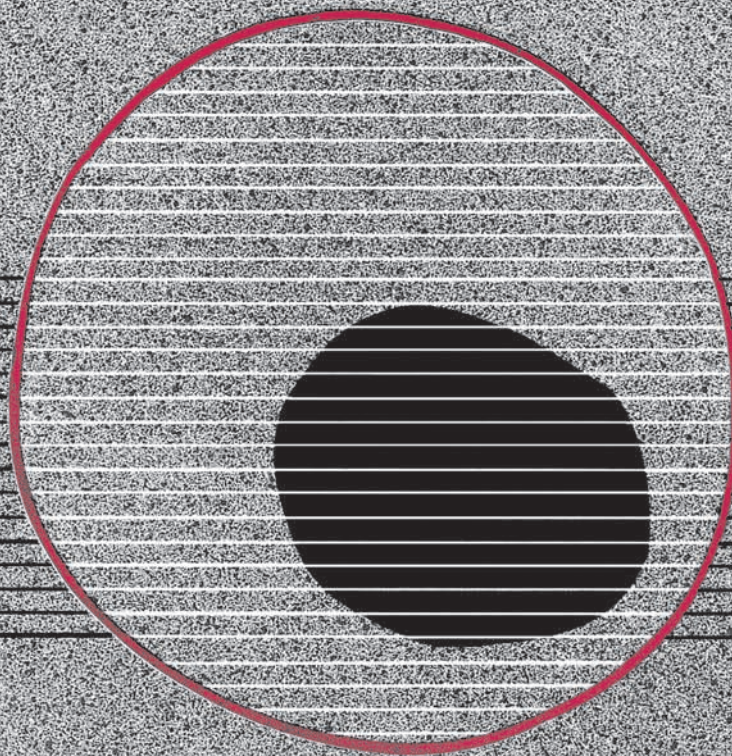


revisiones en

CANCER

EFFECTOS SECUNDARIOS DE LOS TRATAMIENTOS ANTINEOPLÁSICOS I

VOL. 26, NUM. 3, 2012



revisiones en

CANCER

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. Herranz 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 2012. 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.

ARÁN EDICIONES, S.L.

28006 MADRID - Castelló, 128, 1.º - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87
Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com
Departamento de Editorial: Telf. 91 782 00 35 - e-mail: edita@grupoaran.com

<http://www.grupoaran.com>



revisiones en

CANCER

SUMARIO

VOL. 26

NÚM. 3

Toxicidad por quimioterapia: revisión del problema y recogida de datos R. Mondéjar Solís, D. López-Trabada Ataz, Y. Escobar Álvarez	109
Toxicidad gastrointestinal de la quimioterapia antineoplásica M. A. Lara Álvarez, A. López Alfonso, C. Pangua Méndez	120
Toxicidad cardiopulmonar de los antineoplásicos T. Alonso Gordo, E. Segura González, P. Gajate Borau, J. A. García-Sáenz	129
Efectos secundarios de la quimioterapia. El papel de la enfermería oncológica C. Vila Borrajo	141
Toxicidad aguda de la radioterapia G. García Álvarez	145

revisiones en

CANCER

SUMMARY

VOL. 26

No. 3

Chemotherapy toxicity: review and data collection R. Mondéjar Solís, D. López-Trabada Ataz, Y. Escobar Álvarez	109
Gastrointestinal toxicity of cancer chemotherapy M. A. Lara Álvarez, A. López Alfonso, C. Pangua Méndez	120
Cardiopulmonary toxicity of antineoplastic T. Alonso Gordo, E. Segura González, P. Gajate Borau, J. A. García-Sáenz	129
Side effects of chemotherapy. The role of cancer nursing C. Vila Borrajo	141
Acute toxicity of radiation therapy G. García Álvarez	145

Toxicidad por quimioterapia: revisión del problema y recogida de datos

R. MONDÉJAR SOLÍS, D. LÓPEZ-TRABADA ATAZ, Y. ESCOBAR ÁLVAREZ

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

RESUMEN

Los fármacos antitumorales ejercen su acción actuando sobre las células cancerígenas, las cuales comparten procesos metabólicos y funcionales con las células sanas, por lo que cualquier fármaco que actúe sobre las neoplásicas también lo hará, en mayor o menor grado, sobre las demás células del cuerpo. De ahí que los tratamientos quimioterápicos se asocien a una serie de efectos sobre el resto del organismo denominados efectos tóxicos o secundarios, que son citotóxicos en la mayoría de los casos.

