximab, utilizado en CCR y en cáncer de cabeza y cuello avanzados. Se asocia a reacciones infusionales hasta en un 20% de los casos, con broncoespasmo en un 3% de ellos. La toxicidad pulmonar, representada como neumonía organizada o neumonía intersticial, es rara pero grave, con una incidencia del 1,2%. Como factores de riesgo destacan la edad avanzada, el inicio de síntomas en los primeros 90 días o la enfermedad pulmonar previa (142,143). El panitumumab, usado en CCR, presenta también reacciones infusionales, pero menos frecuentes (4%). La incidencia de neumonitis intersticial con posible desarrollo de fibrosis pulmonar es del 1,3%, con desenlace fatal en la mitad de los pacientes (143).

Moxetumomab pasudotox

Es una inmunotoxina que se une a los receptores de CD22 de linfocitos B. Se han descrito reacciones infusionales, con disnea en la mitad de los pacientes, incluso con el uso de premedicación. Por otro lado, la incidencia del síndrome de extravasación capilar varía del 5-34%, con un 2,5% de los casos severos. Comienza en la primera semana de terapia y se trata con corticoides y la interrupción del fármaco, o con su reinicio si la severidad es $G \leq 2$ (144).

Rituximab

Este anticuerpo monoclonal anti-CD20 se ha visto relacionado con reacciones infusionales en un 9-15% de los pacientes, con alteraciones respiratorias hasta en un 30% de ellos, llegando a experimentar SDRA en algunos casos. Hay casos descritos de neumonía organizada, con una incidencia estimada de 0,01-0,03%. Esta puede comenzar a las 2 semanas (temprana) o 2-3 meses más tarde (tardía), con buena respuesta a los corticoides y a la interrupción del fármaco. A pesar de que suele resolverse, se han descrito casos mortales (143,145).

Trastuzumab

Utilizado principalmente en cáncer de mama HER2+, este anticuerpo monoclonal produce un 15% de reacciones infusionales, con disnea entre otros síntomas, y < 0,3% de reacciones severas (con angioedema o broncoespasmo). Se han descrito diversos cuadros clínicos, con una incidencia total estimada de 0,4-0,6%. Puede producir un fallo agudo respiratorio con infiltrados rápidamente progresivos tras una sola dosis o una iniciarse de for-

ma subaguda tras 6 semanas. También se ha asociado a alveolitis neutrofílica aguda y neumonía organizada tras finalizar el tratamiento. Y, aunque infrecuente (0,1%), también hay casos mortales, por lo que, ante el desarrollo de sintomatología sospechosa, ha de interrumpirse el tratamiento, con o sin adición de corticoterapia. Además, se recomienda ser precavidos en caso de enfermedad pulmonar previa o afectación pulmonar metastásica (83). Por otro lado, el ado trastuzumab emtasine (trastuzumab y DM1, un agente citotóxico antimicrotúbulos) se ha asociado a neumonitis aguda en un 1% de los pacientes. Ante el inicio de síntomas respiratorios o la aparición de opacidades radiográficas, ha de interrumpirse el tratamiento e iniciar corticoides. En algunas series se ha objetivado una incidencia mayor de neumonitis, de las que un 50% son severas (146).

INHIBIDORES DE *mTOR* (MECHANISTIC O MAMMALIAN TARGET OF RAPAMYCIN)

Utilizado en cáncer renal avanzado y tumores neuroendocrinos no secretores, la neumonitis es un conocido efecto adverso de este grupo de fármacos, cuya fisiopatología se desconoce. Se han propuesto diversas teorías basadas en el daño directo, la mediación inmune o una combinación de ambas. Los hallazgos de anatomía patológica de alveolitis con linfocitosis y el predominio de células T CD4 en la citometría de flujo del BAL parecen inclinar la balanza hacia la implicación de un mecanismo inmunológico de hipersensibilidad. Los cuadros clínicos asociados son neumonitis intersticial, con o sin fibrosis, neumonía organizada o neumonía intersticial linfocítica (147). Existen datos que relacionan el desarrollo de neumonitis con una mayor actividad antitumoral y mayor estabilidad de la enfermedad por criterios RECIST respecto a los que no la desarrollaron, lo cual podría emplearse como biomarcador en un futuro (147,148). El temsirolimus tiene una incidencia de neumonitis variable (2-36%), generalmente leves-moderadas, aunque hay casos mortales descritos. El inicio del cuadro clínico varía de los 6 meses al 1 año desde el inicio del tratamiento, aunque hasta en un 36% de los pacientes se hallan alteraciones radiográficas previas, con infiltrados alveolo-intersticiales bilaterales, opacidades en vidrio deslustrado o consolidaciones, de los cuales la mitad son asintomáticos. No está claro si hay que interrumpir o no el fármaco en pacientes asintomáticos, ya que, en algunos casos, se ha continuado sin empeoramiento de la neumonitis, y en otros se ha interrumpido y, al retomarlos, ha reincidido. En el caso de pacientes sintomáticos, con o sin alteraciones radiográficas, sí que ha de interrumpirse el fármaco e iniciar corticoides según la severidad (148). Por otro lado, el everolimus se ha asociado a hemorragia alveolar difusa en algún caso, pero es más común su relación con la neumonitis intersticial, sobre todo leve-moderada. De inicio en los 3 primeros meses,

tiene una incidencia del 8-14%. Tal y como sucede con el temsirolimus, pueden encontrarse hallazgos radiológicos antes del inicio de la clínica, principalmente consolidaciones focales en las bases pulmonares u opacidades en vidrio deslustrado (148). El tratamiento de la neumonitis está más protocolizado que en el caso del temsirolimus. Se aconseja interrumpir el tratamiento solo de forma permanente en caso de toxicidad grado 4, con inicio de corticoterapia en grados 3 y 4. Por otro lado, en grados ≤ 2 se interrumpe temporalmente, y puede reiniciarse a menor dosis en algunos casos. En grado 1 puede mantenerse el fármaco, salvo refractariedad a la terapia de soporte o empeoramiento (147).

CONCLUSIÓN

Tanto con los fármacos citotóxicos más clásicos como con las nuevas dianas moleculares que ofrecen cada vez mejores datos de supervivencia, también existe una preocupación creciente sobre el desarrollo de toxicidades limitantes, principalmente irreversibles, fatales o a largo plazo. Por ello, conocer el mecanismo molecular exacto de toxicidad, establecer criterios de monitorización, identificar factores de riesgo y ofrecer un tratamiento óptimo, así como los criterios de reintroducción segura de un fármaco, resultan imprescindibles para aunar un impacto en la supervivencia y calidad de vida de nuestros pacientes.

CORRESPONDENCIA:

Teresa Alonso Gordo
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Ramón y Cajal
Ctra. de Colmenar, km 9100
28034 Madrid
e-mail: talonso@oncologiahrc.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Lestuzzi C, Vaccher E, Talamini R, et al. Effort myocardial ischemia during chemotherapy with 5-fluorouracil: an underestimated risk. *Ann Oncol* 2014;25:1059.
2. Jensen SA, Sorensen JB. 5-fluorouracil-based therapy induces endovascular injury having potential significance to development of clinically overt cardiotoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;69(1):57-64.
3. Rezkalla S, Kloner RA, Ensley J, et al. Continuous ambulatory ECG monitoring during fluorouracil therapy: a prospective study. *J Clin Oncol* 1989;7(4):509-14.
4. Jensen SA, Sorensen JB. Risk factors and prevention of cardiotoxicity induced by 5-fluorouracil or capecitabine. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006;58(4):487-93.
5. Milano G, Etienne MC, Pierrefite V, et al. Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency and fluorouracil-related toxicity. *Br J Cancer* 1999;79:627.
6. Von Borstel R, O'Neil J, Bamat M. Vistonuridine: An orally administered, life-saving antidote for 5-fluorouracil (5FU) overdose. *J Clin Oncol* 2009;27:abstr 9616.

7. Jensen SA, Hasbak P, Mortensen J, et al. Fluorouracil induces myocardial ischemia with increases of plasma brain natriuretic peptide and lactic acid but without dysfunction of left ventricle. *J Clin Oncol* 2010;28(36):5280-6.
8. Kwakman JJ, Simkens LH, Mol L, et al. Incidence of capecitabine-related cardiotoxicity in different treatment schedules of metastatic colorectal cancer: A retrospective analysis of the CAIRO studies of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Eur J Cancer* 2017;76:93.
9. Spriano M, Clavio M, Carrara P, et al. Fludarabine in untreated and previously treated B-CLL patients: a report on efficacy and toxicity. *Haematologica* 1994;79(3):218-24.
10. Van Besien K, Devine S, Wickrema A, et al. Regimen-related toxicity after fludarabine-melphalan conditioning: a prospective study of 31 patients with hematologic malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2003;32(5):471-6.
11. Morandi P, Ruffini PA, Benvenuto GM, et al. Cardiac toxicity of high-dose chemotherapy. *Bone Marrow Transplant* 2005;35(4):323-34.
12. Kettunen R, Huikuri HV, Oikarinen A, et al. Methotrexate-linked ventricular arrhythmias. *Acta Derm Venereol* 1995;75(5):391-2.
13. Gasser AB, Tieche M, Brunner KW. Neurologic and cardiac toxicity following iv application of methotrexate. *Cancer Treat Rep* 1982;66(7):1561-2.
14. Stamatopoulos K, Kanellopoulou G, Vaiopoulos G, et al. Evidence for sinoatrial blockade associated with high dose cytarabine therapy. *Leuk Res* 1998;22(8):759-61.
15. Mandel EM, Lewinski U, Djaldetti M. Vincristine-induced myocardial infarction. *Cancer* 1975;36(6):1979-82.
16. Bergeron A, Raffy O, Vannetzel JM. Myocardial ischemia and infarction associated with vinorelbine. *J Clin Oncol* 1995;13(2):531-2.
17. Rowinsky EK, McGuire WP, Guarnieri T, et al. Cardiac disturbances during the administration of taxol. *J Clin Oncol* 1991;9(9):1704-12.
18. Gianni L, Dombrowsky P, Sledge G, et al. Cardiac function following combination therapy with paclitaxel and doxorubicin: an analysis of 657 women with advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2001;12(8):1067-73.
19. Pérez EA. Doxorubicin and paclitaxel in the treatment of advanced breast cancer: efficacy and cardiac considerations. *Cancer Invest* 2001;19(2):155-64.
20. Pérez EA. Paclitaxel and cardiotoxicity. *J Clin Oncol* 1998;16(11):3481-2.
21. Salvatorelli E, Menna P, Cascegnà S, et al. Paclitaxel and docetaxel stimulation of doxorubicinol formation in the human heart: implications for cardiotoxicity of doxorubicin-taxane chemotherapies. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;318(1):424-33.
22. Katayama M, Imai Y, Hashimoto H, et al. Fulminant fatal cardiotoxicity following cyclophosphamide therapy. *J Cardiol* 2009;54(2):330-4.
23. Gottdiener JS, Appelbaum FR, Ferrans VJ, et al. Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy. *Arch Intern Med* 1981;141(6):758-63.
24. Braverman AC, Antin JH, Plappert MT, et al. Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a prospective evaluation of new dosing regimens. *J Clin Oncol* 1991;9(7):1215-23.
25. Quezado ZM, Wilson WH, Cunnion RE, et al. High-dose ifosfamide is associated with severe, reversible cardiac dysfunction. *Ann Intern Med* 1993;118(1):31-6.
26. İçli F1, Karaoğuz H, Dinçol D, et al. Severe vascular toxicity associated with cisplatin-based chemotherapy. *Cancer* 1993;72(2):587-93.
27. El-Awady el-SE1, Moustafa YM, Abo-Elmatty DM, et al. Cisplatin-induced cardiotoxicity: Mechanisms and cardioprotective strategies. *Eur J Pharmacol* 2011;650(1):335-41.
28. Perry MC. Effects of chemotherapy on the heart. In: Kapoor AS (editor). *Cancer and the Heart*. New York: Springer Verlag; 1986. p. 223.
29. Dowd NP, Scully M, Adderley SR, et al. Inhibition of cyclooxygenase-2 aggravates doxorubicin-mediated cardiac injury in vivo. *J Clin Invest* 2001;108:585.
30. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med* 2012;18:1639.
31. Qin A, Thompson CL, Silverman P. Predictors of late-onset heart failure in breast cancer patients treated with doxorubicin. *J Cancer Surviv* 2015;9:252.
32. Ruiz-Pinto S, Pita G, Martín M, et al. Exome array analysis identifies ETV6 as a novel susceptibility gene for anthracycline-induced cardiotoxicity in cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2018;167(1):249-56.
33. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2017; 35:893.
34. Sepe DM, Ginsberg JP, Balis FM. Dexrazoxane as a cardioprotectant in children receiving anthracyclines. *Oncologist* 2010;15(11):1220-6.
35. Verweij J, Funke-Küpper AJ, Teule GJ, et al. A prospective study on the dose dependency of cardiotoxicity induced by mitomycin C. *Med Oncol Tumor Pharmacother* 1988;5:159.
36. White DA, Schwartzberg LS, Kris MG, et al. Acute chest pain syndrome during bleomycin infusions. *Cancer* 1987;59:1582.
37. Schwarzer S, Eber B, Greinix H, et al. Non-Q-wave myocardial infarction associated with bleomycin and etoposide chemotherapy. *Eur Heart J* 1991;12:748.
38. Fiúza M. Cardiotoxicity associated with trastuzumab treatment of HER2+ breast cancer. *Adv Ther* 2009;26(Suppl. 1):S9.
39. Bowles EJ, Wellman R, Feigelson HS, et al. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1293.
40. Guenancia C, Lefebvre A, Cardinale D, et al. Obesity As a Risk Factor for Anthracyclines and Trastuzumab Cardiotoxicity in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol* 2016;34:3157.
41. Joensuu H, Bono P, Kataja V, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *J Clin Oncol* 2009;27:5685.
42. Goldhar HA, Yan AT, Ko DT, et al. The Temporal Risk of Heart Failure Associated With Adjuvant Trastuzumab in Breast Cancer Patients: A Population Study. *J Natl Cancer Inst* 2016;108.
43. Guarneri V, Lenihan DJ, Valero V, et al. Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 2006;24:4107.
44. Schutz FA, Je Y, Azzi GR, et al. Bevacizumab increases the risk of arterial ischemia: a large study in cancer patients with a focus on different subgroup outcomes. *Ann Oncol* 2011;22:1404.
45. Ranpura V, Hapani S, Chuang J, et al. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol* 2010;49:287.
46. Choueiri TK, Mayer EL, Je Y, et al. Congestive heart failure risk in patients with breast cancer treated with bevacizumab. *J Clin Oncol* 2011;29:632.
47. D'Adamo DR, Anderson SE, Albritton K, et al. Phase II study of doxorubicin and bevacizumab for patients with metastatic soft-tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2005;23(28):7135-42.
48. Maitland ML, Bakris GL, Black HR, et al. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:596.
49. Lenihan DJ, Alencar AJ, Yang D, et al. Cardiac toxicity of alemtuzumab in patients with mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Blood* 2004;104:655.
50. Gronich N, Lavi I, Barnett-Griness O, et al. Tyrosine kinase-targeting drugs-associated heart failure. *Br J Cancer* 2017;116:1366.

51. Swain SM, Ewer MS, Cortés J, et al. Cardiac tolerability of pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel in patients with HER2-positive metastatic breast cancer in CLEOPATRA: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Oncologist* 2013;18:257.
52. Van Cutsem E, Khayat D, Verslype C, et al. Phase I dose-escalation study of intravenous aflibercept administered in combination with irinotecan, 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced solid tumours. *Eur J Cancer* 2013;49:17.
53. Tang PA, Cohen SJ, Kollmannsberger C, et al. Phase II clinical and pharmacokinetic study of aflibercept in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18:6023.
54. Arnold D, Fuchs CS, Tabernero J, et al. Meta-analysis of individual patient safety data from six randomized, placebo-controlled trials with the antiangiogenic VEGFR2-binding monoclonal antibody ramucirumab. *Ann Oncol* 2017;28:2932.
55. Kerkelä R, Grazette L, Yacobi R, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med* 2006;12:908.
56. Atallah E, Durand JB, Kantarjian H, Cortes J. Congestive heart failure is a rare event in patients receiving imatinib therapy. *Blood* 2007;110:1233.
57. Strevel EL, Ing DJ, Siu LL. Molecularly targeted oncology therapeutics and prolongation of the QT interval. *J Clin Oncol* 2007;25:3362.
58. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007;370:2011.
59. Khakoo AY, Kassiotis CM, Tannir N, et al. Heart failure associated with sunitinib malate: a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor. *Cancer* 2008;112:2500.
60. Richards CJ, Je Y, Schutz FA, et al. Incidence and risk of congestive heart failure in patients with renal and nonrenal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Clin Oncol* 2011;29:3450.
61. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378.
62. Schmidinger M, Zielinski CC, Vogl UM, et al. Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:5204.
63. Haas NB, Manola J, Ky B, et al. Cardiac safety analysis for a phase III trial of sunitinib or sorafenib or placebo in patients with resected renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2012;30(Suppl. 15):abstr 4500.
64. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733.
65. Perez EA, Koehler M, Byrne J, et al. Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials. *Mayo Clin Proc* 2008;83:679.
66. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1124.
67. US FDA drug approval summary for vandetanib in medullary thyroid cancer [accessed on April 25, 2011]. Available at http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022405s000lbl.pdf
68. Zang J, Wu S, Tang L, et al. Incidence and risk of QTc interval prolongation among cancer patients treated with vandetanib: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012;7:e30353.
69. FDA-approved manufacturer's package insert for vandetanib [Accessed on January 25, 2013]. Available at: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=4dc7f0af-77fb-4ecc-46b9-dd1c2dcb4525>
70. Ou SH, Tong WP, Azada M, et al. Heart rate decrease during crizotinib treatment and potential correlation to clinical response. *Cancer* 2013;119:1969.
71. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/2057551bl.pdf?et_cid=33681002&et_rid=585254827&linkid=http%3a%2f%2fwww.accessdata.fda.gov%2fdrugsatfda_docs%2flabel%2f2014%2f2057551bl.pdf [Accessed on April 29, 2014].
72. Ou SH, Azada M, Dy J, Stiber JA. Asymptomatic profound sinus bradycardia (heart rate ≤ 45) in non-small cell lung cancer patients treated with crizotinib. *J Thorac Oncol* 2011;6:2135.
73. Anker CJ, Grossmann KF, Atkins MB, et al. Avoiding Severe Toxicity From Combined BRAF Inhibitor and Radiation Treatment: Consensus Guidelines from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:632.
74. FDA-approved manufacturer's labeling information [Accessed on October 04, 2012]. Available at: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=824f19c9-0546-4a8a-8d8f-c4055c-04f7c7#section-6.5or>
75. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206947s0001bl.pdf?et_cid=35470087&et_rid=907466112&linkid=http%3a%2f%2fwww.accessdata.fda.gov%2fdrugsatfda_docs%2flabel%2f2015%2f206947s0001bl.pdf [Accessed on February 20, 2015]
76. Qi WX, Min DL, Shen Z, et al. Risk of venous thromboembolic events associated with VEGFR-TKIs: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2013;132:2967.
77. Ghatalia P, Morgan CJ, Je Y, et al. Congestive heart failure with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;94:228.
78. Schutz FA, Je Y, Richards CJ, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials for the incidence and risk of treatment-related mortality in patients with cancer treated with vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2012;30:871.
79. Jayson GC, Kerbel R, Ellis LM, et al. Antiangiogenic therapy in oncology: current status and future directions. *Lancet* 2016;388:518.
80. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, et al. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2017;35:2490.
81. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/2087721bl.pdf?et_cid=39193335&et_rid=907466112&linkid=https%3a%2f%2fwww.accessdata.fda.gov%2fdrugsatfda_docs%2flabel%2f2017%2f2087721bl.pdf [Accessed on June 01, 2017].
82. Leger P, Limper AH, Maldonado F. Pulmonary Toxicities from Conventional Chemotherapy. *Clin Chest Med* 2017;38:209.
83. Dana Oprea A. Chemotherapy Agents with Known Pulmonary Side Effects and Their Anesthetic and Critical Care Implications. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2017;31(6):2227-35.
84. Dhokarh R, Li G, Schmickl CN, et al. Drug-associated acute lung injury: a population-based cohort study. *Chest* 2012;142:845.
85. Sleijfer S. Bleomycin-induced pneumonitis. *Chest* 2001;120(2):617-24.
86. Meadors M, Floyd J. Pulmonary Toxicity of Chemotherapy. *Seminars in Oncology* 2016;33:98-105.
87. Lauritsen J, Kier MG, Bandak M, et al. Pulmonary Function in Patients with Germ Cell Cancer Treated With Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin. *J Clin Oncol* 2016;34:1492.
88. McKeage MJ, Evans BD, Atkinson C, et al. Carbon monoxide diffusing capacity is a poor predictor of clinically significant bleomycin lung. *New Zealand Clinical Oncology Group. J Clin Oncol* 1990;8:779.
89. Falay O, Öztürk E, Bölükbaşı Y, et al. Use of fluorodeoxyglucose positron emission tomography for diagnosis of bleomycin-induced pneumonitis in Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2017;58:1114.
90. Okuno SH, Frytak S. Mitomycin lung toxicity. Acute and chronic phases. *Am J Clin Oncol* 1997;20:282.
91. Chang AY, Kuebler JP, Pandya KJ, et al. Pulmonary toxicity induced by mitomycin C is highly responsive to glucocorticoids. *Cancer* 1986;57:2285.
92. Yoh K, Kenmotsu H, Yamaguchi Y, et al. Severe interstitial lung disease associated with amrubicin treatment. *J Thorac Oncol* 2010;5(9):1435-8.

93. Tomlinson J, Tighe M, Johnson S, et al. Interstitial pneumonitis following mitozantrone, chlorambucil and prednisolone (MCP) chemotherapy. *Clin Oncol (RColl Radiol)* 1999;11:184-6.
94. Limper Andrew H. Chemotherapy-induced lung disease. *Clin Chest Med* 2004;25:53-64.
95. Ohmachi K, Ogiya D, Morita F, et al. Secondary pulmonary alveolar proteinosis in a patient with chronic myeloid leukemia in the accelerated phase. *Tokai J Exp Clin Med* 2008;33:146.
96. Baker WJ, Fistel SJ, Jones RV, et al. Interstitial pneumonitis associated with ifosfamide therapy. *Cancer* 1990;65:2217.
97. Akasheh MS, Freytes CO, Vesole DH. Melphalan-associated pulmonary toxicity following high-dose therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:1107.
98. Mahmood T, Mudar R. Pulmonary toxicity secondary to procarbazine. *Am J Clin Oncol* 2002;25:187.
99. Brandwein JM, Yang L, Schimmer AD, et al. A phase II study of temozolomide therapy for poor-risk patients aged ≥ 60 years with acute myeloid leukemia: low levels of MGMT predict for response. *Leukemia* 2007;21:821.
100. Aapro MS, Martin C, Hatty S. Gemcitabine—a safety review. *Anticancer Drugs* 1998;9:191.
101. Vahid B, Marik PE. Pulmonary complications of novel antineoplastic agents for solid tumors. *Chest* 2008;133:528.
102. Belknap SM, Kuzel TM, Yarnold PR, et al. Clinical features and correlates of gemcitabine-associated lung injury: findings from the RADAR project. *Cancer* 2006;106:2051.
103. Tamura M, Saraya T, Fujiwara M, et al. High-resolution computed tomography findings for patients with drug-induced pulmonary toxicity, with special reference to hypersensitivity pneumonitis-like patterns in gemcitabine-induced cases. *Oncologist* 2013;18:454.
104. Jakubovic BD, Donovan A, Webster PM, et al. Methotrexate-induced pulmonary toxicity. *Can Respir J* 2013;20(3):153-5.
105. Yamada M, Kudoh S, Fukuda H, et al. Dose-escalation study of weekly irinotecan and daily carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 2002;87:258.
106. Pitot HC, Wender DB, O'Connell MJ, et al. Phase II trial of irinotecan in patients with metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1997;15:2910.
107. Rocha-Lima CM, Herndon JE 2nd, Lee ME, et al. Phase II trial of irinotecan/gemcitabine as second-line therapy for relapsed and refractory small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 39902. *Ann Oncol* 2007;18:331.
108. Madarnas Y, Webster P, Shorter AM, et al. Irinotecan-associated pulmonary toxicity. *Anticancer Drugs* 2000;11:709.
109. Edgerton CC, Gilman M, Roth BJ. Topotecan-induced bronchiolitis. *South Med J* 2004;97:699.
110. Hochstrasser A, Benz G, Joerger M, et al. Interstitial Pneumonitis after Treatment with Pemetrexed: A Rare Event? *Chemotherapy* 2012;58(1):84-8. DOI: 10.1159/000336131
111. Schallier D, Neyns B, De Mey J, et al. Raltitrexed-related pulmonary toxicity. *Acta Oncol* 2000;39:537.
112. Gurjal A, An T, Valdivieso M, et al. Etoposide-induced pulmonary toxicity. *Lung Cancer* 1999;26:109.
113. Miyakoshi S, Kami M, Yuji K, et al. Severe pulmonary complications in Japanese patients after bortezomib treatment for refractory multiple myeloma. *Blood* 2006;107:3492.
114. Siegel DS, Martin T, Wang M, et al. A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2012;120:2817.
115. Bielopolski D, Evron E, Moreh-Rahav O, et al. Paclitaxel-induced pneumonitis in patients with breast cancer: case series and review of the literature. *J Chemother* 2017;29:113.
116. Pontes LB, Armentano DPD, Soares A, et al. Fatal pneumonitis induced by oxaliplatin: description of three cases. *Case Reports in Oncology* 2012;5(1):104-9. DOI: 10.1159/000337030.
117. Dimopoulou I, Bamias A, Lyberopoulos P, et al. Pulmonary toxicity from novel antineoplastic agents. *Ann Oncol* 2006;17:372.
118. Chen C, Reece DE, Siegel D, et al. Expanded safety experience with lenalidomide plus dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 2009;146:164.
119. Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:213.
120. Yoshioka H, Komuta K, Imamura F, et al. Efficacy and safety of erlotinib in elderly patients in the phase IV POLARSTAR surveillance study of Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2014;86:201.
121. Jänne PA, Yang JC, Kim DW, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372:1689.
122. Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:213.
123. Capri G, Chang J, Chen SC, et al. An open-label expanded access study of lapatinib and capecitabine in patients with HER2-overexpressing locally advanced or metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2010;21:474.
124. Breccia M, D'Elia GM, D'Andrea M, et al. Pleural-pericardic effusion as uncommon complication in CML patients treated with Imatinib. *Eur J Haematol* 2005;74:89.
125. Grimison P, Goldstein D, Schneeweiss J, et al. Corticosteroid-responsive interstitial pneumonitis related to imatinib mesylate with successful rechallenge, and potential causative mechanisms. *Intern Med J* 2005;35:136.
126. Bergeron A, Réa D, Levy V, et al. Lung abnormalities after dasatinib treatment for chronic myeloid leukemia: a case series. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:814.
127. Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet Oncol* 2011;12:841.
128. Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, et al. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood* 2012;119:3403.
129. Quilot FM, Georges M, Favrolt N, et al. Pulmonary hypertension associated with ponatinib therapy. *Eur Respir J* 2016;47:676.
130. Shaw AT, Kim DW, Mehra R, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;370:1189.
131. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018.
132. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, et al. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2017;35:2490.
133. Giraud V, Longbert C, Houille-Crepin S, et al. Relapsing pneumonitis due to two distinct inhibitors of the MAPK/ERK pathway: report of a case. *BMC Cancer* 2015;15:732.
134. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, et al. PI3K α inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med* 2014;370(11):1008-18.
135. Flinn IW, Kahl BS, Leonard JP, et al. Idelalisib, a selective inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase- α , as therapy for previously treated indolent non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2014;123(22):3406-13.
136. Cheson B, O'Brien S, Ewer MS, et al. Optimal Management of Adverse Events from Copanlisib in the Treatment of Patients with Non-Hodgkin Lymphomas. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2019;19(3):135-41.
137. Flinn I, O'Brien S, Kahl B, et al. Duvelisib, a novel oral dual inhibitor of PI3K- δ,γ , is clinically active in advanced hematologic malignancies. *Blood* 2018;131(8):877-887.

138. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2184-91.
139. Zangari M, Fink LM, Elice F, et al. Thrombotic events in patients with cancer receiving antiangiogenesis agents. *J Clin Oncol* 2009;27:4865.
140. Horiuchi-Yamamoto Y, Gemma A, Taniguchi H, et al. Drug-induced lung injury associated with sorafenib: analysis of all-patient post-marketing surveillance in Japan. *Int J Clin Oncol* 2013;18:743.
141. Verschoor AJ, Gelderblom H. Pneumothorax as adverse event in patients with lung metastases of soft tissue sarcoma treated with pazopanib: a single reference centre case series. *Clin Sarcoma Res* 2014;4:14.
142. Zhang X, Chen J, Xu N, et al. Interstitial pneumonitis after using Cetuximab in cancer patients. *Int J Clin Exp Med* 2016;9(2):3790-4.
143. Rezkallah KNM, Ahmed A, Patel S, et al. A case of panitumumab containing chemotherapy causing interstitial lung disease: early recognition and treatment resulting in a good outcome. *BMJ Case Rep* 2019;12(2):pii:bcr-2018-227785.
144. Kreitman RJ, Dearden C, Zinzani PL, et al. Moxetumomab pasudotox in relapsed/refractory hairy cell leukemia. *Leukemia* 2018;32(8):1768-77.
145. Lioté H, Lioté F, Séroussi B, et al. Rituximab-induced lung disease: a systematic literature review. *Eur Respir J* 2010;35:681-7.
146. Egloff H, Kidwell KM, Schott A. Ado-Trastuzumab Emtansine-Induced Pulmonary Toxicity: A Single-Institution Retrospective Review. *Case Rep Oncol* 2018;11(2):527-33.
147. White DA, Camus P, Endo M. Noninfectious Pneumonitis after everolimus Therapy for Advanced Renal Cell Carcinoma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(3):396-403.
148. Dabydeen DA, Jagannathan JP, Ramaiya N, et al. Pneumonitis associated with mTOR inhibitors therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: Incidence, radiographic findings and correlation with clinical outcome. *Eur J Cancer* 2012;48(10):1519-24.

Efectos secundarios de la quimioterapia. Papel de enfermería oncológica

C. VILA BORRAJO

Consulta de Enfermería. Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

Una enfermería experta en el manejo de pacientes con cáncer es clave para prevenir y controlar efectos no deseados de los tratamientos, contribuir a una atención personalizada, reforzar el itinerario asistencial y optimizar el uso adecuado de los recursos sanitarios de los que disponemos.

PALABRAS CLAVE: Enfermería experta. Efectos secundarios. Prevención. Control.

ABSTRACT

Skilled nursing in the management of cancer patients is key to prevent and control adverse event control of treatments, contribute to personalized care, reinforce the care itinerary and optimize the proper use of health resources that have.

KEY WORDS: *Skilled nursing. Adverse events. Prevention. Control.*

INTRODUCCIÓN

Vivimos un momento en el que la atención oncológica viene experimentando cambios formidables en cuanto a terapias para controlar la enfermedad, medidas de apoyo para paliar sus efectos secundarios y novedosas formas de gestión en los servicios de oncología médica (OM). Así, los distintos estamentos que conforman el equipo de cuidados también ha de adaptarse a nuevas fórmulas. Enfermería es uno de ellos.

El progreso en el entendimiento de la enfermedad, la irrupción de nuevos conocimientos en biología molecular y su aplicación en oncología, el arsenal de nuevos fármacos que se han añadido a la quimioterapia clásica intravenosa, las nuevas tecnologías y las novedades a nivel organizativo constituyen algunas de las claves de este cambio.

Los cuidados en cáncer, en base a esta complejidad actual, van a exigir la colaboración de múltiples disciplinas de un variado número de profesionales.

Los cuidados, además, se desarrollan en diferentes niveles de atención a los pacientes, desde la atención primaria y los servicios de oncología hasta los cuidados paliativos.

Enfermería, atendiendo a todo esto, ha venido desarrollando y potenciando nuevos roles que puedan modificar y mejorar la calidad de vida de los pacientes que cumplen tratamientos en cáncer. Su papel contribuyendo a la prevención, al manejo y al control de los efectos adversos de los tratamientos es fundamental.

Por el enorme peso social y sanitario que comporta un diagnóstico de cáncer y la complejidad de su tratamiento, he reivindicado en mis artículos y conferencias la necesidad de que la Administración reconozca que los cuidados enfermeros en los servicios de oncología requieren un tipo de enfermería especializada.

En pleno siglo XXI este asunto continúa pendiente; sin embargo, en los servicios de oncología médica (OM) existen excelentes profesionales de enfermería, expertos en cuidados, que contribuyen cada día a que los efectos adversos de las terapias no influyan negativamente en la calidad de vida de los pacientes.

Fortalezas que podríamos destacar de enfermería experta en cuidados de cáncer son:

- La capacidad de realizar un manejo clínico integral de todo el proceso, dada ya la larga experiencia en atender pacientes con cáncer.

- El manejo psicosocial de pacientes y familiares.
- Las habilidades comunicativas suficientes para actuar como *coach*, si es preciso.
- La capacidad de realizar la valoración clínica del paciente a nivel enfermero.
- Realizar educación sanitaria sobre la patología, efectos adversos y hábitos saludables.
- La habilidad para activar los recursos sanitarios necesarios durante la fase de tratamiento, sobre todo si la toxicidad se revela importante y afecta a la cotidianidad del paciente y familia, que mejoren la adherencia a los tratamientos.
- La incorporación, en alza, a los equipos de investigación en cáncer y ensayos clínicos.

LA TOXICIDAD DE LA QUIMIOTERAPIA

Oncólogos y enfermería llevamos mucho tiempo afrontando este problema e intentando minimizarlo.

Sabemos de la falta de adherencia terapéutica. Algunos datos apuntan a que la mitad de los pacientes que sigue un tratamiento oncológico largo no lo cumple correctamente o lo abandona antes de tiempo, lo que compromete severamente su eficacia, y el motivo principal de este problema es la toxicidad de los fármacos (1,2).

Tendría que decir, en base a mi larga experiencia en un servicio de OM, que, si bien hemos mejorado muchos aspectos de la toxicidad, a medida que surgen nuevas terapias en cáncer, paralelamente, comprobamos la aparición de nuevas toxicidades o que persisten las que ya creíamos controladas, pero con nuevos matices.

Un buen ejemplo lo constituyen los fármacos empleados para controlar la emesis.

Náuseas y vómitos son uno de los efectos tóxicos más indeseables de los tratamientos desde que existe la quimioterapia en cáncer. Ha habido claros avances en este campo, y disponemos de un variado arsenal de antieméticos, pero el problema aún no está resuelto (3).

Otro buen ejemplo es la alopecia. Las alteraciones del aspecto físico, muy variadas, pero fundamentalmente la caída de cabello, continúa siendo un tema pendiente que preocupa, y mucho, a los pacientes (4).

Algunos nuevos fármacos, como anticuerpos monoclonales dirigidos al factor de crecimiento epidérmico (EGFR), pueden inducir severas alteraciones en el aspecto físico de los pacientes en forma de una foliculitis muy característica, la cual, si no se previene y controla, altera mucho su calidad de vida (5).

La inmunoterapia y numerosos nuevos fármacos dirigidos también pueden ocasionar severos problemas de toxicidad (6-8).