La toxicidad derivada del tratamiento de quimioterapia debe ser evaluada minuciosamente tras cada ciclo y la recogida de datos debe incluir su intensidad, frecuencia y duración, considerando tanto los síntomas que no se relacionan con signos físicos evaluables ni alteraciones analíticas (toxicidad subjetiva) como los que aparecen en el examen físico y/o los análisis de laboratorio (toxicidad objetiva).

Los criterios comunes de toxicidad (CTC) son un sistema ordenado según la intensidad de la misma y los diferentes órganos o sistemas afectados; los más empleados son: los del NCI, del ECOG y de la OMS.

La toxicidad inducida por quimioterapia es un evento frecuente en los pacientes que se someten a dicho tratamiento y debemos tenerla en cuenta en todas aquellas personas que inician o han iniciado un tratamiento citostático. Su recogida debe ser sistematizada y su presencia evaluada tras cada ciclo para minimizar sus efectos y no deteriorar la calidad de vida los pacientes durante el tratamiento; también debe considerarse en aquellos pacientes que han concluido dicho tratamiento y se encuentran en fase de seguimiento evolutivo, para diagnosticar de manera precoz cualquier efecto tóxico que pueda aparecer a medio o largo plazo.

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

ABSTRACT

Antitumor drugs exert their action on cancer cells that share metabolic and functional processes with healthy cells, so any drug that acts upon them will exert a greater or lesser effect on the noncancerous cells. Hence, chemotherapeutic treatments associate a number of serious effects on the rest of the body denominated toxic or side effects, cytotoxic effects in most cases. Toxicity due to chemotherapy should be evaluated thoroughly after each chemotherapy cycle. Data collection should include the severity, frequency and duration of the symptoms, taking into account those symptoms that cannot be related to measurable physical signs or laboratory abnormalities (subjective toxicity) or the ones that are related with physical examination or laboratory tests (objective toxicity).

Common Toxicity Criteria (CTC) is an ordered system depending on the severity and the involvement of different systems; the most commonly used are the NCI criteria, the ECOG scale or the WHO scale.

Chemotherapy-induced toxicity is a frequent event in patients who undergo treatment and we must take it into account in all those who initiate or have initiated a cytostatic treatment. Data collection should be systematized and its presence should be assessed after each cycle to minimize the side effects to not impair the quality of life of patients. It should be also considered in patients who have concluded their treatment and undergo evolutionary follow-up to diagnose any toxicity that may appear in the medium to long term.

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

INTRODUCCIÓN

Los fármacos antitumorales ejercen su acción actuando sobre las células cancerígenas pero estas comparten procesos metabólicos y funcionales con las células sanas, las cuales se verán afectadas en mayor o menor grado. La consecuencia de este hecho es que los tratamientos quimioterápicos causan una serie de efectos sobre el resto del organismo, denominados efectos tóxicos o secundarios y que son, en la gran mayoría de los casos, efectos citotóxicos.

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

Dependiendo del momento de aparición de sus efectos, la toxicidad se puede clasificar en: inmediata, precoz, retardada y tardía y los intervalos de tiempo que caracterizan a cada una, así como sus manifestaciones más frecuentes se recogen en la tabla I.

TOXICIDAD INMEDIATA

Es la que se produce en un intervalo entre horas y días después del tratamiento. Las 3 formas más frecuentes son:

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

Son frecuentes en la práctica clínica y se presentan tras una exposición previa al fármaco que las produce; es característico de este tipo de reacciones el cursar de forma sintomática y tener un periodo de latencia tras el contacto previo, de forma que los síntomas aparecen inmediatamente tras la reexposición al fármaco (1).

Las formas clínicas de presentación, por orden de frecuencia, son:

—*Exantema*: aparición de pequeñas pápulas que confluyen hasta formar placas generalizadas; el estado general del paciente es bueno y la resolución, rápida.

—*Eritema fijo pigmentario*: es una placa eritematosa redondeada que, a las pocas horas, evoluciona a una ampolla central que se rompe; mejora en 2-3 semanas, dejando una pigmentación violácea persistente.

—*Urticaria*: son pápulas eritematosas y edematizadas o habones, asociados a un intenso prurito; en ocasiones, se produce angioedema y el paciente presenta dificultad respiratoria aguda.

—*Otras*: hiperpigmentaciones, erupciones acneiformes o eczematosas, psoriasis, vasculitis, reacciones de hipersensibilidad y fotosensibilidad.

Manejo clínico de la reacción de hipersensibilidad:

—La primera medida es la retirada del fármaco responsable; en caso de que sea imprescindible mantenerlo, y siempre que la reacción no haya sido grave, se puede continuar el tratamiento, observando la evolución clínica durante 24-48 horas.

—Los casos leves se resuelven con tratamiento sintomático, antihistamínicos y corticoides tópicos, mientras que los casos graves precisan hospitalización y, en algunos casos, ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos con medidas de soporte vital, cuidado de las mucosas y corticoides intravenosos (2).

EXTRAVASACIÓN

Ocurre cuando los fármacos quimioterápicos entran en contacto directo con los tejidos circundantes durante su infusión intravenosa; la gravedad del cuadro depende de las características del propio fármaco y de su concentración.

Su manejo consiste en interrumpir inmediatamente la infusión, aspirar el fármaco que pueda quedar en el catéter y elevar la extremidad afectada; en la mayoría de los casos se requiere la aplicación de frío local, excepto

TABLA I

CLASIFICACIÓN DE LA TOXICIDAD EN FUNCIÓN DEL MOMENTO DE APARICIÓN

<i>Toxicidad inmediata</i> (horas/días tras QT)	<i>Toxicidad precoz</i> (días/semanas tras QT)	<i>Toxicidad retardada</i> (semanas/meses tras QT)	<i>Toxicidad tardía</i> (meses/años tras QT)
Emesis	Alopecia	Ototoxicidad	Leucemias agudas
Fiebre	Astenia	Anemia	Linfomas
Hiper/hipotensión	Aplasia medular:	Aspermia	Encefalopatía
Flebitis	-Leucopenia	Pigmentación cutánea	Cataratas
Insuficiencia renal aguda	-Anemia	Fibrosis pulmonar	Carcinogénesis
Reacciones de hipersensibilidad	-Trombopenia	Neuropatía periférica	Menopausia precoz
Rash cutáneo	Mucositis	Cardiotoxicidad	Fibrosis hepática/cirrosis
Cistitis hemorrágica	Diarrea	Fibrosis del conducto lagrimal	Osteoporosis
Necrosis tisular local	Íleo paralítico	Ataxia cerebelosa	
Extravasación	Hiper glucemia	Daño hepatocelular	
	Psicosis	Fenómeno de Raynaud	
	Retención hídrica	Síndrome hemolítico-urémico	
	Síndrome pseudogripal	Hiperpigmentación cutánea	
		Hipogonadismo/esterilidad	

con los alcaloides de la vinca, cuya extravasación se trata con calor local y se usarán los antídotos recomendados en función del producto extravasado (3).

EMESIS: NÁUSEAS Y VÓMITOS

La toxicidad digestiva en forma de emesis (náuseas y vómitos) es una de las más frecuentes tras la administración de quimioterapia, pero tras la aparición de los nuevos agentes antieméticos su incidencia ha disminuido y afecta, en la actualidad, aproximadamente al 50% de los pacientes; su intensidad depende del régimen de quimioterapia empleado (del poder emetógeno de cada fármaco, del uso de combinaciones y de la velocidad de la infusión, entre otros) y de factores individuales de cada paciente (edad joven, sexo femenino, antecedente de cinetosis o de emesis postquimioterapia previa). El poder emetógeno de cada fármaco tiene una importancia capital y se describe como la incidencia de emesis con su uso, en ausencia de profilaxis antiemética (Tabla II).