Existen guías que ayudan a categorizar según su intensidad los efectos adversos de los tratamientos y que se utilizan de forma ya muy sistematizada (9). Sin embargo, es obligatorio permanecer siempre alerta, ya que nuestra

actividad cotidiana nos enfrenta continuamente a nuevos retos y a algunos matices nuevos de estos efectos secundarios, además de convivir con algunos no superados realmente, como hemos desglosado, y algunos otros, como describimos a continuación.

Desafortunadamente, las terapias de cáncer por vía intravenosa continúan incluyendo fármacos cuya potencial toxicidad, si ocurre una extravasación, es grave (Fig. 1).

Programar y realizar el cuidado de dispositivos (catéteres venosos centrales) constituye, desde siempre, un campo enorme de cuidados para enfermería (Fig. 2).

Cuando están indicados, los catéteres garantizan, por un lado, la seguridad en la administración de la quimioterapia vesicante y, por otro, la calidad de vida del paciente, ya que, al tratarse de dispositivos de implantación subcutánea, no se ven y preservan la integridad de la imagen del paciente (10-12).



Fig. 1. Extravasación de quimioterapia vesicante.



Fig. 2. Catéter venoso central tunelizado con portal subcutáneo.

Las reacciones durante la perfusión de fármaco constituyen otro grave efecto secundario. El personal de enfermería que atiende pacientes en un hospital de día convive casi de forma cotidiana con este problema.

Hay que recordar aquí, una vez más, la importancia de que el personal de enfermería deba ser experto para que su capacidad de reacción rápida y eficaz le evite al paciente una gravísima toxicidad (13).

ENFERMERÍA Y TOXICIDAD

Me gustaría analizar la toxicidad desde diferentes enfoques, pues es un problema que presenta múltiples retos para el personal de enfermería destinado en servicios de OM.

La quimioterapia no solo puede resultar tóxica para el paciente.

PRIMER RETO

Dada la falta de especificidad de la quimioterapia, sin duda uno de los problemas que continúa presentando es la no buscada toxicidad sobre todos los órganos del cuerpo del paciente, en mayor o menor medida. La comunidad científica ha denominado a estos efectos no deseados como toxicidad de la quimioterapia y los ha categorizado en grados según su intensidad, como ya hemos descrito.

A pesar de los avances en el control de esta toxicidad y del tiempo transcurrido, desafortunadamente no siempre se valora adecuadamente este problema y/o se minimiza.

Esta toxicidad dependerá, como sabemos, del tipo de fármaco y de la combinación de varios (esto siempre complica el abordaje de la toxicidad), pero también, no lo olvidemos, de las características de cada paciente.

Hace tiempo que individualizar para seleccionar los tratamientos de quimioterapia se ha revelado una cuestión fundamental, pero, en esa misma línea, la toxicidad que van a inducir y su grado de intensidad, pues sabemos que es única, diferente en cada paciente.

Enfermería, por su proximidad al paciente y a la familia y por la continuidad de los cuidados que presta a lo largo de estos tratamientos, constituye un pilar clave en su prevención y manejo de los efectos adversos de los tratamientos.

Los profesionales de enfermería, al trabajar con seres humanos (cada uno de ellos único), debe estar preparada y adiestrada, además, para comunicar de forma eficaz lo que desea transmitir.

La correcta comunicación requiere actitudes, seguridad para la comunicación no verbal, empatía, serenidad, buen humor y calidez emocional; capacidad de desarrollar habilidades de comunicación, como la escucha activa, el uso de repeticiones afirmativas, sinónimos, clarificaciones, baja reactividad y silencios.

Estas son algunas características que permitirán una óptima relación con el paciente y los allegados, muy valoradas a la hora de establecer una relación de confianza para que resulten eficaces las intervenciones enfermeras.

Consultas de enfermería en OM

Hace años que vienen potenciándose las consultas de enfermería en un esfuerzo por dar una mayor y mejor cobertura a distintas necesidades largamente reivindicadas por pacientes y familiares. Estas consultas constituyen un recurso relativamente novedoso en los servicios de OM y existen variedad de modelos, adaptados a las necesidades de cada servicio de OM. Donde existen, desempeñan un papel relevante en el control de los efectos adversos de las terapias y resuelven variedad de tareas en aras de agilizar los servicios en los que se encuentran enclavadas (14).

Realizando Educación Sanitaria (ES) desde la consulta de enfermería atendiendo a los aspectos de toxicidad que estamos desarrollando en este capítulo, podemos conseguir, por un lado, reforzar la información que ha proporcionado el oncólogo y, por otro, establecer un protocolo enfermero de seguimiento del paciente (Figs. 3 y 4).

Los servicios de OM de los hospitales, en general, sufren una gran presión asistencial y la posibilidad de ofrecer un espacio de apoyo, intimidad, individualidad y refuerzo de la información a los pacientes y sus familias.

El esfuerzo de tratar de forma individualizada a cada paciente merece siempre la pena, puesto que el perfil de cada uno y sus circunstancias son enormemente diversos.

Identificar necesidades y poder trazar la manera de hacer un seguimiento posterior es un objetivo prioritario de la consulta.



Fig. 3. Modelo de consulta de enfermería.

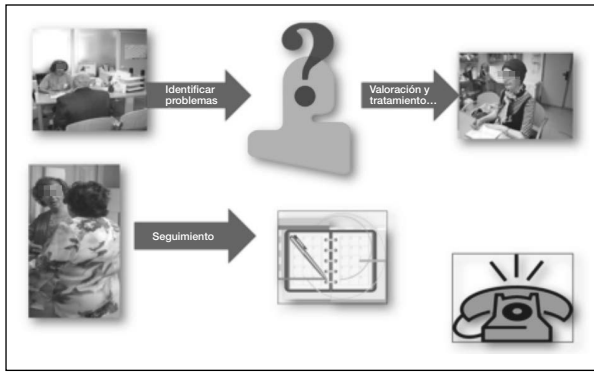


Fig. 4. Identificar efectos adversos, realizar ES y facilitar el seguimiento.

Iniciativas enfermeras en control de efectos adversos

Enfermería viene implicándose desde siempre en el control de las diversas toxicidades que induce la quimioterapia. Esto queda patente desde que OM se consolidó como especialidad ya por los años ochenta del pasado siglo y se crearon un gran número de hospitales de día para administrar quimioterapia por toda la geografía española.

Se constituyó la Sociedad de Enfermería Oncológica (SEEO) y su órgano de divulgación, Enfermería Oncológica, de forma paralela.

Ha pasado el tiempo y también los cuidados enfermeros en cáncer han ido optimizándose. Enfermería ha conseguido cristalizar un cuerpo específico de conocimientos en el manejo de la toxicidad de los tratamientos y la implicación a la que debe llegar enfermería.

Pasamos a exponer ejemplos de cómo, en base a ese cuerpo de conocimientos, enfermería continúa implicándose en la prevención, seguimiento y control de toxicidades.

1. *Consenso Nacional de Enfermería sobre el manejo de Capecitabina*. Ejemplo de quimioterapia oral muy utilizado en diversos tipos de cáncer. Consenso cerrado en 2012. Se logró a través de un grupo de trabajo mixto que reunió a oncólogos y enfermería experta en oncología (15).
2. *Proyecto SHARE*. Marzo de 2014. Sesiones interhospitalarias de análisis del rol de enfermería (16). Se abordaron diferentes temas en los que la enfermería está claramente implicada:
 - Optimizar tratamientos oncológicos y el papel de enfermería en el cumplimiento y administración de fármacos.
 - Impacto de enfermería en el cumplimiento terapéutico.
 - Impacto de enfermería en la administración segura de fármacos.
 - Las vías de administración segura de fármacos.
 - Hospital de día: optimización de recursos.
 - Calidad de vida de los pacientes.

3. *Programa ÉNFASIS en cáncer de mama avanzado (2013)*. Programa/curso, con material escrito y posibilidad de acceso digital, que aglutinó la visión de oncólogos, psicólogos y enfermería. Se analizaron los principales problemas de toxicidad y las posibilidades de mejorar la atención a pacientes diagnosticadas de cáncer de mama avanzado. El curso sigue actualizándose anualmente.

El módulo destinado a efectos adversos revisa las toxicidades más habituales e incluye los siguientes temas: 1) Mucositis. 2) Rash/Prurito. 3) Tos/Neumonitis. 4) Fatiga/Astenia. 5) Pérdida de peso/apetito. 6) Hiperglucemia. 7) Diarrea. 8) Estreñimiento. 9) Trombocitopenia/Anemia. 10) Náuseas/Vómitos. 11) Sequedad de piel. 12) Dolor. 13) Neuropatía. 14) Alteraciones ungueales. 15) Edema. 16) Boca seca.

La metodología incluye la etiopatogenia de cada una de ellas y aporta consejos de enfermería para prevenir, minimizar y controlar cada una de ellas (17).

4. *La SEEO*. Desde su creación en los años ochenta del pasado siglo viene haciendo esfuerzos en definir las competencias de las enfermeras que atienden pacientes en servicios de oncología (18). El objetivo de los distintos esfuerzos e iniciativas en este sentido es conseguir un nivel de especialización para enfermería en oncología, algo que aún no es una realidad.

Pero las iniciativas enfermeras en oncología continúan a través de sus congresos, simposios, reuniones de trabajo, la publicación del órgano de difusión de la sociedad (Enfermería Oncológica) y de iniciativas como las que venimos describiendo en este artículo.

5. En junio de 2016 se logra y se publica el “Consenso para la atención de pacientes con cáncer de mama avanzado en una consulta de enfermería oncológica”.

También aquí un grupo de trabajo de enfermería experta en oncología y oncólogos proponen, a través de un profundo análisis, iniciativas para mejorar la atención de pacientes desde una consulta de enfermería específica para atender pacientes con cáncer de mama. En el documento se define la figura de enfermería, su justificación, competencias, tareas y funciones que puede desarrollar en consulta (19).

SEGUNDO RETO

Otro aspecto fundamental en el manejo de la toxicidad lo constituye la coordinación adecuada entre los distintos miembros del equipo multidisciplinar que va a ocuparse del tratamiento del paciente (Figs. 5 y 6).

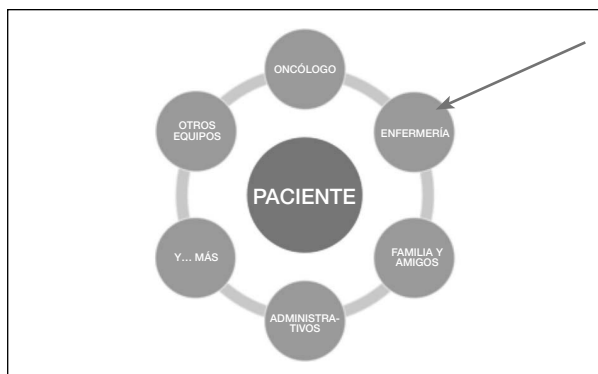


Fig. 5. Coordinar información y cuidados.



Fig. 6. Comunicación entre los distintos departamentos dentro de cada unidad oncológica.

Nada peor que el grado de confusión que puede ocasionar al paciente y a su entorno un exceso de información no siempre unívoca y sincronizada por parte del equipo que le ofrece cuidados. Y esto, desafortunadamente, ocurre (20).

Existen distintas fórmulas para lograr una buena coordinación en el equipo. En mi experiencia, la realización de sesiones clínicas conjuntas puede contribuir en gran medida a lograrlo.

TERCER RETO

Hace años que los pacientes exigen algo más dentro del marco de cuidados que se les ofertaba de forma clásica para sus tratamientos (21-23).

Uno de los apartados más reivindicado es la necesidad de poder ser atendidos en tiempo adecuado en lo concerniente a los efectos secundarios con los que ha de lidiar a lo largo de su tratamiento. No solo hablamos de una línea de tratamiento, sino de varias líneas que pueden ocupar años de su vida.

Se han agrupado en asociaciones y ligas a través de las cuales piden que sus tratamientos se optimicen. Por un lado, que se les ofrezcan los mejores para su patología, con los menores efectos tóxicos y de manera equitativa en cualquier zona del territorio nacional (Fig. 7).



Fig. 7. Asociaciones de pacientes y grupos cooperativos.

Resaltamos los siguientes ítems:

- Tratamiento adecuado.
- Tratamiento equitativo.
- Tratamiento individualizado.
- Tratamiento poco tóxico.
- Humanización de los servicios.
- Intimidad durante la información.
- Información suficiente y en lenguaje comprensible.
- Apoyo del equipo sanitario.

La universalización de las nuevas tecnologías y la facilidad para obtener información a través de ellas, no siempre ajustada ni rigurosa, ha venido a complicar todavía más el panorama.

Me parece muy importante subrayar en este punto que los cuidados enfermeros en oncología han conseguido un alto nivel de profesionalización al haber desarrollado un cuerpo de conocimientos amplio y específico a lo largo del tiempo. Esto permite ofrecer cuidados de alta calidad para los pacientes.

En un momento como el actual, en el que en el ámbito del cáncer existe una gran cantidad de actores que se brindan a ayudar al paciente y que, en mi opinión, a veces lo que les ocasionan es gran confusión, me parece importantísimo desde estas páginas reivindicar estos cuidados profesionales de enfermería de alta calidad y demostrada solvencia.

CUARTO RETO

La toxicidad de la quimioterapia no solo afecta a los pacientes. El personal de enfermería que manipula estos fármacos también podría resultar afectado si no establece algunas precauciones (Figs. 8 y 9).



Fig. 8. Campanas biológicas de flujo laminar vertical. Alta protección para evitar riesgos durante la preparación de quimioterapia.



Fig. 9. Evitar derrames y/o aerosoles de fármaco durante la administración.

Por tanto, la administración segura y la protección del personal de enfermería que manipula y administra los fármacos disponibles para tratar el cáncer también constituye un tópico que no debe ser ignorado (24).

La normativa exige que estos medicamentos sean preparados en unidades centralizadas equipadas con

campanas biológicas de flujo laminar vertical y bajo la supervisión de los servicios de farmacia. Los riesgos para el resto de personal que interviene en el proceso se han minimizado extraordinariamente.

A esto hay que añadir que algunos centros ya disponen de robots cuya utilización pretende conseguir la máxima seguridad para los pacientes y el personal de farmacia y facilitar un registro preciso del proceso.

El personal de enfermería que va a administrar estos medicamentos debería estar siempre adiestrado y capacitado para este cometido y también acreditar experiencia suficiente en el manejo de estos medicamentos. Hablamos, una vez más, de personal experto.

Debe conocer los potenciales riesgos si no se protege adecuadamente, así como las medidas de actuación en caso de derrames, roturas o cualquier otro incidente que pueda producirse durante la administración.

CONCLUSIONES

Los tratamientos de cáncer más clásicos, como la quimioterapia, continúan presentando retos en cuanto al control de la toxicidad que no han sido del todo superados.

A pesar de los avances y de la aparición de nuevas terapias, estas se han revelado también tóxicas, de modo que los problemas, en este sentido, continúan.

Los actuales servicios de OM cuentan con personal de enfermería experta en cuidados en cáncer que contribuyen cada día a prevenir, controlar y realizar seguimiento de los numerosos efectos adversos de los tratamientos de la quimioterapia.

Las fórmulas para mejorar el control de estos efectos no deseados son diversas dependiendo de las posibilidades y características de cada hospital, pero una de ellas, la consulta de enfermería en OM, ha demostrado ya su eficacia en este cometido.

CORRESPONDENCIA:

Concepción Vila Borrajo
 Consulta de Enfermería
 Servicio de Oncología Médica
 Hospital Clínico San Carlos
 C/ Prof. Martín Lagos, s/n
 28040 Madrid
 e-mail: conchav@msn.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Patridge AH, Avorn J, Wang PS, et al. Adherence to therapy with Oral Antineopl Agents. *J Natl Cancer Ins* 2002;94(9):652-61.
2. Kok DE, Winkels RM, van Herpen CM, et al. Toxicity-induced modification of treatment: what is in a name? *Eur J Cancer* 2018;104:145-50.