Clasificación de la emesis postquimioterapia en función del momento de aparición

1. *Emesis aguda*: es la que ocurre desde los primeros minutos del tratamiento hasta 24 horas después del mismo; su pico de máxima incidencia e intensidad tiene lugar en las primeras 4-8 horas.

2. *Emesis diferida o retardada*: ocurre transcurridas 24 horas de la administración de la quimioterapia; aparece en casi un 40% de los pacientes, incluso con un correcto tratamiento antiemético durante la fase aguda y su pico de incidencia e intensidad ocurre entre las 48 y 72 horas. La duración total del episodio puede ser de 6-7 días.

3. *Emesis anticipatoria*: aparece en pacientes que han tenido náuseas y/o vómitos intensos durante los ciclos previos y se caracteriza por ocurrir antes de la propia administración de los fármacos, a veces incluso a la vista del hospital o del personal sanitario; se cree que sus mecanismos de producción se corresponden con un modelo de aprendizaje. Son difíciles de controlar y, por ello, se hace hincapié en su prevención mediante un control adecuado de la emesis aguda y diferida desde el primer ciclo.

Tratamiento de la emesis postquimioterapia

En antiemesis, es una axioma que el mejor tratamiento es la prevención (5). Hay numerosos documentos de recomendaciones clínicas para optimizar su resultado (Tabla III).

TOXICIDAD PRECOZ

Es la que se presenta en un intervalo entre varios días y varias semanas después de administrar la quimioterapia. Sus manifestaciones más frecuentes en la clínica son:

ASTENIA

Se define como una sensación de agotamiento físico, emocional y mental persistente; los pacientes la describen como una falta de fuerza generalizada que no encuentra alivio con el descanso.

Se presenta hasta en el 90% de los pacientes oncológicos que reciben quimioterapia y puede persistir –durante meses o años tras finalizar el tratamiento– en más del 50% de los afectados.

TABLA II
PODER EMETÓGENO DE LOS FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS (4)

Riesgo emetógeno	Riesgo alto (emesis > 90%)	Riesgo moderado (emesis 30-90%)	Riesgo bajo (emesis 10-30%)	Riesgo mínimo (emesis < 10%)
Agente	Cisplatino Mecloretamina Carmustina Actinomicina D Dacarbazina Estreptozocina Ciclofosfamida $\geq 1.500 \text{ mg/m}^2$	Oxaliplatino Citarabina $> 1 \text{ g/m}^2$ Ciclofosfamida $< 1.500 \text{ mg/m}^2$ Ifosfamida Carboplatino Daunorrubicina Doxorrubicina Epirubicina Idarrubicina Irinotecan	Paclitaxel Docetaxel Etopósido Cetuximab Trastuzumab Mitoxantrone Topotecan Mitomicina Fluoruracilo Citarabina $\leq 1.000 \text{ mg/m}^2$ Pemetrexed Metotrexate Gemcitabina Bortezomib	Bevacizumab Bleomicina Rituximab Vinblastina Vincristina Vinorelbina Busulfan Fludarabina 2 clorodeoxiadenosina

TABLA III
RECOMENDACIONES CLÍNICAS DE ANTIEMESIS SEGÚN LA NCCN EN VERSIÓN DE 2012 (6)

	<i>Antes de quimioterapia</i>	<i>Después de quimioterapia (d 2 y 3)</i>
Riesgo emetógeno alto (> 90%)	Antagonistas del receptor de serotonina (5HT3) + Dexametasona + Aprepitant	Dexametasona + Aprepitant
Riesgo emetógeno moderado (30-90%)	<i>Esquema AC:</i> Antagonistas del receptor de serotonina (5HT3) + Dexametasona + Aprepitant	<i>Esquema AC:</i> Aprepitant
	<i>Resto de esquemas:</i> Antagonistas del receptor de serotonina (5HT3) + Dexametasona	<i>Resto de esquemas:</i> Antagonistas del receptor de serotonina (5HT3) o Dexametasona
Riesgo emetógeno bajo (10-30%)	Dexametasona	Ninguno de rutina
Riesgo emetógeno mínimo (< 19%)	Ninguno de rutina	Ninguno de rutina

Para evaluar la astenia se recomienda utilizar una escala visual graduada de 0 a 10, donde 0 representa su ausencia y 10 la mayor astenia imaginable (4-6 es una astenia moderada y 7-10, intensa).

En los pacientes oncológicos es difícil precisar la etiología de la astenia dado que es un síntoma subjetivo que puede estar inducido por la propia enfermedad, la medicación específica y también la concurrente, o bien por la presencia de anemia, entre otras causas.

El tratamiento será etiológico siempre que sea posible; se recomienda la corrección de la anemia y los desequilibrios hidroelectrolíticos, así como la práctica regular de ejercicio físico adecuado a la situación de cada paciente.

Los corticoides producen un beneficio rápido pero de corta duración, por lo que no son recomendables para tratamientos prolongados, debido a sus efectos secundarios.

Los progestágenos como el acetato de megestrol mejoran el apetito, disminuyen la sensación de astenia y facilitan el aumento de peso, pero aumentan el riesgo de fenómenos tromboembólicos (7).

Según estudios recientes, la realización de ejercicio físico regular y la práctica del yoga podrían mejorar el grado de astenia de los pacientes durante el tratamiento, así como mejorar el ánimo y el descanso nocturno (8,9).

TOXICIDAD HEMATOLÓGICA (10)

Es uno de los efectos más frecuentes del tratamiento con quimioterapia pues esta actúa sobre células sanas

con alta capacidad de proliferación como son los progenitores hematopoyéticos, expuestos a un proceso de mielosupresión cuya intensidad dependerá del tipo de agente quimioterápico usado y de otros factores independientes del tratamiento, como son la edad del paciente, los tratamientos previos recibidos, el estado nutricional o posibles patologías hematológicas previas.

— Respecto a la serie roja, 3 de cada 4 pacientes oncológicos padecen una anemia de origen multifactorial a lo largo del tratamiento; por ello, en caso de haber una disminución de los niveles de Hb, es preciso descartar como posibles agentes etiológicos una ferropenia, un déficit de vitamina B12 y/o ácido fólico o bien un sangrado. Descartados dichos procesos, hay que considerar un déficit en la producción de eritropoyetina (EPO) endógena a nivel hepático y renal, en cuyo caso podría estar indicado el tratamiento con análogos de la EPO con intención de mantener niveles de Hb entre 10 y 12 mg/dl.

— La neutropenia secundaria a quimioterapia se define como una cifra de neutrófilos inferior a 2.000 cel/mm³ e implica un mayor riesgo de infecciones.

Se debe realizar profilaxis primaria de la neutropenia con agentes estimulantes de colonias de granulocitos en aquellos pacientes que se sometan a esquemas de tratamiento que supongan un riesgo de neutropenia superior al 20% y en aquellos en los que una complicación infecciosa suponga un riesgo vital (11).

Se considera indicado hacer profilaxis secundaria cuando ya ha habido un primer episodio de neutropenia febril causado por la QT.

En caso de presentar una neutropenia febril, el paciente debe recibir tratamiento antibiótico y factores

estimulantes de colonias de granulocitos; la hospitalización se requiere solo en los casos graves.

—En el caso de la trombocitopenia secundaria a quimioterapia, el paciente precisa una transfusión de plaquetas si su recuento es menor de 10.000/l en sujetos hospitalizados o menor de 20.000/l en los ambulatorios; en caso de cirugía mayor, el umbral de transfusión asciende hasta las 50.000 plaquetas/l.

TOXICIDAD CUTÁNEA Y ALOPECIA

Eritrodisestesia palmoplantar

Se presenta inicialmente como sensación disestésica en las palmas de las manos y 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 fluoropirimidinas y taxanos y se trata interrumpiendo o disminuyendo la dosis del fármaco implicado; se pueden usar corticoides y piridoxina, con resultados variables (12).