3. Patel P, Paw Cho Sing E, Dupuis LL. Safety of clinical practice guideline-recommended antiemetic agents for the prevention of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric patients: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*; 2019.
4. Martín M, de la Torre-Montero JC, López-tarruella S, et al. Persistent major alopecia following adjuvant docetaxel for breast cancer: incidence, characteristics, and prevention with scalp cooling. *Breast Cancer Res Treat*; 2018.
5. Herrera-Acosta E, Martín-Ezquerro G, Iglesias M, et al. Erupción acneiforme secundaria a cetuximab. *Actas Dermosifiliogr* 2005;96:252-4.
6. Lacouture M, Sibaud V. Toxic Side Effects of Targeted Therapies and Immunotherapies Affecting the Skin, Oral Mucosa, Hair, and Nails. *Am J Clin Dermatol* 2018;19(Suppl. 1):31-9. DOI: 10.1007/s40257-018-0384-3
7. Chu CY, Choi J, Eaby-Sandy B, et al. Osimertinib: A Novel Dermatologic Adverse Event Profile in Patients with Lung Cancer. *Oncologist* 2018;23(8):891-9. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0582
8. Arriola E, Reguart N, Artal A, et al. Management of the adverse events of afatinib: a consensus of the recommendations of the Spanish expert panel. *Future Oncol* 2015;11(2):267-77. DOI: 10.2217/fon.14.214
9. US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Published: May 2018, 2009 (v4.03; June 14, 2010). National Institutes of Health. National Cancer Institute; 2010. Available at: https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf
10. De la Torre-Montero JC, Montealegre-Sanz M, Faraldo-Cabana A, et al. Venous International Assessment, VIA scale, validated classification procedure for the peripheral venous system. *J Vasc Access* 2014;15(1):45-50. DOI: 10.5301/jva.5000173
11. Sousa B, Furlanetto J, Hutka M, et al; ESMO Guidelines Committee. Central venous access in oncology: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2015;26(Suppl. 5):v152-68.
12. Vila Borrajo C. Catéteres venosos centrales. *Avances en Enfermería. European School of Oncology (ESO) (Ámbito español)* 1998;8:7-10.
13. Lim KH, Huang MJ, Lin HC, et al. Hypersensitivity reactions to oxaliplatin: a case report and the success of a continuous infusional desensitization schedule. *Anticancer Drugs* 2004;15(6):605-7.
14. Vila Borrajo C. Modelo de Consulta de Enfermería en Oncología Médica. Tesis doctoral. Madrid: Universidad Complutense Madrid; 2011.
15. Consenso Nacional de Enfermería sobre manejo de Capecitabina. *Enfermería Oncológica* 2012;14(3).
16. Sesiones Interhospitalarias de análisis del rol de enfermería (proyecto SHARE). Documentos SEEO; 2014.
17. SEOM. Programa Énfasis en cáncer de mama avanzado; 2013.
18. Las competencias enfermeras en el cuidado del paciente con cáncer. Estudio de ámbito nacional. Jornadas SEEO. León, 13-14 de octubre; 2005.
19. Vila C, Reñones C, Ferro T, et al. Advanced breast cancer clinical nursing curriculum: review and recommendations. *Clin Trans Oncol* 2016;19(2):251-60.
20. Castells X. La organización de la atención multidisciplinar en cáncer. *Revisión de libros. Gac Sanit* 2011;25(6):552.
21. Grupo español de pacientes con cáncer. Documentos enfermedades Mapa de Asociaciones. GEPAC. Disponible en: <https://www.somospacientes.com/gepac>
22. Biblioteca Josep Laporte. Itinerario de navegación del paciente con cáncer. Barcelona; 2008. Disponible en: www.prsalud.com/.../10024220-itinerario-de-navegacion-del-paciente-con-cancer
23. European Cancer Leagues. Derechos de los pacientes. Asamblea de la ECL (European Cancer Leagues). Atenas; 2004. Disponible en: www.todocancer.com/NR/...A2E9.../DerechosdelosPacientes.pdf
24. Vila Borrajo C. Exposición laboral a compuestos citostáticos/citotóxicos: riesgos y prevención; curso on line. Aula Mayo; 2019.

Toxicidad aguda de la radioterapia

G. GARCÍA ÁLVAREZ

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital San Francisco de Asís. GenesisCare. Madrid

RESUMEN

La radioterapia constituye uno de los pilares básicos del tratamiento oncológico. Se estima que aproximadamente el 60% de los pacientes con cáncer recibirá tratamiento con radiaciones a lo largo de la evolución de su enfermedad.

En la actualidad, el manejo de la enfermedad oncológica se realiza basado en una visión multidisciplinar del tratamiento, lo que ha derivado en un incremento de la supervivencia global. Uno de los objetivos más importantes al integrar las distintas modalidades terapéuticas (cirugía, quimioterapia y radioterapia) es intensificar el tratamiento con el fin de optimizar el control locoregional en determinados tumores. Con la combinación de quimioterapia y radioterapia (RT), la probabilidad de toxicidad local aumenta y debe de tenerse en cuenta en el contexto global del paciente.

La finalidad de la RT es administrar dosis terapéuticas en el tumor mientras se limita el volumen de tejido sano expuesto a altas dosis de radiación. Sin embargo, existen una serie de factores que condicionan la toxicidad, como el estado general y nutricional del paciente, los tratamientos previos y concomitantes a RT, la localización tumoral, la dosis por fracción, la dosis global y la técnica de tratamiento empleada.

PALABRAS CLAVE: Radioterapia. Toxicidad aguda. Epitelitis. Mucositis. Neumonitis. Rectitis.

EFFECTO RADIOBIOLÓGICO DE LA RADIACIÓN SOBRE LAS CÉLULAS Y LOS TEJIDOS

El efecto agudo de la radiación sobre los tejidos sanos es consecuencia de la depleción celular y puede evidenciarse clínicamente si se destruye un porcentaje suficiente de células. La respuesta o la reacción de un tejido a la radiación depende de la organización celular, de la cinética o el índice de proliferación de dicho tejido y de la radiosensibilidad de la propia célula.

ABSTRACT

Radiotherapy is one of the mainstays of cancer treatment. It is estimated that approximately 60% of cancer patients receive radiation therapy over the course of their illness.

At present, the cancer disease management is done based on a multidisciplinary treatment which has resulted in increased overall survival. One of the most important objectives to integrate different therapeutic modalities (surgery, chemotherapy and radiotherapy) is to intensify therapy to optimize locoregional control in certain tumors. With the combination of chemotherapy and radiotherapy (RT) the likelihood of local toxicity increased and should be considered in the overall context of the patient.

The purpose of RT is to administer therapeutic doses in the tumor, while limiting the volume of healthy tissue exposed to high doses of radiation. However, there are number of factors that influence the toxicity such as general and nutritional status of the patient, previous treatments and concomitant to RT, tumor site, dose per fraction, total dose and treatment technique.

KEY WORDS: Radiotherapy. Acute toxicity. Epitelitis. Mucositis. Neumonitis. Rectitis.

En función de estos factores, podemos distinguir tejidos de proliferación rápida, en los que el efecto de la radiación es visible durante el tratamiento (piel, mucosas) y en los que, en general, el proceso de reparación se produce en días o en unas pocas semanas tras finalizar el tratamiento por la rápida proliferación de las células madre, y tejidos de respuesta más tardía, con un índice de proliferación más lento y cuya toxicidad aparece meses o años después de la radioterapia (corazón, riñón), en general, como consecuencia de la combinación de un daño

vascular y de la formación de tejido fibrótico de reparación (1).

Según la ley de Bergonie y Tribondeau, o ley de radiosensibilidad, postulada por estos dos médicos franceses en 1906, las células maduras y diferenciadas son más radio-resistentes y los tejidos con elevada actividad metabólica y mitótica son más radiosensibles (Tabla I). La estructura de un tejido sano es crucial a la hora de determinar la tolerancia a la radiación y está directamente relacionada con la capacidad de las células progenitoras para producir un determinado número de células diferenciadas y estructuradas que permitan mantener la función del órgano.

El pulmón, el hígado y el riñón, entre otros, son órganos cuya función depende de unidades funcionales estructuradas (acino, lóbulo hepático y nefrona) que trabajan en paralelo para mantener la función del órgano. En este tipo de tejido es posible administrar una dosis determinada a un determinado volumen (relación dosis-volumen) sin que se altere su función. Otros tejidos, como la médula, se consideran órganos en serie y la alteración de una pequeña porción afecta a su funcionamiento por debajo de la zona lesionada (1).

CLASIFICACIÓN DE LA TOXICIDAD

Tradicionalmente, los efectos secundarios de la radioterapia se han dividido en agudos, cuando aparecen durante el tratamiento o 90 días después y generalmente lo hacen en tejidos con alto recambio celular, y crónicos, que se objetivan tras un periodo de latencia variable que oscila desde los 90 días a varios meses o años después de finalizar el tratamiento (2).

Mientras que la toxicidad aguda tiene relación con la depleción celular, que secundariamente provocará pérdida parcial de la función del órgano y suele ser autolimitada y reversible, la toxicidad tardía comprende

un proceso más complejo, que involucra a células parenquimatosas, mesenquimatosas, fibroblastos y células endoteliales, se considera irreversible y en determinados casos fatalmente progresiva (3). La toxicidad comienza con un proceso de edema seguido de apoptosis celular y, si la dosis es suficientemente elevada, aparecerá depleción celular en tejidos de recambio rápido, con reparación posterior. En tejidos de recambio más lento el mecanismo de daño se produce fundamentalmente por alteraciones de los pequeños vasos (endotelitis) y, por tanto, la reducción de la vascularización del tejido y la pérdida de células parenquimatosas. La fibrosis y la atrofia se consideran signos de toxicidad crónica.

En 1983 el National Cancer Institute (NCI) establece un sistema de evaluación de la toxicidad secundaria a quimioterapia que valora 18 criterios, Comon Toxicity Criteria (CTC). En 1998 se publicó la segunda versión (CTC v2.0), que, a través de 250 criterios, clasifica las complicaciones agudas de los tratamientos de radioterapia y quimioterapia (4).

El Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) introdujo en 1995 la escala LENT-SOMA de medición de la toxicidad tardía por radioterapia. En ella se incluyen 152 criterios que permiten determinar con mayor precisión la aparición y el grado de severidad de las complicaciones crónicas de la radioterapia (5).

La tercera versión del CTC (CTCAE v3.0) (6), de 2008, recoge y analiza un total de 570 criterios que permiten la clasificación de todos los acontecimientos adversos que presenta el paciente con cáncer durante el tratamiento y el posterior seguimiento. Con esta escala es posible diferenciar entre "acontecimiento adverso" (cualquier hecho de nueva aparición secundario o no al tratamiento) y "efecto adverso" (cualquier hecho secundario al tratamiento oncológico). Los fenómenos inflamatorios, tanto agudos como tardíos, forman la base de la mayoría de criterios definidos por el CTCAE v3.0 (7).

TOXICIDAD AGUDA POR ÓRGANOS

PIEL

Epitelitis aguda

La epitelitis o dermatitis aguda es el efecto secundario más frecuente de la radioterapia externa. Aproximadamente el 85-87% de los pacientes presentarán un cuadro de epitelitis moderada o severa (8). Es muy frecuente en tratamientos por cáncer de mama y tumores de cabeza y cuello, perineo o canal anal, entre otras localizaciones. Existen una serie de factores dependientes del paciente que condicionan la aparición de dermatitis severas, como la desnutrición, la edad avanzada, la obesidad, el consumo de tabaco, las enfermedades cutáneas y las enfermedades autoinmunes. Otros factores, dependientes del fraccio-

TABLA I

CLASIFICACIÓN DE LA RADIOSENSIBILIDAD DE LOS TEJIDOS SEGÚN LA LEY DE BERGONIE Y TRIBONDEAU

<i>Clasificación</i>	<i>Órganos</i>
Sin mitosis y sin renovación celular	Nervios, médula adrenal y muscular, óseo, etc.
Poca renovación celular del hígado	Tiroides, endotelio vascular, riñón, etc.
Frecuentes mitosis, alto grado de renovación celular	Epidermis, médula ósea, gónadas, epitelio intestinal, neoplasias malignas

namiento, de la dosis total y de la técnica empleada, también pueden condicionar la aparición de dermatitis más o menos graves.

A nivel histológico se observa la aparición de un infiltrado inflamatorio, dilatación de los vasos cutáneos y edema intersticial, que son los causantes de los síntomas de la epitelitis como edema, eritema e hiperpigmentación (9). Si la exposición a radioterapia continúa, la actividad mitótica de las células de la capa basal se incrementa para reemplazar la pérdida de células dañadas (descamación seca) (Fig. 1). Por encima de 50 Gy, la pérdida celular puede superar la capacidad de producción celular y se produce edema y exudado (descamación húmeda) (10) con dolor, vesículas, ampollas, ulceración con hemorragia y necrosis que, excepcionalmente, requieren la suspensión temporal del tratamiento (4), aunque con las técnicas modernas raramente se observa necrosis cutánea. La evaluación exacta y la clasificación de la radiodermatitis son esenciales para la supervisión y la documentación en ensayos clínicos y en la práctica clínica diaria. La escala CTCAE 4.0 es la más empleada para la evaluación de la toxicidad cutánea aguda por radioterapia (9).

El Skin Toxicity Study Group es uno de los 17 grupos de la Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC). Tras una revisión de los estudios existentes desde 1980 hasta 2014 sobre toxicidad aguda por radioterapia elaboraron unas recomendaciones para el cuidado de la piel (10), como el lavado suave con agua, con o sin jabón suave/champú, del área de tratamiento para prevenir o retrasar la aparición de dermatitis severas. Recomienda el uso de antitranspirantes durante la radioterapia de la mama y el uso profiláctico de esteroides tópicos (mometasona) para reducir el dolor y el prurito y desaconseja el uso profiláctico de aloe vera o trolamina. En ocasiones es necesario el uso de analgésicos, antihistamínicos y antiinflamatorios para reducir el dolor y el prurito y antibioterapia por vía oral para prevenir la sobreinfección.



Fig. 1. Epitelitis 1 semana postratamiento con VMAT de Calota.

Alopecia

La alopecia reversible se produce por la afectación del folículo piloso a partir de los 10 a 12 Gy. Cuando aparece fibrosis del folículo, la alopecia es irreversible. La alopecia definitiva se produce en el 50% de los pacientes con dosis del orden de 43 Gy a 4,5 mm por debajo de la piel (11).

Fenómeno de recall

Se trata de una epitelitis de características clínicas similares a la epitelitis aguda durante el tratamiento de radioterapia. Suele estar producida por una reacción de hipersensibilidad como consecuencia de la administración de un agente exógeno, generalmente fármacos (taxanos, adriamicina, estatinas, antituberculostáticos y, en ocasiones, las radiaciones ultravioletas) (12).

El fenómeno de *recall* puede aparecer semanas o años después de finalizado el tratamiento con radioterapia. El tratamiento consiste en la administración de corticoides vía oral y AINE.

CABEZA Y CUELLO

La radioterapia se emplea como tratamiento único en tumores de cabeza y cuello en estadios iniciales y generalmente asociada a quimioterapia en estadios más avanzados.

Existen una serie de factores dependientes del paciente que pueden agravar los efectos secundarios de la radiación a nivel de cabeza y cuello, como el consumo de tabaco y alcohol, la mala higiene bucal y la desnutrición.

MUCOSA

Generalmente comienza en la tercera o cuarta semana de la radioterapia cuando se emplea un fraccionamiento estándar. La gravedad de la mucositis inducida por radiación depende de la dosis administrada y del fraccionamiento y de la administración de quimioterapia concomitante, y puede durar entre 3 y 12 semanas. Generalmente comienza su resolución 2-3 semanas después de finalizar el tratamiento con radiaciones.

El 60-90% de los pacientes irradiados en el área de cabeza y cuello desarrollan una mucositis severa que, en ocasiones, obliga a suspender temporalmente el tratamiento (13). La manifestación clínica de la mucositis consiste en enantema, edema, dolor, aparición de aftas, que pueden llegar a confluir en lesiones pseudomembranosas, disfagia y odinofagia. Estos síntomas se traducen en una dificultad para la adecuada nutrición del paciente por vía oral, por lo que en estos casos es necesaria

la nutrición enteral (14). Van der Laan y cols. observaron que la xerostomía aguda y la disfagia durante la RT son factores pronósticos importantes para la disfagia crónica que conlleva dificultad en la deglución, pérdida de peso y cambios en la dieta habitual (15).

La evaluación dental previa al tratamiento, incluso si supone extracciones dentales, es obligatoria para todos los pacientes que van a recibir radioterapia radical en cabeza y cuello.

El manejo de la mucositis se basa en el control de los síntomas, ya que no hay un tratamiento comprobado que sea efectivo (16). Es recomendable evitar alimentos irritantes (alcohol) y el consumo de tabaco, mantener una higiene bucal adecuada con dentífrico fluorado y colutorios que no contengan alcohol. Es frecuente el uso de anestésicos tópicos con lidocaína al 2%, que producen alivio sintomático de corta duración, y el empleo de sucralfato (sal de aluminio no absorbible que se une a proteínas formando una barrera mecánica), con acción cicatrizante por estímulo de las prostaglandinas y del factor de crecimiento epitelial, antiinflamatoria y antibacteriana (17). Existen geles orales bioadherentes que forman una barrera protectora temporal de la mucosa y cuya administración puede ser útil antes de las comidas.

En estos pacientes es frecuente el empleo de fármacos opioides para el control sintomático del dolor. El fentanilo o la buprenorfina transdérmica son una buena opción en pacientes con odinofagia. En el caso de producirse sobreinfección por *Candida*, se recomienda realizar enjuagues con medicación antifúngica (nistatina o cotrimazol) o tratamiento sistémico con fluconazol si no se resuelve la candidiasis o el paciente no tolera la medicación tópica (18).

Xerostomía

Las glándulas salivares son muy sensibles a la radiación. Se observa una alteración de la calidad de la saliva, que se volverá densa y viscosa, y una reducción cercana al 50% del flujo en la primera semana de tratamiento.

La xerostomía puede evitarse reduciendo la dosis media administrada a glándulas parótidas y submandibulares (19). La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) es una técnica que permite preservar las parótidas de las altas dosis, por lo que reduce la incidencia de xerostomía y mejora la calidad de vida del paciente (20).

Un estudio aleatorizado, doble ciego, realizado por Maverick GL Lee y cols. (21) para determinar el papel radioprotector de la amifostina en pacientes con cáncer de cabeza y cuello con tratamiento con radioterapia, no demostró ninguna diferencia en la incidencia de xerostomía aguda o crónica. En el brazo de amifostina se apreció mayor incidencia de mucositis y epitelitis.

La pilocarpina es un agente colinérgico que parece reducir la xerostomía, aunque requiere la existencia de una

mínima función glandular. Se administra durante todo el tratamiento previamente a la fracción diaria. Está contraindicada en enfermedades cardiovasculares, úlcus, asma, glaucoma, tratamiento con betabloqueantes y anticolinérgicos y produce efectos secundarios como náuseas y sudoración.

Se han estudiado otras alternativas para el tratamiento de la xerostomía, incluyendo palifermina, alfa-tocoferol, vitaminas C/E, estimulación eléctrica transcutánea de nervio (ALTENS) o transferencia de glándulas submandibulares. La ALTENS ha demostrado ser tan eficaz como la pilocarpina y tener menos efectos secundarios (22).

La reducción en la secreción salivar favorece la sobreinfección, sobre todo por *Candida*, y el aumento de la frecuencia de caries, por eso es importante mantener una adecuada higiene bucal tras el tratamiento con RT.