Toxicidad ungueal

Las uñas se ven afectadas con mucha frecuencia por la QT en forma de onicodistrofia y onicolisis relacionadas, por lo general, con las dosis acumuladas de los fármacos así como con el tiempo de tratamiento (13). Los taxanos son los fármacos más implicados en su aparición.

Alopecia

La pérdida de cabello es uno de los efectos secundarios más frecuentes de la quimioterapia; se trata de un proceso por lo general reversible pero con una gran repercusión psicológica; se produce en toda la superficie corporal y afecta al 90% del vello en fase de crecimiento. Comienza a las 2-3 semanas del tratamiento, es máxima a los dos meses y se recupera a partir de los 3-6 meses del cese de la quimioterapia.

El grado de alopecia depende, sobre todo, del esquema de quimioterapia empleado, las dosis de los fármacos y la vía de administración (14).

No existen productos ni técnicas que prevengan su aparición pero el uso de gorros hipotérmicos basados en la vasoconstricción superficial del cuero cabelludo se considera un método aceptable para favorecer la posterior reaparición del cabello (15).

Fotosensibilización

Algunos fármacos antitumorales producen reacciones de fototoxicidad y fotoalergia; para evitarlas, se recomienda a los pacientes no exponerse a las radiaciones solares durante el tratamiento y emplear de forma generalizada una fotoprotección solar con filtros físicos.

TOXICIDAD RENAL Y DE LAS VÍAS URINARIAS

Muchos de los fármacos antineoplásicos o sus metabolitos se eliminan, total o parcialmente, por la orina y pueden producir lesiones en cualquiera de las estructuras que componen la vía urinaria, especialmente en la vejiga.

Para la prevención de esta toxicidad es fundamental asegurar una correcta hidratación durante los tratamientos y ajustar las dosis de los fármacos a la función renal del paciente.

Toxicidad renal

El cisplatino es el fármaco con mayor capacidad de producirla y puede causar tanto daño glomerular como tubular, disminuyendo la tasa de filtración glomerular y ocasionando una pérdida de electrolitos (magnesio, calcio y potasio, sobre todo); de hecho, uno de cada dos pacientes tratados con cisplatino puede sufrir una hipomagnesemia duradera. Por ello, cuando se usa este fármaco se recomienda una hidratación forzada con suero salino antes y después de su infusión y un estricto control de la diuresis durante el tratamiento (diuresis mínima de 100 ml/hora).

El metrotexato a dosis altas también requiere un control exhaustivo con hidratación forzada y alcalinización de la orina para impedir que precipite y provoque una necrosis tubular y una insuficiencia renal grave; además, una vez administrado, se deben monitorizar sus niveles en sangre (16).

Toxicidad vesical

Son características las cistitis hemorrágicas asociadas al uso de fármacos como la ciclofosfamida o la ifosfamida.

Su tratamiento es la suspensión de la quimioterapia, la hidratación y el uso de analgésicos y antiespasmódicos; es fundamental su prevención mediante una hidratación suficiente y la asociación de Mesna, el antídoto específico que inactiva los metabolitos tóxicos de los quimioterápicos e impide que se acumulen en la vejiga (17).

Síndrome hemolítico-urémico (SHU)

Hay que sospecharlo cuando se produce un aumento progresivo de la cifra de creatinina sérica junto con la aparición de anemia. Consiste en un fallo renal progresivo asociado a anemia hemolítica microangiopática que se presenta al menos 6 meses después de haber finalizado el tratamiento quimioterápico; es un proceso dosis-dependiente y su tratamiento se basa en el empleo de corticoides y, en los casos más graves, diálisis (16).

MUCOSITIS

Es un efecto secundario frecuente que aparece hasta en un 35-40% de los pacientes que reciben quimioterapia (18), aunque hay factores de riesgo dependientes del paciente y del tratamiento que pueden favorecer su aparición.