PULMÓN

La toxicidad pulmonar aguda o neumonitis es frecuente en tratamientos de cáncer de mama, pulmón, esófago y linfomas de localización supradiaphragmática. Suele aparecer entre 1 y 3 meses después de finalizar el tratamiento con RT (23) y generalmente presenta una fase inicial inflamatoria en la que se observan cambios morfológicos y funcionales en los neumocitos tipo II, disfunción de la membrana basal, edema congestivo perivascular y reducción de la perfusión del volumen pulmonar irradiado. Esta fase generalmente suele ser autolimitada y asintomática; sin embargo, cuando aparecen síntomas, los más frecuentes son tos seca, sibilancias, disnea y ocasionalmente febrícula, acompañados de crepitantes en la auscultación (24).

En la radiografía se aprecian signos precoces en la mitad de los casos, que consisten en la aparición de infiltrados intersticiales y alveolares en el área de tratamiento. En el TC puede observarse la presencia de imágenes de vidrio esmerilado (25). En las pruebas pulmonares funcionales es posible observar un patrón restrictivo asociado a una reducción en la capacidad de difusión de monóxido de carbono (26).

Emami y cols. determinaron que el riesgo de desarrollar neumonitis severa a 5 años era de un 5% con dosis de 45 Gy administradas a un tercio del volumen pulmonar sano, de 30 Gy a $\frac{2}{3}$ del volumen pulmonar y de 17,50 Gy cuando se expone el pulmón completo (27).

Existe una fuerte relación entre el volumen de pulmón que recibe 20 Gy (V20) y la severidad de la neumonitis. Cuando dicho volumen es $< 8\%$, el riesgo de neumonitis es prácticamente cero. Sin embargo, si el V20 Gy se sitúa entre el 22% y el 31%, el riesgo de neumonitis G2 es del 8% (28). En la actualidad, las nuevas técnicas de radioterapia, como IMRT o VMAT, consiguen reducir las altas dosis en pulmón, pero incrementan el volumen de pulmón que recibe bajas dosis. Se ha observado que el riesgo de neumonitis es tan solo de un 3% cuando el V5

Gy es inferior o igual al 42%, mientras que llega hasta un 38% si el V5 Gy supera el 42% ($p = 0,001$) (29).

Un análisis reciente del ensayo RTOG 0617 observa una reducción significativa en neumonitis G3 en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico tratados con IMRT frente a RT 3D (3,5% frente a 7,9%), a pesar de un V5 significativamente más elevado en el grupo de IMRT (61,6% frente a 54,8%) (30). Tonison y cols. observaron que mientras que el V5 no tenía relevancia en el riesgo de neumonitis, el V20 debería permanecer por debajo del 23% para mantener la probabilidad de neumonitis sintomática por debajo del 10% (31).

La radioterapia esterotáctica corporal (SBRT) es, en la actualidad, un tratamiento estándar en el manejo de cáncer de pulmón de célula no pequeña inoperable o en metástasis pulmonares, con un control local del 95% (32) y del 78%, respectivamente, a los 2 años (33). La administración de altas dosis a un volumen de PTV pulmonar pequeño limita la toxicidad a áreas muy pequeñas.

La neumonitis es el efecto secundario más frecuente en SBRT pulmonar (oscila en un rango del 9% al 28%), aunque la mayoría son asintomáticas o G1-2 (53). Según datos de Baker y cols. (34), un V20 Gy inferior al 10% disminuye el riesgo de neumonitis a prácticamente cero. Asimismo, demuestra que una dosis media pulmonar por debajo de 6 Gy reduce significativamente el riesgo de desarrollar neumonitis G2-4.

El tratamiento consiste en la administración de corticoides a altas dosis (prednisona 30-60 mg/día o dexametasona 16-20 mg/día) durante 3 semanas y oxigenoterapia si está indicado. La reducción de corticoides debe realizarse lenta y progresivamente a lo largo de varias semanas para evitar la recaída.

CORAZÓN

La toxicidad cardíaca aguda es infrecuente. La pericarditis puede observarse en aquellos casos en los que es preciso incluir un volumen importante de corazón en el PTV, como en tratamientos de cáncer de mama izquierda, esófago, pulmón, etc. (Fig. 2).

Son más frecuentes los efectos secundarios tardíos, generalmente secundarios a daño vascular y endarteritis, e incluyen coronariopatía, miocardiopatía, valvulopatía y arritmias. Suele aparecer años después de finalizar el tratamiento (35).

APARATO DIGESTIVO

Hígado

Dada su localización, el hígado puede ser órgano de riesgo en la irradiación de diversos tumores del abdomen superior, así como para tumores situados en el inferior del tórax.



Fig. 2. Inspiración forzada mantenida para protección cardíaca en cáncer de mama. En amarillo, el corazón en respiración libre.

El riesgo de toxicidad aguda hepática es bajo cuando la dosis administrada a la totalidad del hígado es de entre 25 y 30 Gy con un fraccionamiento estándar, y aumenta considerablemente cuando la dosis supera los 35 Gy.

La SBRT proporciona una tasa de control local en metástasis hepáticas al año y 2 años de un 62%-100% y de un 45%-100%, respectivamente, por lo que presenta un importante potencial terapéutico en pacientes oligometastásicos (36). En los tratamientos con SBRT, el riesgo de enfermedad hepática radioinducida es mínimo si al menos 700 cc de hígado sano reciben menos de 15-17 Gy en 3 fracciones (37).

La causa histopatológica más precoz de la toxicidad aguda es la trombosis venosa central del lóbulo y la oclusión de los pequeños vasos eferentes, probablemente secundaria a una agregación plaquetaria a este nivel. Generalmente, se produce una reparación total de estos cambios a los 3-4 meses tras finalizar el tratamiento, aunque, si los daños han sido mayores, evoluciona a fibrosis y atrofia de la zona irradiada con consecuencias graves para el paciente (38).

La clínica de la hepatopatía rápida suele aparecer entre las 4 y las 8 semanas después de la administración de una dosis superior a 30 Gy a la totalidad del hígado y su sintomatología se caracteriza por astenia, ascitis, hepatomegalia anictérica y cursa con elevación de las enzimas hepáticas, especialmente la fosfatasa alcalina (39).

El tratamiento de una hepatitis rápida es similar al tratamiento de la insuficiencia hepática por otras etiologías y consiste en la administración de corticoterapia, diuréticos y anticoagulantes.

INTESTINO

La toxicidad intestinal aguda puede aparecer en el 70%-80% de los pacientes que reciben tratamiento sobre

el abdomen o pelvis, y es precoz y más intensa en pacientes con quimioterapia concomitante. Es el factor de dosis limitante en la irradiación abdominal y pélvica.

Roeske y cols. (40) evaluaron la relación entre el volumen de intestino irradiado y el desarrollo de toxicidad aguda en un grupo de pacientes con tumores ginecológicos. Se observó que el V45 Gy es el factor predictivo más importante y que debería limitarse a < 195 cc Banerjee y cols. (41) valoraron la relación dosis-volumen en pacientes diagnosticados de carcinoma rectal tratados con radioquimioterapia neoadyuvante y observaron que la toxicidad se reduce por debajo del 10% si V15Gy < 275 cc, si se contornea el intestino o < 830 cc si se contornea la cavidad peritoneal (Fig. 3).

Según las recomendaciones de Quantec (42), el volumen de intestino que recibe 15 Gy ha de ser < 120 cc o el volumen que recibe > 45 Gy ha de ser < 195 cc si se contornea el espacio peritoneal para reducir la toxicidad intestinal aguda (Fig. 3).

En el tratamiento de SBRT hepática está descrita toxicidad intestinal como hemorragia, úlceras y perforaciones entre un 6,4% y un 10% de los casos (43). Kopek y cols. recomiendan que el V21Gy < 1cc en duodeno (44). Bae y cols. consideran que la Dmax es el valor dosimétrico más fiable para determinar la toxicidad gastrointestinal severa. La Dmax de 35 Gy y 38 Gy en 3 fracciones se asoció con una toxicidad G3 de un 5 y un 10%, respectivamente (45). Los síntomas clínicos comienzan a los pocos días o en las primeras semanas del tratamiento; suele aparecer diarrea, aerofagia y dolor tipo cólico. Generalmente, este cuadro es autolimitado y cede en dos o tres semanas tras finalizar el tratamiento, ya que la mucosa se renueva rápidamente. El tratamiento consiste en cambios dietéticos: evitar lactosa, grasas, alimentos con residuos y fibra insoluble y alimentos irritantes como café y alcohol. Debe valorarse la reposición hidroelectrolítica por pérdidas de K y Na con las heces. Suelen administrarse antidiarreicos como la loperamida a dosis de 4 mg cada 4 horas, un máximo de 4 días por su efecto

acumulativo. Otros fármacos utilizados son la sulfasalazina y la colestieramina a dosis de 1 g / 12 horas.

RECTO/COLON

El recto es un órgano expuesto con frecuencia a toxicidad radioinducida por la alta frecuencia de tumores pélvicos (próstata, endometrio, cuello de útero, canal anal y vejiga) que requieren dosis más o menos elevadas de radiación para su control localregional y que, en ocasiones, se asocian a la administración concomitante de quimioterapia. Las dosis máximas que tolera el colon y el recto oscilan entre 50 y 80 Gy (46).

En los tratamientos con braquiterapia en cáncer de próstata, a diferencia del tratamiento con RTE, solo la pared anterior del recto está expuesta a altas dosis, por lo que en estos casos se incrementa el riesgo de aparición de fistula rectouretral entre un 0,2 y un 1% de los casos (47). Un metaanálisis realizado por Chan Woo y cols. (48) observó que los pacientes tratados con IMRT comparados con RT3D conformada presentaban una reducción significativa de la toxicidad GI global, diarrea y proctitis de 0,38 (IC 95%, 0,26-0,54; p < 0,01), 0,32 (IC 95%, 0,20-0,50; p < 0,01) y 0,60 (IC 95%, 0,42-0,86; p < 0,01), respectivamente.

La rectitis aguda es dosis dependiente y puede aparecer durante los tres primeros meses tras finalizar el tratamiento con radioterapia. Suele ser un cuadro autolimitado. Afecta aproximadamente al 75% de los pacientes (49) y es consecuencia de alteraciones superficiales de la mucosa. El síntoma más frecuente es la diarrea, que aparece entre un 50% y un 75% de los pacientes (50); otros síntomas son diarrea, tenesmo, dolor, urgencia y, ocasionalmente, rectorragia (Fig. 4).

El tratamiento de la rectitis aguda consiste en hidratación y antidiarreicos. Los enemas de corticoides, a pesar de no existir ningún estudio sobre su efectividad, se emplean con gran frecuencia en el tratamiento de la rectitis aguda. Los enemas de sucralfato pueden resultar útiles en caso de rectorragia.



Fig. 3. Protección del intestino con VMAT en cáncer de próstata de alto riesgo.



Fig. 4. Tratamiento de cáncer de próstata con VMAT.

ESÓFAGO

La esofagitis aguda puede aparecer aproximadamente entre las 2 y las 4 semanas después de iniciar la radioterapia en pacientes con cáncer de pulmón, tumores del área de cabeza y cuello, gástricos o del área esofágica. La dosis máxima, la dosis media y V60 son parámetros que se relacionaron significativamente con la aparición de esofagitis en pacientes tratados con RT3D (51). En un estudio retrospectivo de cohortes en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico tratados con IMRT, Jin Huang y cols. (52) observaron que las variables pronósticas más significativas en la aparición de esofagitis son el género (más toxicidad en mujeres), la quimioterapia concomitante, el área del esófago que recibe la dosis máxima (más riesgo en esófago cervical) y la dosis media. El volumen irradiado por encima de 40 Gy (V40, OR = 2,18 / 10% volumen) o la longitud del esófago que recibe por encima de 40 Gy (L40, OR = 4,03 / 5 cm) son parámetros que determinan el riesgo de esofagitis \geq G2 en pacientes tratados con IMRT torácica (53).

Histológicamente la esofagitis se caracteriza por edema, necrosis de células basales y dilatación de los capilares, con pérdida de regeneración de células epiteliales. La mucosa del esófago se encuentra eritematosa y presenta pequeñas úlceras superficiales (54).

El cuadro clínico consiste en disfagia y odinofagia, que pueden persistir hasta tres semanas después de finalizado el tratamiento. En caso de esofagitis severa, puede verse alterada la capacidad de nutrición del paciente por disfagia completa para sólidos y líquidos, lo que puede obligar a la suspensión temporal de la radioterapia y tratamiento sintomático antiálgico e hidratación y nutrición parenteral. Es importante realizar prevención de la candidiasis en estos pacientes (55).

ESTÓMAGO

Emami y cols. estimaron las dosis con un 5% o 50% de riesgo a 5 años (TD5/5 y TD50/5, respectivamente) para toxicidad tardía gástrica e intestino, pero no realizaron ninguna estimación para toxicidad aguda (27). El TD 5/5 estimado para ulceración gástrica o perforación cuando se irradia el órgano completo es de 50 Gy y el TD50/5 estimado es de 65 Gy, dosis escasamente empleadas en esta localización. Aunque la literatura ofrece datos poco claros sobre toxicidad aguda gástrica, Quantec considera que dosis de RT sobre el órgano completo de alrededor de 45 Gy se asocian con una probabilidad de ulceración tardía de un 5 a un 7% de los pacientes. Para SBRT en 3 fracciones, el volumen de estómago que reciba > 22,5 Gy debe ser < 4%, o aproximadamente 5 cc, y la dosis máxima debe ser inferior a 30 Gy (56).

Clínicamente, se aprecia un cuadro de náuseas y vómitos precoces, que suelen aparecer en las primeras horas

tras la irradiación. Se producen como consecuencia de la liberación de sustancias como la serotonina de las células enterocromafines del tubo digestivo.

El tratamiento consiste en la administración de antiserotoninérgicos como el ondasetrón, ya que responde mejor que a la metoclopramida solo o con corticoterapia (57).

*APARATO GENITOURINARIO**Vejiga*

La vejiga es un órgano de riesgo en la irradiación de tumores localizados en la pelvis (próstata, recto, cérvix, endometrio y vejiga); de hecho, hasta el 37% de los pacientes con adenocarcinoma de próstata presentan un cuadro de toxicidad aguda vesical. La cistitis rádica se produce como consecuencia de la descamación del epitelio. Se observa edema e inflamación de la mucosa con sufusiones hemorrágicas y depósito de fibrina (58).

La clínica se caracteriza por síntomas irritativos como la disuria, urgencia miccional, nicturia y dolor, que generalmente desaparecen aproximadamente a las 3-6 semanas de finalizar el tratamiento con RT; sin embargo, la sintomatología puede persistir durante meses en pacientes tratados con implantes permanentes por adenocarcinoma de próstata.

Mientras que la incontinencia urinaria es infrecuente en el periodo agudo, la retención urinaria se da en un 5-15% de los pacientes tratados con braquiterapia por edema de la próstata.

El manejo de la toxicidad urinaria consiste en administración de AINE y antiespasmódicos, y los pacientes con síntomas de obstrucción urinaria pueden beneficiarse de fármacos alfa bloqueantes (tamsulosina).

Gónadas

Las gónadas, tanto femeninas como masculinas, son extremadamente sensibles a la radiación. Por la localización de los ovarios es frecuente que reciban dosis elevadas de radioterapia durante el tratamiento de tumores pélvicos. En niñas y en mujeres premenopáusicas deben considerarse como órganos de riesgo y limitar la dosis que reciben por debajo de los 5 Gy (y, si es posible, por debajo de los 2 Gy) (59). La toxicidad es tardía y se produce una castración. No está descrita toxicidad aguda.

La irradiación testicular directa es poco frecuente; sin embargo, es posible que durante el tratamiento de tumores pélvicos puedan recibir dosis de radiación no desdeñables. Dosis relativamente bajas (2,5 Gy) son capaces de provocar azoospermia en un 50% de los casos.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)

La toxicidad aguda en SNC aparece a las pocas semanas de iniciar el tratamiento con RT y se relaciona con la disrupción de la barrera hematoencefálica, secundaria a daño de las células endoteliales. Los síntomas más frecuentes son astenia, cefalea, náuseas y vómitos (secundarios a edema cerebral), que, generalmente, responden bien al tratamiento corticosteroideo (dexametasona) y a antieméticos (ondansetrón y granisetron).

En niños sometidos a irradiación holocraneal, entre la segunda y la décimo segunda semana después de finalizar el tratamiento con RT, puede observarse un cuadro de desmielinización difusa transitoria, que se manifiesta por un cuadro de somnolencia, irritabilidad, astenia, náuseas y cefaleas (60) que generalmente es autolimitado y mejora en 2-3 semanas, aunque el tratamiento con corticoides mejora la sintomatología y acelera la recuperación.

Determinados factores dependientes del tratamiento pueden condicionar la aparición de toxicidad aguda en SNC por radiación, como la administración de quimioterapia concomitante, la dosis total, la dosis por fracción, el volumen de tratamiento, el tiempo total y factores dependientes del paciente como la diabetes y la edad (los niños y los ancianos son más susceptibles) (61).

La toxicidad aguda y subaguda sobre la médula espinal se debe a una mielopatía transitoria que, generalmente, se manifiesta en los primeros 6 meses tras finalizar el tratamiento con RT. La clínica se presenta con el signo de L'hermitte, que consiste en una parestesia tipo eléctrica (descarga eléctrica) que irradia por la columna y por las extremidades y es provocada por la flexión del cuello (62). El tratamiento con corticosteroides mejora la sintomatología, aunque suele remitir espontáneamente en 5-6 meses sin secuelas (Fig. 5).



Fig. 5. Protección de la médula en reirradiaciones. Tratamiento con VMAT.

CONCLUSIÓN

La aparición de toxicidad aguda durante la radioterapia es un evento frecuente que reduce la calidad de vida del paciente durante el tratamiento y, en aquellos casos de toxicidad severa, obliga a interrupciones, lo que en determinados tumores puede impactar en el control locorregional de la enfermedad y en la supervivencia del paciente. En la actualidad, surge con fuerza el concepto de prevención de las complicaciones frente a su tratamiento. La toxicidad podría reducirse con técnicas como IMRT o VMAT, que permiten reducir la dosis de radiación sobre los órganos de riesgo sin comprometer la cobertura, la homogeneidad y la dosis sobre los PTV; con la radioterapia guiada por imagen (IGRT), que minimiza las imprecisiones en la localización diaria del target, y con la radioterapia guiada por superficie, que permite monitorizar al paciente durante todo el tratamiento.

CORRESPONDENCIA:

Graciela García Álvarez
Servicio de Radioterapia
GenesisCare
C/ Emilio Vargas, 16
28043 Madrid
e-mail: graciela.garcia@genesiscare.es

BIBLIOGRAFÍA

- Hall EJ, Giaccia EJ. Clinical response of normal tissues. In: Radiobiology for the radiologist. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. pp. 327-44.
- Bentzen SM, Dorr W, Anscher MS, et al. Normal tissue effects: Reporting and analysis. Semin Radiat Oncol 2003;13(3):189-202.
- Trotti A, Byhardt R, Stetz J, et al. Common toxicity criteria: version 2.0. an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;47(1):13-47.
- Rubin P, Constine LS, Fajardo LF, et al. RTOG Late Effects Working Group. Overview. Late Effects of Normal Tissues (LENT) scoring system. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;31(5):1041-2. <http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf>
- Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. Semin Radiat Oncol 2003;13(3):176-81.
- Hornsby C, Fletcher J, Blyth CM. The production of a best practice statement in the skincare of patients receiving radiotherapy. J Radiother Pract 2005;4(2-3):126-30.
- Sitton E. Early and late radiation - induced skin alterations. Part 1: Mechanisms of skin changes. Oncology Nursing Forum 1992;19(5).
- Goodman M, Hilderly LJ, Purl S. Integumentary and mucous membrane alterations. In: Groenwald SL, Goodman M, Yarbro CH (editors). Cancer nursing principles and practice. 4th edition. Boston (MA): Jones and Bartlett; 1997. pp. 768-822.
- Denis F, Garaud P, Bardet E, et al. Late toxicity results of the GORTEC 94-01 randomized trial comparing radiotherapy with concomitant radio chemotherapy for advanced stage oropharynx carcinoma: comparison of LENT/SOMA, RTOG/EORTC, and NCI-CTC scoring systems. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;55:93-8.

11. Wong RK, Bensadoun RJ, Boers-Doets CB, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of acute and late radiation reactions from the MASCC Skin Toxicity Study Group. *Support Care Cancer* 2013;21:2933-48.
12. Steinert M, Weiss M, Gottlober P, et al. Delayed effects of accidental cutaneous radiation exposure: fifteen years of follow-up after the Chernobyl accident. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:417-23.
13. Azria D, Magné N, Zouhair A, et al. Radiation recall: a well-recognized but neglected phenomenon. *Cancer Treat Rev* 2005;31:555-70.
14. Sutherland S, Browman G. Prophylaxis of oral mucositis in irradiated head and neck cancer patients: a proposed classification scheme of interventions and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:917-30.
15. Van der Laan HP, Bijl HP, Steenbakkers RJ, et al. Acute symptoms during the course of head and neck radiotherapy or chemoradiation are strong predictors of late dysphagia. *Radiother Oncol* 2015;115:56-62.
16. Acute Oncology Group, Hull and East Yorkshire Hospital NHS Trust, Queen's Centre. Acute mucositis and gastrointestinal toxicity caused by radiotherapy or systemic anti-cancer treatment; 2017.
17. Wasserman T, Mackowiak JI, Brizel DM, et al. Effect of amifostine on patient assessed clinical benefit in irradiated head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1035-9.
18. Miah AB, Schick U, Bhide SA, et al. A phase II trial of induction chemotherapy and chemo-IMRT for head and neck squamous cell cancers at risk of bilateral nodal spread: the application of a bilateral superficial lobe parotid-sparing IMRT technique and treatment outcomes. *Br J Cancer* 2015;112:32-8.
19. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicenter randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12:127-36.
20. Lee MG, Freeman AR, Roos DE, et al. Randomized double-blind trial of amifostine versus placebo for radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2019;63(1):142-50.
21. Ma SJ, Rivers CI, Serra LM, et al. Long-term outcomes of interventions for radiation-induced xerostomia: A review. *World J Clin Oncol* 2019;10(1):1-13.
22. Jacot W, Quantin X, Azria D, et al. Pathologies bronchopulmonaires radioinduites. *La lettre du pneumologue* 2002;52:52-7.
23. Byhardt RW, Abrams R, Almagro U. The association of adult respiratory distress syndrome (ARDS) with thoracic irradiation (RT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15(86):1441-6.
24. Mehta V. Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in non-small-cell lung cancer: pulmonary function, prediction, and prevention. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(1):5-24.
25. Emami B, Lyman J, Brwn A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(1):109-22.
26. Graham MV, PurdyJa, Emami B, et al. Clinical Dose volume Histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC) *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(2):323-9.
27. Hernando ML, Marks LB, Bentel GC, et al. Radiation induced pulmonary toxicity: a dose- volumen histogram analysis in 201 patients with lung cancer. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(3):650-9.
28. Chun SG, Hu C, Choy H, et al. Impact of Intensity-Modulated Radiation Therapy Technique for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Secondary Analysis of the NRG Oncology RTOG 0617 Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2017;35(1):56-62.
29. Tonison JJ, Fischer SG, Viehriq M, et al. Radiation Pneumonitis after Intensity-Modulated Radiotherapy for Esophageal Cancer: Institutional Data and a Systematic Review. *Scientific Reports* 2019;9:2255.
30. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4833-9.
31. Siva S, MacManus M, Ball D. Stereotactic Radiotherapy for pulmonary Oligometases. A systematic Review. *J Thorac Oncol* 2010;5:1-10.
32. Ong CL, Palma D, Verbakel WF, et al. Treatment of large stage I-II lung tumors using stereotactic body radiotherapy (SBRT): planning considerations and early toxicity. *Radiother Oncol* 2010;97:431-6.
33. Baker R, Han G, Sarangkasiri S, et al. Clinical and dosimetric predictors of radiation pneumonitis in a large series of patients treated with stereotactic body radiation therapy to the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:190-5.
34. Chargari C, Riet F, Mazevet M, et al. Complications of thoracic radiotherapy. *Presse Med* 2013;42(9):e342-e351.
35. Takeda A, Sanuki N, Kunieda E. Role of stereotactic body radiotherapy for oligometastatic from colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2014;20:4220-9.
36. SEOR. Consenso de la SEOR sobre el papel de la SBRT en pacientes oligometastásicos; 2014.
37. Kutcher GJ, Lawrence TS. Analysis of clinical complication data for radiation hepatitis using a parallel architecture model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:883-91.
38. Lawrence TS, Ten Haken RK, Kessler ML, et al. The use of 3-D dose volume analysis to predict radiation hepatitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:781-8.
39. Roeske JC, Bonta D, Mell LK, et al. A dosimetric analysis of acute gastrointestinal toxicity in women receiving intensity-modulated whole-pelvic radiation therapy. *Radiother Oncol* 2003;69:201-7.
40. Banerjee R, Chakraborty S, Nygren I, et al. Small bowel dose parameters predicting grade ≥ 3 acute toxicity in rectal cancer patients treated with neoadjuvant chemoradiation: An independent validation study comparing peritoneal space versus small bowel loop contouring techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:1225-31.
41. Kavanagh BD, Pan CC, Dawson LA, et al. Radiation dose-volume effects in the stomach and small bowel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S101-S107.
42. Sanuki N, Takeda A, Oku Y, et al. Stereotactic body radiotherapy for small hepatocellular carcinoma: a retrospective outcome analysis in 185 patients. *Acta Oncol* 2014;53:399-404.
43. Timmerman RD, Herman J, Cho LC. Emergence of stereotactic body radiation therapy and its impact on current and future clinical practice. *J Clin Oncol* 2014;32:2847-54.
44. Bae SH, Kim MS, Cho CK, et al. Predictor of severe gastrointestinal toxicity after stereotactic body radiotherapy for abdominopelvic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:e469-e474.
45. Novak JM, Collins JT, Donowitz M, et al. Effects of radiation on the human gastrointestinal tract. *J Clin Gastroenterol* 1979;1(1):9-39.
46. Shakespeare D, Mitchell DM, Carey BM, et al. Recto-urethral fistula following radiotherapy for localized prostate cancer. *Colorectal Dis* 2007;9(4):328-31.
47. Wee CW, Kang HC, Wu HG, et al. Intensity-modulated radiotherapy versus three-dimensional conformal radiotherapy in rectal cancer treated with neoadjuvant concurrent chemoradiation: a meta-analysis and pooled-analysis of acute toxicity. *Jpn J Clin Oncol* 2018;48(5):458-66.
48. Grodsky MB, Sidani SM. Radiation Proctopathy. *Clin Colon Rectal Surg* 2015;28:103-11.
49. O'Brien PC, Hamilton CS, Denham JW, et al. Spontaneous improvement in late rectal mucosal changes after radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(1):75-80.
50. Wei X, Liu HH, Tucker SL, et al. Risk factors for acute esophagitis in non-small-cell lung cancer patients treated with concurrent

- chemotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:100-7.
51. Huang J, He T, Yang R, et al. Clinical, dosimetric, and position factors for radiation-induced acute esophagitis in intensity-modulated (chemo)radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *Onco Targets Ther* 2018;11:6167-75.
 52. Pan Y, Brink C, Knap M, et al. Acute esophagitis for patients with local-regional advanced non-small cell lung cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. *Radiother Oncol* 2016;118(3):465-70.
 53. Choy H, LaPorte K, Knill-Selby E, et al. Esophagitis in combined modality therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *Semin Radiat Oncol* 1999;9:90-6.
 54. Murro D, Jakate S. Radiation esophagitis. *Arch Pathol Lab Med* 2015;139(6):827-30.
 55. Kavanagh BD, Pan CC, Dawson LA, et al. Radiation dose-volume effects in the stomach and small bowel. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2010;76(Suppl. 3):S101-7.
 56. Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, et al. Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1999;17:2971-94.
 57. Pavlidakey PG, MacLennan GT. Radiation Cystitis. *J Urol* 2009;182:1172-3.
 58. Bucci J, Morris WJ, Keyes M, et al. Predictive factors of urinary retention following prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(1):91-8.
 59. Cao Y, Tsien CI, Sundgren PC, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging as a biomarker for prediction of radiation induced neurocognitive dysfunction. *Clin Cancer Res* 2009;15:1747-54.
 60. Schultheiss T, Kun L, Ang K, et al. Radiation response of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1093-112.
 61. Lawrence YR, Li XA, El Naqa I, et al. Radiation dose-volume effects in the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3 Suppl):S20-7.
 62. Jones AM. Transient radiation myelopathy. *Br J Radiol* 1964;37:727-44.

Tabla 4. Modificación de la dosis y tratamiento – Prolongación de QT

ECGs con QTcF >480 ms	1. Se debe interrumpir la dosis. 2. Si se resuelve la prolongación del QTcF a <481 ms, reiniciar el tratamiento al próximo nivel de dosis inferior. 3. Si recurre un QTcF ≥481 ms, interrumpir la dosis hasta que se resuelva el QTcF a <481 ms y después reiniciar Kisqali al próximo nivel de dosis inferior.
ECGs con QTcF >500 ms	Si el QTcF es superior a 500 ms, interrumpir el tratamiento con Kisqali hasta que el QTcF sea <481 ms y entonces reanudar Kisqali al próximo nivel de dosis más bajo. Interrumpir permanentemente el tratamiento con Kisqali si el intervalo QTcF es superior a 500 ms o se ha prolongado más de 60 ms respecto al valor basal, junto con torsade de pointes o taquicardia ventricular polimórfica o signos/síntomas de arritmia grave.

Tabla 5. Modificación de la dosis y tratamiento – Otras toxicidades*

Otras toxicidades	Grado 1 o 2**	Grado 3**	Grado 4**
	No se requiere ajuste de dosis. Iniciar el tratamiento médico adecuado y controlar según esté clínicamente indicado.	Interrumpir la dosis hasta la recuperación a grado ≤1, entonces reanudar el tratamiento con Kisqali al mismo nivel de dosis. Si recurre el grado 3, reanudar el tratamiento con Kisqali al próximo nivel de dosis inferior.	Suspender Kisqali.

*Excluyendo neutropenia, hepatotoxicidad y prolongación del intervalo QT.
**Clasificación según CTCAE Versión 4.03 (CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Acontecimientos Adversos «Common Terminology Criteria for Adverse Events»).

ritonavir (100 mg dos veces al día durante 14 días) con una dosis única de 400 mg de ribociclib aumentó la exposición (AUC_{inf}) y el pico de concentración (C_{max}) de ribociclib 3,2 y 1,7 veces, respectivamente, comparado con una dosis única de 400 mg de ribociclib. Las C_{max} y AUC_{last} para LEQ803 (un metabolito importante de ribociclib que supone menos del 10% de la exposición original) disminuyeron en un 96% y 98%, respectivamente. Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 incluyendo, aunque no exclusivamente, los siguientes: claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, ritonavir, nefazodona, neflavinavir, posaconazol, saquinavir, telaprevir, telitromicina, verapamilo y voriconazol (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Se deben considerar medicamentos concomitantes alternativos con menos potencial para inhibir CYP3A4 y se debe controlar a los pacientes para detectar los AA (acontecimientos adversos) relacionadas con ribociclib (ver las secciones Posología y forma de administración y Advertencias y precauciones especiales de empleo). Si no se puede evitar la administración conjunta de Kisqali con un inhibidor potente de CYP3A4, se debe reducir la dosis de Kisqali tal como se describe en la sección Posología y forma de administración. Sin embargo, no se dispone de datos clínicos con estos ajustes de dosis. Debido a la variabilidad interpaciente, los ajustes de dosis recomendados pueden no ser óptimos en todos los pacientes, por lo tanto, se recomienda un control estrecho de los AA relacionados con ribociclib. En caso de aparición de toxicidad relacionada con ribociclib, se debe modificar la dosis o se debe interrumpir el tratamiento hasta que se resuelva la toxicidad (ver la sección Posología y forma de administración). Si se suspende el inhibidor potente de CYP3A4, después de al menos 5 vidas medias del inhibidor de CYP3A4 (consultar la ficha técnica del inhibidor de CYP3A4 en cuestión), Kisqali se debe reanudar a la misma dosis utilizada antes de iniciar el tratamiento con un inhibidor potente de CYP3A4. Las simulaciones farmacocinéticas con base fisiológica sugieren que a una dosis de 600 mg de ribociclib, un inhibidor moderado de CYP3A4 (eritromicina), puede aumentar la C_{max} y AUC de ribociclib en el estado estacionario 1,2 veces y 1,3 veces, respectivamente. Para pacientes a los que se había reducido la dosis de ribociclib a 400 mg una vez al día, el aumento en la C_{max} y AUC en el estado estacionario se estimó en 1,4 y 2,1 veces respectivamente. El efecto a la dosis de 200 mg una vez al día previsto fue un aumento de 1,7 y 2,8 veces, respectivamente. No se requieren ajustes de dosis de ribociclib al inicio del tratamiento con inhibidores leves o moderados de CYP3A4. Sin embargo, se recomienda un control de los AA relacionados con ribociclib. Se debe advertir a los pacientes que eviten tomar pomelo o zumo de pomelo. Se sabe que estos inhiben los enzimas del citocromo CYP3A4 y pueden aumentar la exposición de ribociclib. Sustancias que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de ribociclib. La administración conjunta en individuos sanos del inductor potente de CYP3A4 rifampicina (600 mg diarios durante 14 días) con una dosis única de 600 mg de ribociclib disminuyó las AUC_{inf} y C_{max} en un 89% y 81%, respectivamente, comparado con una dosis única de 600 mg de ribociclib administrada sola. La C_{max} de LEQ803 aumentó 1,7 veces y la AUC_{inf} disminuyó un 27%, respectivamente. Por lo tanto, el uso concomitante de inductores potentes de CYP3A4 puede suponer una disminución en la exposición y, consecuentemente, un riesgo de falta de eficacia. Se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes de CYP3A4, incluyendo, aunque no exclusivamente, fenitoína, rifampicina, carbamecepina e Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). Se debe considerar un medicamento concomitante alternativo si potencial o con un mínimo potencial de inducir CYP3A4. No se ha estudiado el efecto de un inductor moderado de CYP3A4 sobre la exposición de ribociclib. Las simulaciones farmacocinéticas con base fisiológica sugieren que un inductor moderado de CYP3A4 (efavirenz) puede disminuir la C_{max} y AUC de ribociclib en el estado estacionario en un 51% y un 70%, respectivamente. Por lo tanto, el uso concomitante de inductores moderados de CYP3A4 puede suponer una disminución en la exposición y, consecuentemente, un riesgo de eficacia alterada, en particular en pacientes tratados con ribociclib a 400 mg o 200 mg una vez al día. Sustancias a las que Kisqali puede alterar su concentración plasmática. Ribociclib es un inhibidor de CYP3A4 de moderado a potente y puede interactuar con medicamentos que se metabolizan por vía CYP3A4, lo que puede suponer un aumento de las concentraciones plasmáticas del medicamento utilizado de forma concomitante. La administración conjunta de midazolam (sustrato de CYP3A4) con dosis múltiples de Kisqali (400 mg) aumentó la exposición de midazolam en un 280% (3,80 veces) en individuos sanos, comparado con la administración de midazolam solo. Las simulaciones realizadas con modelos farmacocinéticos con base fisiológica sugirieron que Kisqali administrado a la dosis clínicamente relevante de 600 mg se espera que aumente el AUC de midazolam unas 5,2 veces. Por lo tanto, en general, cuando se administra ribociclib de forma conjunta con otros medicamentos, se debe consultar la Ficha Técnica del otro medicamento para comprobar las recomendaciones sobre la administración conjunta con inhibidores de CYP3A4. Se recomienda precaución en caso de uso concomitante con sustratos de CYP3A4 sensibles con un estrecho margen terapéutico (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Se puede tener que reducir la dosis de un sustrato de CYP3A4 sensible con un estrecho margen terapéutico, incluyendo, aunque no exclusivamente, alfentanilo, ciclosporina, everolimus, fentanilo, sirolimus y tacrolimus, puesto que ribociclib puede aumentar su exposición. Se debe evitar la administración conjunta de ribociclib a la dosis de 600 mg con los siguientes sustratos de CYP3A4: alfuzosina, amiodarona, cisaprida, pimocida, quinidina, ergotamina, dihidroergotamina, quetiapina, lovastatina, simvastatina, sildenafil, midazolam, triazolam. La administración conjunta de cafeína (sustrato de CYP1A2) con dosis múltiples de Kisqali (400 mg) aumentó la exposición de cafeína un 20% (1,20 veces), comparado con la administración de cafeína sola, en individuos sanos. A la dosis clínicamente relevante de 600 mg, las simulaciones que utilizan modelos PBPK predijeron solo efectos inhibidores débiles de ribociclib sobre los sustratos de CYP1A2 (aumento del AUC de <2 veces). Sustancias que son sustratos de transportadores. Las evaluaciones *in vitro* indican que ribociclib tiene un potencial para inhibir la actividad de los transportadores de fármacos P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 y BSEP. Se recomienda precaución y un control de la toxicidad durante el tratamiento concomitante con sustratos sensibles de estos transportadores que muestran un estrecho margen terapéutico, incluyendo, aunque no exclusivamente, digoxina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y metformina. Interacciones fármaco-alimentos. Kisqali se puede administrar con o sin comida (ver la sección Posología y forma de administración). Medicamentos que elevan el pH gástrico. Ribociclib muestra una alta solubilidad a un pH de 4,5 o inferior y en medios