Se manifiesta, sobre todo, como enrojecimiento y/o úlceras en las mucosas, sequedad oral y sensación quemante que puede evolucionar a dolor intenso; puede aparecer en cualquier mucosa y su presencia predispone a la aparición de infecciones secundarias (sobre todo si se asocia a una neutropenia) así como a dificultad para la alimentación y la consiguiente pérdida de peso (19).

Suele autolimitarse en el tiempo y su duración media es de 14 días.

Las medidas de soporte con analgesia, correcta nutrición e hidratación son la base de su tratamiento; en ocasiones, se requiere tratamiento con antibióticos, antifúngicos y nutrición enteral e incluso parenteral (20).

TOXICIDAD DIGESTIVA

Diarrea

Es un efecto tóxico frecuente en pacientes que reciben quimioterapia.

Su etiología es la inhibición de la mitosis en los enterocitos, lo cual ocasiona un aumento proporcional de formas celulares inmaduras, dotadas de una menor capacidad de absorción; como consecuencia, hay un aumento de contenido a nivel intestinal.

Los fármacos más relacionados con su aparición son los habituales en el tratamiento de tumores digestivos, como el 5 fluorouracilo, el irinotecan o la capecitabina (21).

Los pacientes con diarrea leve, sin factores de riesgo y etiología no infecciosa pueden ser tratados de forma ambulatoria con medidas de soporte y antidiarreicos orales pero los que presentan una diarrea grave precisan tratamiento hospitalario con aporte de fluidos intravenosos y antibioterapia (22,23).

Estreñimiento

Se trata de una complicación intestinal frecuente, la mayor parte de las veces relacionada con la profilaxis antiemética o el uso concomitante de analgésicos opioides, pero también puede ser ocasionado por algunos agentes quimioterápicos como el cisplatino o los alcaloides de la vinca.

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

TOXICIDAD RETARDADA Y TARDÍA

Aparece desde varias semanas hasta años después de la administración de la quimioterapia, y puede tener múltiples manifestaciones.

TOXICIDAD NEUROLÓGICA

La frecuencia de las complicaciones neurológicas asociadas a la quimioterapia antitumoral ha aumentado considerablemente en los últimos años debido, sobre todo, a una mayor agresividad e intensidad de los tratamientos y al aumento de la supervivencia de los pacientes.

La relación temporal entre la administración del tratamiento y la aparición del síntoma neurológico, la exclusión de otras posibles causas y el conocimiento de los efectos secundarios específicos de los agentes quimioterápicos nos permiten establecer su relación con estos trastornos (24).

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

Las formas más frecuentes de presentación son: la encefalopatía aguda, la encefalopatía crónica, la mielopatía y la neuropatía periférica (25,26).

La neuropatía periférica es la manifestación más frecuente; se produce por alteraciones en las fibras de conducción nerviosa que suponen una pérdida de sensibilidad (posicional, vibratoria, dolorosa y/o térmica) localizada, por lo general, en las extremidades. Aparece tras varias semanas de tratamiento, suele ser dosis-dependiente y presenta una mejoría lenta y progresiva tras el cese de la quimioterapia, aunque suele persistir un cierto grado de daño irreversible.

Su tratamiento consiste en la suspensión del fármaco causante o la reducción de su dosis, en función de la intensidad de la afectación; en la actualidad no hay un tratamiento eficaz para la neuropatía.

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

DISFUNCIONES SEXUALES Y/O REPRODUCTORAS

Disfunción sexual femenina

—*Amenorrea transitoria*: se define como la ausencia de menstruación durante un periodo igual o mayor a 6 meses; su etiología es multifactorial y depende del tipo de quimioterapia, así como del estado nutricional y emocional de la paciente; su aparición es independiente de la edad.

—*Amenorrea permanente*: se define como la ausencia de menstruación de manera irreversible durante un periodo superior a 12 meses; en este caso sí depende de la edad de la paciente pues, cuanto más próxima esté a la menopausia natural, más probabilidades hay de que haya una pérdida definitiva de la menstruación.