y posteriormente, según esté clínicamente indicado. Se debe corregir cualquier anomalía antes de iniciar el tratamiento con Kisqali y durante el tratamiento con Kisqali. Se debe evitar el uso de Kisqali en pacientes que ya presentan o que tienen un riesgo significativo de presentar una prolongación del intervalo QTc. Esto incluye a pacientes: con síndrome de QT largo; con enfermedad cardíaca significativa o no controlada, incluyendo infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina inestable y bradiarritmias; con alteraciones de los electrolitos. Se debe evitar el uso de Kisqali con medicamentos que se conoce que prolongan el intervalo QTc y/o con inhibidores potentes de CYP3A4, puesto que esto puede suponer una prolongación del intervalo QTcF clínicamente significativa (ver las secciones Posología y forma de administración e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Si no se puede evitar el tratamiento con un inhibidor potente de CYP3A4, se debe reducir la dosis a 400 mg una vez al día (ver las secciones Posología y forma de administración e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). En función de la prolongación de QT observada durante el tratamiento, se puede tener que interrumpir, reducir o suspender el tratamiento con Kisqali, tal como se describe en la Tabla 4 (ver las secciones Posología y forma de administración y Reacciones adversas). Sustratos de CYP3A4. Ribociclib es un inhibidor potente de CYP3A4 a la dosis de 600 mg y un inhibidor moderado de CYP3A4 a la dosis de 400 mg. Por lo tanto, ribociclib puede interactuar con medicamentos que se metabolizan mediante CYP3A4, lo que puede suponer un aumento en las concentraciones plasmáticas de los sustratos de CYP3A4 (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Se recomienda precaución en caso de uso concomitante con sustratos de CYP3A4 sensibles con un estrecho margen terapéutico y se debe consultar la FT de los otros productos para las recomendaciones sobre la administración conjunta con inhibidores de CYP3A4. Mujeres en edad fértil. Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que deben usar un método efectivo de anticoncepción mientras están tomando Kisqali y durante al menos 21 días después de la última dosis (ver sección Fertilidad, embarazo y lactancia). Lecitina de soja. Kisqali contiene lecitina de soja. Los pacientes que tienen hipersensibilidad a cacahuete o soja no deben tomar Kisqali (ver sección Contraindicaciones). Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Sustancias que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de ribociclib. Ribociclib se metaboliza principalmente mediante CYP3A4. Por lo tanto, los medicamentos que pueden influir sobre la actividad enzimática de CYP3A4 pueden alterar la farmacocinética de ribociclib. La administración conjunta en individuos sanos del inhibidor potente de CYP3A4

Tabla 6. Reacciones adversas observadas en tres ensayos clínicos de fase III

Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	
Infecciones ¹	Muy frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Neutropenia, leucopenia, anemia	Muy frecuentes
Linfopenia, trombocitopenia, neutropenia febril	Frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Disminución del apetito	Muy frecuentes
Hipocalcemia, hipopotasemia, hipofosfatemia	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	
Cefalea, mareo	Muy frecuentes
Vértigo	Frecuentes
Trastornos oculares	
Aumento de lagrimeo, sequedad ocular	Frecuentes
Trastornos cardíacos	
Síncope	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Disnea, tos	Muy frecuentes
Trastornos gastrointestinales	
Náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento, estomatitis, dolor abdominal ²	Muy frecuentes
Disgeusia, dispepsia	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares	
Hepatotoxicidad ³	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Alopecia, erupción ⁴ , prurito	Muy frecuentes
Eritema, piel seca, vitiligo	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Dolor de espalda	Muy frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Fatiga, edema periférico, astenia, pirexia	Muy frecuentes
Boca seca, dolor orofaríngeo	Frecuentes
Exploraciones complementarias	
Pruebas de función hepática anormales ⁵	Muy frecuentes
Aumento de creatinina en la sangre, prolongación de QT en el electrocardiograma	Frecuentes

¹Infecciones: infecciones del tracto urinario, infecciones del tracto respiratorio, gastroenteritis, sepsis (<1%).
²Dolor abdominal: dolor abdominal, dolor abdominal superior.
³Hepatotoxicidad: daño hepatocelular, daño hepático inducido por el fármaco (<1%), hepatotoxicidad, insuficiencia hepática, hepatitis autoinmune (un único caso).
⁴Erupción: erupción, erupción maculopapular, erupción prurítica.
⁵Pruebas de función hepática anormales: aumento de ALT, aumento de AST, aumento de bilirrubina en sangre.

Las evaluaciones *in vitro* indican que ribociclib tiene un potencial para inhibir la actividad de los transportadores de fármacos P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 y BSEP. Se recomienda precaución y un control de la toxicidad durante el tratamiento concomitante con sustratos sensibles de estos transportadores que muestran un estrecho margen terapéutico, incluyendo, aunque no exclusivamente, digoxina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y metformina. Interacciones fármaco-alimentos. Kisqali se puede administrar con o sin comida (ver la sección Posología y forma de administración). Medicamentos que elevan el pH gástrico. Ribociclib muestra una alta solubilidad a un pH de 4,5 o inferior y en medios

relevantes biológicamente (a pH 5,0 y 6,5). No se ha evaluado en un ensayo clínico la administración conjunta de ribociclib con medicamentos que elevan el pH gástrico; sin embargo no se observó una absorción de ribociclib alterada en los análisis farmacocinéticos de la población y farmacocinéticos no compartimentales. **Interacción fármaco-fármaco entre ribociclib y letrozol.** Los datos de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama y los análisis farmacocinéticos de la población indican que no hay interacción de fármacos entre ribociclib y letrozol después de la administración conjunta de estos medicamentos. **Interacción fármaco-fármaco entre ribociclib y anastrozol.** Los datos de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama indican que no hay interacción clínicamente relevante entre ribociclib y anastrozol después de la administración conjunta de estos medicamentos. **Interacción fármaco-fármaco entre ribociclib y fulvestrant.** Los datos de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama indican que no se observan efectos clínicamente relevantes de fulvestrant sobre la exposición a ribociclib después de la administración conjunta de estos medicamentos. **Interacción fármaco-fármaco entre ribociclib y tamoxifeno.** Los datos de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama indican que la exposición a tamoxifeno aumentó aproximadamente 2 veces después de la administración conjunta de ribociclib y tamoxifeno. **Interacción fármaco-fármaco entre ribociclib y anticonceptivos orales.** No se han realizado estudios de interacción fármaco-fármaco entre ribociclib y anticonceptivos orales (ver sección Fertilidad, embarazo y lactancia). **Interacciones previstas. Medicamentos antiarrítmicos y otros medicamentos que prolongan el intervalo QT.** Se debe evitar la administración conjunta de Kisqali con medicamentos con un conocido potencial para prolongar el intervalo QT como medicamentos antiarrítmicos (incluyendo, aunque no exclusivamente, amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina y sotalol), y otros medicamentos que se conoce que prolongan el intervalo QT (incluyendo, aunque no exclusivamente, cloroquina, halofantrina, claritromicina, ciprofloxacino, levofloxacino, azitromicina, haloperidol, metadona, moxifloxacina, bepridilo, pimocida y ondansetrón intravenosos) (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). No se recomienda tampoco el uso de Kisqali en combinación con tamoxifeno (ver secciones Indicaciones terapéuticas y Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Fertilidad, embarazo y lactancia. Mujeres en edad fértil/Anticoncepción.** Se debe verificar la ausencia de embarazo antes de iniciar el tratamiento con Kisqali. Las mujeres en edad fértil que reciben tratamiento con Kisqali deben utilizar anticonceptivos efectivos (p.ej. anticoncepción de doble barrera) durante el tratamiento y durante al menos 21 días después de finalizar el tratamiento con Kisqali. **Embarazo.** No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. En base a los hallazgos en animales, ribociclib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No se recomienda Kisqali durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen anticoncepción. **Lactancia.** Se desconoce si ribociclib está presente en la leche humana. No existen datos sobre los efectos de ribociclib en lactantes o los efectos de ribociclib sobre la producción de leche. Ribociclib y sus metabolitos pasan rápidamente a la leche de las ratas lactantes. Las pacientes que están tomando Kisqali no deben dar lactancia materna durante al menos 21 días después de la última dosis. **Fertilidad.** No existen datos clínicos disponibles sobre los efectos de ribociclib en la fertilidad. En base a los estudios en animales, ribociclib puede alterar la fertilidad en hombres en edad fértil. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Kisqali sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se debe advertir a los pacientes que tengan precaución al conducir o utilizar máquinas en caso de que presenten fatiga, mareo o vértigo durante el tratamiento con Kisqali (ver sección Reacciones adversas). **Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** La evaluación de seguridad global de Kisqali está basada en el conjunto de datos agrupados de 1065 pacientes que recibieron Kisqali en combinación con tratamiento hormonal (N=582 en combinación con un inhibidor de la aromatasa y N=483 en combinación con fulvestrant) y que fueron incluidos en los ensayos clínicos fase III, controlados con placebo, doble-ciego, aleatorizados (MONALEESA-2, MONALEESA-7 subgrupo de NSAI y MONALEESA-3) en cáncer de mama avanzado o metastásico HER2 negativo, HR positivo. La mediana de duración de exposición al tratamiento con Kisqali en el conjunto de datos agrupados de los estudios fase III fue de 16,5 meses, con un 61,7% de pacientes expuestos ≥ 12 meses. Se notificaron reducciones de dosis debido a efectos adversos, independientemente de la causalidad, en un 37,3% de los pacientes que recibieron Kisqali en los ensayos clínicos fase III independientemente de la combinación y se notificaron interrupciones permanentes del tratamiento en un 7,0% de los pacientes que recibieron Kisqali y cualquier combinación en los ensayos clínicos fase III. Las RA más frecuentes y las RA más frecuentes de grado 3/4 (notificadas con una frecuencia $\geq 20\%$ y $\geq 2\%$, respectivamente) en el conjunto de datos agrupados para las cuales la frecuencia para Kisqali más cualquier combinación supera la frecuencia de placebo más cualquier combinación fueron infecciones, neutropenia, leucopenia, cefalea, tos, náuseas, fatiga, diarrea, vómitos, estreñimiento, alopecia y erupción, e infecciones, neutropenia, leucopenia, anemia, pruebas de función hepática anormales, linfopenia, hipofosfatemia y vómitos respectivamente. **Tabla de reacciones adversas.** Se listan las reacciones adversas de los ensayos clínicos de fase III (Tabla 6) de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Dentro de cada clase de sistema orgánico, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, con las reacciones más frecuentes primero. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, la correspondiente categoría de frecuencia para cada reacción adversa se basa en la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); y no conocidas (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles). **Descripción de reacciones adversas seleccionadas. Neutropenia.** La neutropenia fue la reacción adversa notificada de forma más frecuente (73,7%) y se notificó una disminución en el recuento de neutrófilos de grado 3 o 4 en un 58,6% de los pacientes que recibieron Kisqali más cualquier combinación en los ensayos de fase III. Entre los pacientes que presentaron neutropenia de grado 2, 3 o 4, la mediana de tiempo hasta la aparición fue de 16 días, para aquellos pacientes que presentaron un acontecimiento. La mediana de tiempo hasta la resolución del grado ≥ 3 (hasta la normalización o a grado < 3) fue de 12 días en los brazos de Kisqali más cualquier combinación, después de la interrupción y/o reducción y/o suspensión del tratamiento. Se notificó neutropenia febril en alrededor del 1,4% de los pacientes expuestos a Kisqali en los ensayos de fase III. Se debe advertir a los pacientes que notifiquen de forma rápida la aparición de fiebre. Según su gravedad, la neutropenia se manejó mediante controles de laboratorio, interrupción del tratamiento y/o modificación de la dosis. La suspensión del tratamiento debido a neutropenia fue baja (0,8%) (ver secciones Posología y forma de administración y Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Toxicidad hepatobiliar.** En los ensayos clínicos de fase III, se observaron acontecimientos de toxicidad hepatobiliar en una proporción de pacientes mayor en los brazos de Kisqali más cualquier combinación que en los brazos de placebo más cualquier combinación (23,2% frente a 16,5%, respectivamente), con más efectos adversos de grado 3/4 notificados en los pacientes tratados con Kisqali más cualquier combinación (11,4% frente a 5,4%, respectivamente). Se observaron aumentos de las transaminasas. Se notificaron aumentos de grado 3 o 4 de ALT (9,7% frente a 1,5%) y de AST (6,7% frente a 2,1%) en los brazos de Kisqali y placebo respectivamente. Se notificaron elevaciones concurrentes de ALT o AST superiores a tres veces el límite superior de la normalidad y de bilirrubina total de más de dos veces el límite superior de la normalidad, con fosfatasa alcalina normal, en ausencia de colestasis, en 6 pacientes (4 pacientes en el Ensayo A2301 [MONALEESA-2], cuyos niveles recuperaron la normalidad en 154 días y 2 pacientes en el Ensayo F2301 [MONALEESA-3], cuyos niveles recuperaron la normalidad en 121 y 532 días, respectivamente, después de interrumpir el tratamiento con Kisqali). No se notificó ninguno de estos casos en el Ensayo E2301 (MONALEESA-7). Se notificaron interrupciones y/o ajustes de la dosis debidos a acontecimientos de toxicidad hepatobiliar en un 10,4% de los pacientes tratados con Kisqali más cualquier combinación, principalmente debidos al aumento de ALT (6,9%) y/o aumento de AST (6,1%). Se observaron interrupciones del tratamiento con Kisqali más cualquier combinación debidas a pruebas de la función hepática anormales o hepatotoxicidad en un 2,3% y 0,4% de los pacientes respectivamente (ver las secciones Posología y forma de administración y Advertencias y precauciones especiales de empleo). En los ensayos clínicos de fase III, el 83,2% (89/107) de los eventos de aumentos de ALT o AST de grado 3 o 4 aparecieron durante los primeros 6 meses de tratamiento. Entre los pacientes que presentaron elevaciones de ALT/AST de grado 3 o 4, la mediana de tiempo hasta la aparición fue de 85 días para los brazos de Kisqali más cualquier combinación. La mediana de tiempo hasta la resolución (hasta la normalización o a grado ≤ 2) fue de 22 días en los brazos de Kisqali más cualquier combinación. **Prolongación de QT.** En el ensayo E2301 (MONALEESA-7), el aumento medio de QTcF observado respecto al valor inicial fue aproximadamente 10 ms superior en el subgrupo de tamoxifeno más placebo comparado con el subgrupo de NSAI más placebo, sugiriendo que tamoxifeno solo tenía un efecto de prolongación de QTcF que puede contribuir a los valores de QTcF observados en el grupo de Kisqali más tamoxifeno. En el brazo de placebo apareció un aumento del intervalo QTcF de > 60 ms respecto al valor inicial en 6/90 pacientes (6,7%) que recibieron tamoxifeno y en ningún paciente que recibía un NSAI. Se observó un aumento del intervalo QTcF de > 60 ms respecto al valor inicial en 14/87 pacientes (16,1%) que recibían Kisqali más tamoxifeno y en 18/245 pacientes (7,3%) que recibían Kisqali más un NSAI. No se recomienda el uso de Kisqali en combinación con tamoxifeno. En los ensayos clínicos de fase III el 8,4% de los pacientes en los brazos de Kisqali más inhibidor de aromatasa o fulvestrant y el 3,2% en los brazos de placebo más inhibidor de aromatasa o fulvestrant presentaron al menos un acontecimiento de prolongación del intervalo QT (incluyendo QT prolongado del ECG y síncope). La revisión de los datos de ECG mostró que 14 pacientes (1,3%) presentaron un valor de QTcF posbasal de > 500 ms, y 59 pacientes (5,6%) presentaron un aumento de > 60 ms respecto al valor inicial en los intervalos QTcF. No se notificó ningún caso de torsade de pointes. Se notificaron interrupciones/ajustes de dosis en un 2,3% de los pacientes tratados con Kisqali más inhibidor de aromatasa o fulvestrant debido al QT prolongado del electrocardiograma y síncope. El análisis de los datos de ECG mostró 52 pacientes (4,9%) y 11 pacientes (1,4%) con al menos un QTcF posbasal > 480 ms en los brazos de Kisqali más inhibidor de aromatasa o fulvestrant y los brazos de placebo más inhibidor de aromatasa o fulvestrant, respectivamente. Entre los pacientes que presentaron una prolongación del QTcF > 480 ms, la mediana de tiempo hasta la aparición fue de 15 días independientemente de la combinación y estos cambios fueron reversibles con la interrupción y/o la reducción de la dosis (ver secciones Posología y forma de administración y Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **Sobredosis.** Existe solo experiencia limitada con casos notificados de sobredosis con Kisqali. En caso de sobredosis, pueden aparecer síntomas como náuseas y vómitos. Además, puede aparecer toxicidad hematológica (p.ej. neutropenia, trombocitopenia) y posible prolongación del QTc. Se deben iniciar medidas de soporte general en todos los casos de sobredosis según sea necesario. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes. Núcleo del comprimido.** Celulosa microcristalina; Crospovidona tipo A; Hidroxipropil celulosa de bajo grado de sustitución; Estearato de magnesio; Sílice coloidal anhidra. **Cubierta pelicular.** Óxido de hierro negro (E172); Óxido de hierro rojo (E172); Lecitina de soja (E322); Lecitina (de soja); Alcohol polivinílico (parcialmente hidrolizado); Talco; Dióxido de titanio (E171); Goma xantana. **Incompatibilidades.** No procede. **Período de validez.** 3 años. **Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **Naturaleza y contenido del envase.** Blisteres de PVC/PCTFE (polivinilcloruro/policlorotrifluoroetileno) o PA/alu/PVC (poliamida/aluminio/polivinilcloruro) que contienen 14 o 21 comprimidos recubiertos con película. Envases unitarios que contienen 21 o 63 comprimidos recubiertos con película y envases múltiples que contienen 63 (3 envases de 21) o 189 (3 envases de 63) comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Precauciones especiales de eliminación.** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merion Road, Dublin 4, Irlanda. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/17/1221/001-012. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** 22 agosto 2017. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Mayo 2019. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. Con receta médica. Medicamento de Diagnóstico Hospitalario. Reembolsado por el SNS, con dispensación limitada sin necesidad de visado, a los pacientes no hospitalizados, en los Servicios de Farmacia. PVLn KISQALI 21 comprimidos: 1.481,48 €, PVLn KISQALI 63 comprimidos: 4.444,44 €.

*Datos de la población global del estudio. Se incluye población en combinación con tamoxifeno; esta combinación no tiene indicación ni precio reembolso en España. CMA HR+ HER2-: cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor hormonal positivo y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo.

1. Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. N Engl J Med. 2019. 2. Tripathy D, Sohn J, Im S, et al. First-line ribociclib vs placebo with goserelin and tamoxifen or a non-steroidal aromatase inhibitor in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: Results from the randomized phase III MONALEESA-7 trial. Abstract GS2-05. 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, TX. 2017.

relevantes biológicamente (a pH 5,0 y 6,5). No se ha evaluado en un ensayo clínico la administración conjunta de ribociclib con medicamentos que elevan el pH gástrico; sin embargo no se observó una absorción de ribociclib alterada en los análisis farmacocinéticos de la población y farmacocinéticos no compartimentales. **Interacción fármaco-fármaco entre ribociclib y letrozol.** Los datos de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama y los análisis farmacocinéticos de la población indican que no hay interacción de fármacos entre ribociclib y letrozol después de la administración conjunta de estos medicamentos. **Interacción fármaco-fármaco entre ribociclib y anastrozol.** Los datos de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama indican que no hay interacción clínicamente relevante entre ribociclib y anastrozol después de la administración conjunta de estos medicamentos. **Interacción fármaco-fármaco entre ribociclib y fulvestrant.** Los datos de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama indican que no se observan efectos clínicamente relevantes de fulvestrant sobre la exposición a ribociclib después de la administración conjunta de estos medicamentos. **Interacción fármaco-fármaco entre ribociclib y tamoxifeno.** Los datos de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama indican que la exposición a tamoxifeno aumentó aproximadamente 2 veces después de la administración conjunta de ribociclib y tamoxifeno. **Interacción fármaco-fármaco entre ribociclib y anticonceptivos orales.** No se han realizado estudios de interacción fármaco-fármaco entre ribociclib y anticonceptivos orales (ver sección Fertilidad, embarazo y lactancia). **Interacciones previstas. Medicamentos antiarrítmicos y otros medicamentos que prolongan el intervalo QT.** Se debe evitar la administración conjunta de Kisqali con medicamentos con un conocido potencial para prolongar el intervalo QT como medicamentos antiarrítmicos (incluyendo, aunque no exclusivamente, amiodarona, disipiramide, procainamida, quinidina y sotalol), y otros medicamentos que se conoce que prolongan el intervalo QT (incluyendo, aunque no exclusivamente, cloroquina, halofantrina, claritromicina, ciprofloxacino, levofloxacino, azitromicina, haloperidol, metadona, moxifloxacina, bepridol, pimocida y ondansetrón intravenosos) (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). No se recomienda tampoco el uso de Kisqali en combinación con tamoxifeno (ver secciones Indicaciones terapéuticas y Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Fertilidad, embarazo y lactancia. Mujeres en edad fértil/Anticoncepción.** Se debe verificar la ausencia de embarazo antes de iniciar el tratamiento con Kisqali. Las mujeres en edad fértil que reciben tratamiento con Kisqali deben utilizar anticonceptivos efectivos (p.ej. anticoncepción de doble barrera) durante el tratamiento y durante al menos 21 días después de finalizar el tratamiento con Kisqali. **Embarazo.** No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. En base a los hallazgos en animales, ribociclib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No se recomienda Kisqali durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen anticoncepción. **Lactancia.** Se desconoce si ribociclib está presente en la leche humana. No existen datos sobre los efectos de ribociclib en lactantes o los efectos de ribociclib sobre la producción de leche. Ribociclib y sus metabolitos pasan rápidamente a la leche de las ratas lactantes. Las pacientes que están tomando Kisqali no deben dar lactancia materna durante al menos 21 días después de la última dosis. **Fertilidad.** No existen datos clínicos disponibles sobre los efectos de ribociclib en la fertilidad. En base a los estudios en animales, ribociclib puede alterar la fertilidad en hombres en edad fértil. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Kisqali sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se debe advertir a los pacientes que tengan precaución al conducir o utilizar máquinas en caso de que presenten fatiga, mareo o vértigo durante el tratamiento con Kisqali (ver sección Reacciones adversas). **Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** La evaluación de seguridad global de Kisqali está basada en el conjunto de datos agrupados de 1065 pacientes que recibieron Kisqali en combinación con tratamiento hormonal (N=582 en combinación con un inhibidor de la aromatasa y N=483 en combinación con fulvestrant) y que fueron incluidos en los ensayos clínicos fase III, controlados con placebo, doble-ciego, aleatorizados (MONALEESA-2, MONALEESA-7 subgrupo de NSAI y MONALEESA-3) en cáncer de mama avanzado o metastásico HER2 negativo, HR positivo. La mediana de duración de exposición al tratamiento con Kisqali en el conjunto de datos agrupados de los estudios fase III fue de 16,5 meses, con un 61,7% de pacientes expuestos ≥ 12 meses. Se notificaron reducciones de dosis debido a efectos adversos, independientemente de la causalidad, en un 37,3% de los pacientes que recibieron Kisqali en los ensayos clínicos fase III independientemente de la combinación y se notificaron interrupciones permanentes del tratamiento en un 7,0% de los pacientes que recibieron Kisqali y cualquier combinación en los ensayos clínicos fase III. Las RA más frecuentes y las RA más frecuentes de grado 3/4 (notificadas con una frecuencia $\geq 20\%$ y $\geq 2\%$, respectivamente) en el conjunto de datos agrupados para las cuales la frecuencia para Kisqali más cualquier combinación supera la frecuencia de placebo más cualquier combinación fueron infecciones, neutropenia, leucopenia, cefalea, tos, náuseas, fatiga, diarrea, vómitos, estreñimiento, alopecia y erupción, e infecciones, neutropenia, leucopenia, anemia, pruebas de función hepática anormales, linfopenia, hipofosfatemia y vómitos respectivamente. **Tabla de reacciones adversas.** Se listan las reacciones adversas de los ensayos clínicos de fase III (Tabla 6) de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Dentro de cada clase de sistema orgánico, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, con las reacciones más frecuentes primero. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, la correspondiente categoría de frecuencia para cada reacción adversa se basa en la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); y no conocidas (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles). **Descripción de reacciones adversas seleccionadas. Neutropenia.** La neutropenia fue la reacción adversa notificada de forma más frecuente (73,7%) y se notificó una disminución en el recuento de neutrófilos de grado 3 o 4 en un 58,6% de los pacientes que recibieron Kisqali más cualquier combinación en los ensayos de fase III. Entre los pacientes que presentaron neutropenia de grado 2, 3 o 4, la mediana de tiempo hasta la aparición fue de 16 días, para aquellos pacientes que presentaron un acontecimiento. La mediana de tiempo hasta la resolución del grado ≥ 3 (hasta la normalización o a grado < 3) fue de 12 días en los brazos de Kisqali más cualquier combinación, después de la interrupción y/o reducción y/o suspensión del tratamiento. Se notificó neutropenia febril en alrededor del 1,4% de los pacientes expuestos a Kisqali en los ensayos de fase III. Se debe advertir a los pacientes que notifiquen de forma rápida la aparición de fiebre. Según su gravedad, la neutropenia se manejó mediante controles de laboratorio, interrupción del tratamiento y/o modificación de la dosis. La suspensión del tratamiento debido a neutropenia fue baja (0,8%) (ver secciones Posología y forma de administración y Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Toxicidad hepatobiliar.** En los ensayos clínicos de fase III, se observaron acontecimientos de toxicidad hepatobiliar en una proporción de pacientes mayor en los brazos de Kisqali más cualquier combinación que en los brazos de placebo más cualquier combinación (23,2% frente a 16,5%, respectivamente), con más efectos adversos de grado 3/4 notificados en los pacientes tratados con Kisqali más cualquier combinación (11,4% frente a 5,4%, respectivamente). Se observaron aumentos de las transaminasas. Se notificaron aumentos de grado 3 o 4 de ALT (9,7% frente a 1,5%) y de AST (6,7% frente a 2,1%) en los brazos de Kisqali y placebo respectivamente. Se notificaron elevaciones concurrentes de ALT o AST superiores a tres veces el límite superior de la normalidad y de bilirrubina total de más de dos veces el límite superior de la normalidad, con fosfatasa alcalina normal, en ausencia de colestasis, en 6 pacientes (4 pacientes en el Ensayo A2301 [MONALEESA-2], cuyos niveles recuperaron la normalidad en 154 días y 2 pacientes en el Ensayo F2301 [MONALEESA-3], cuyos niveles recuperaron la normalidad en 121 y 532 días, respectivamente, después de interrumpir el tratamiento con Kisqali). No se notificó ninguno de estos casos en el Ensayo E2301 (MONALEESA-7). Se notificaron interrupciones y/o ajustes de la dosis debidos a acontecimientos de toxicidad hepatobiliar en un 10,4% de los pacientes tratados con Kisqali más cualquier combinación, principalmente debidos al aumento de ALT (6,9%) y/o aumento de AST (6,1%). Se observaron interrupciones del tratamiento con Kisqali más cualquier combinación debidas a pruebas de la función hepática anormales o hepatotoxicidad en un 2,3% y 0,4% de los pacientes respectivamente (ver las secciones Posología y forma de administración y Advertencias y precauciones especiales de empleo). En los ensayos clínicos de fase III, el 83,2% (89/107) de los eventos de aumentos de ALT o AST de grado 3 o 4 aparecieron durante los primeros 6 meses de tratamiento. Entre los pacientes que presentaron elevaciones de ALT/AST de grado 3 o 4, la mediana de tiempo hasta la aparición fue de 85 días para los brazos de Kisqali más cualquier combinación. La mediana de tiempo hasta la resolución (hasta la normalización o a grado ≤ 2) fue de 22 días en los brazos de Kisqali más cualquier combinación. **Prolongación de QT.** En el ensayo E2301 (MONALEESA-7), el aumento medio de QTcF observado respecto al valor inicial fue aproximadamente 10 ms superior en el subgrupo de tamoxifeno más placebo comparado con el subgrupo de NSAI más placebo, sugiriendo que tamoxifeno solo tenía un efecto de prolongación de QTcF que puede contribuir a los valores de QTcF observados en el grupo de Kisqali más tamoxifeno. En el brazo de placebo apareció un aumento del intervalo QTcF de > 60 ms respecto al valor inicial en 6/90 pacientes (6,7%) que recibieron tamoxifeno y en ningún paciente que recibía un NSAI. Se observó un aumento del intervalo QTcF de > 60 ms respecto al valor inicial en 14/87 pacientes (16,1%) que recibían Kisqali más tamoxifeno y en 18/245 pacientes (7,3%) que recibían Kisqali más un NSAI. No se recomienda el uso de Kisqali en combinación con tamoxifeno. En los ensayos clínicos de fase III el 8,4% de los pacientes en los brazos de Kisqali más inhibidor de aromatasa o fulvestrant y el 3,2% en los brazos de placebo más inhibidor de aromatasa o fulvestrant presentaron al menos un acontecimiento de prolongación del intervalo QT (incluyendo QT prolongado del ECG y síncope). La revisión de los datos de ECG mostró que 14 pacientes (1,3%) presentaron un valor de QTcF posbasal de > 500 ms, y 59 pacientes (5,6%) presentaron un aumento de > 60 ms respecto al valor inicial en los intervalos QTcF. No se notificó ningún caso de torsade de pointes. Se notificaron interrupciones/ajustes de dosis en un 2,3% de los pacientes tratados con Kisqali más inhibidor de aromatasa o fulvestrant debido al QT prolongado del electrocardiograma y síncope. El análisis de los datos de ECG mostró 52 pacientes (4,9%) y 11 pacientes (1,4%) con al menos un QTcF posbasal > 480 ms en los brazos de Kisqali más inhibidor de aromatasa o fulvestrant y los brazos de placebo más inhibidor de aromatasa o fulvestrant, respectivamente. Entre los pacientes que presentaron una prolongación del QTcF > 480 ms, la mediana de tiempo hasta la aparición fue de 15 días independientemente de la combinación y estos cambios fueron reversibles con la interrupción y/o la reducción de la dosis (ver secciones Posología y forma de administración y Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **Sobredosis.** Existe solo experiencia limitada con casos notificados de sobredosis con Kisqali. En caso de sobredosis, pueden aparecer síntomas como náuseas y vómitos. Además, puede aparecer toxicidad hematológica (p.ej. neutropenia, trombocitopenia) y posible prolongación del QTc. Se deben iniciar medidas de soporte general en todos los casos de sobredosis según sea necesario. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes. Núcleo del comprimido.** Celulosa microcristalina; Crospovidona tipo A; Hidroxipropil celulosa de bajo grado de sustitución; Estearato de magnesio; Sílice coloidal anhidra. **Cubierta pelicular.** Óxido de hierro negro (E172); Óxido de hierro rojo (E172); Lecitina de soja (E322); Lecitina (de soja); Alcohol polivinílico (parcialmente hidrolizado); Talco; Dióxido de titanio (E171); Goma xantana. **Incompatibilidades.** No procede. **Período de validez.** 3 años. **Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **Naturaleza y contenido del envase.** Blisteres de PVC/PCTFE (polivinilcloruro/policlorotrifluoroetileno) o PA/alu/PVC (poliamida/aluminio/polivinilcloruro) que contienen 14 o 21 comprimidos recubiertos con película. Envases unitarios que contienen 21 o 63 comprimidos recubiertos con película y envases múltiples que contienen 63 (3 envases de 21) o 189 (3 envases de 63) comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Precauciones especiales de eliminación.** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Novartis Europharm Limited. Vista Building, Elm Park, Merriem Road, Dublin 4, Irlanda. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/17/1221/001-012. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** 22 agosto 2017. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Mayo 2019. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. Con receta médica. Medicamento de Diagnóstico Hospitalario. Reembolsado por el SNS, con dispensación limitada sin necesidad de visado, a los pacientes no hospitalizados, en los Servicios de Farmacia. PVLn KISQALI 21 comprimidos: 1.481,48 €, PVLn KISQALI 63 comprimidos: 4.444,44 €.

*Datos de la población global del estudio. Se incluye población en combinación con tamoxifeno; esta combinación no tiene indicación ni precio reembolso en España. CMA HR+ HER2-: cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor hormonal positivo y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo.

1. Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. N Engl J Med. 2019. 2. Tripathy D, Sohn J, Im S, et al. First-line ribociclib vs placebo with goserelin and tamoxifen or a non-steroidal aromatase inhibitor in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: Results from the randomized phase III MONALEESA-7 trial. Abstract GS2-05. 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, TX. 2017.



KISQALI®

PROLONGA LA VIDA

en pacientes pre/perimenopáusicas

KISQALI® ha demostrado supervivencia global estadísticamente significativa en el estudio de fase 3 MONALEESA-7 vs. monoterapia endocrina en pacientes con CMA HR+ HER2⁻¹⁻³

KISQALI® demuestra:

- **Una mayor tasa de supervivencia vs. el brazo control:**

A los **3,5 años**, la **tasa de supervivencia es mayor al 70 %** en las pacientes tratadas con KISQALI® vs. el 46 % en el brazo control^{*,1}

- **Una mejora de la calidad de vida vs. el brazo control:**

KISQALI® **mejora la calidad de vida relacionada con la salud**, mantenida en el tiempo, en pacientes pre/perimenopáusicas^{*,4}