Los datos disponibles acerca de la amenorrea inducida por quimioterapia son muy heterogéneos debido a las confusas definiciones de amenorrea y menopau-

sia y a la ausencia de estudios de largo seguimiento de estas pacientes. Según algunos estudios realizados sobre pacientes con cáncer de mama, el riesgo aproximado de amenorrea postquimioterapia, para aquellas tratadas con esquemas tipo AC por cuatro ciclos, sería del 13% en mujeres entre 30 y 40 años de edad y del 57-63% en mujeres mayores de 40 años; en pacientes tratadas con esquemas CMF por 6 ciclos el riesgo sería del 19% para mujeres menores de 30 años, del 31-38% para mujeres de 30 a 40 años y del 76-96% en mujeres mayores de 40 años; si los tratamientos son con esquema CAF/CEF por 6 ciclos la tendrán un 23-47% en mujeres de 30 a 40 años y un 80-89% en mujeres mayores de 40 años; igualmente, un 62% de las mujeres entre 30 y 40 años en tratamiento con TAC x 6; entre el 15 y el 38% en mujeres menores de 40 años en tratamiento con AC x 4 ciclos + T x 4 (27-29) (15-38% en mujeres menores de 40 años en tratamiento con AC x 4 + T x 4) (30,31).

—Otro tipo de disfunción sexual se relaciona con la toxicidad genital producida por diversos tipos de tratamiento: cirugía, radioterapia, quimioterapia u hormonoterapia y su manifestación clínica más frecuente es la sequedad vaginal, asociada en ocasiones a dispareunia y disminución del deseo sexual. También hay pérdida de deseo o alteración en las relaciones sexuales debido al malestar físico o psicológico producido por el diagnóstico, la enfermedad y sus consecuencias.

Si existe sequedad vaginal pueden utilizarse cremas y geles con efecto hidratante/lubricante; los lubricantes al agua pueden aumentar la humedad, haciendo más fácil la penetración (32). También hay cremas con estrógenos con efecto local que mejoran el trofismo tisular y no tienen, o apenas, efectos sistémicos.

Disfunción sexual masculina

En los varones la alteración sexual más frecuente es la disfunción eréctil, habitualmente relacionada con un tratamiento quirúrgico o una radioterapia pélvica previos; la quimioterapia puede ocasionar, a su vez, disfunción testicular que desemboca en la producción de unos bajos niveles de testosterona.

Existen varios fármacos eficaces como el sildenafil, el vardenafil y el tadalafil, todos ellos inhibidores de la fosfodiesterasa-5 que actúan produciendo una vasodilatación y la consiguiente erección; se toman unas horas antes de la relación y varían en la duración de su efecto. No actúan sobre el deseo sexual por lo tanto, no son afrodisíacos.

En los pacientes tratados de cáncer de testículo, se puede emplear testosterona como tratamiento hormonal sustitutivo.

Infertilidad

El tratamiento con quimioterapia puede producir en los varones azoospermia, mutaciones del ADN de

los gametos masculinos, disminución de los niveles de testosterona y atrofia testicular y, en las mujeres, una pérdida de la función ovárica. El riesgo de infertilidad depende de múltiples factores como la edad, el tipo de quimioterapia y su dosis, así como del estado previo de reserva ovárica/calidad espermática (33).

Antes de iniciar un tratamiento de quimioterapia que implique riesgo para la fertilidad del paciente es preciso aportarle información acerca de esta posible consecuencia y de las distintas opciones de preservación de gametos.

En el caso de los varones, la criopreservación de esperma es la técnica estándar y los métodos de obtención son la masturbación, la extracción mediante aspiración testicular o la electroeyaculación bajo sedación (niños) (34,35). Actualmente, el papel de la supresión hormonal testicular basada en el empleo de análogos de GnRH como protector frente al daño causado por la quimioterapia está por definir.

En el caso de las mujeres, la técnica estándar es la criopreservación de embriones después de una fertilización *in vitro*, pero presenta dos inconvenientes: la necesidad de un donante de esperma, no siempre disponible, y la necesidad de una estimulación ovárica que podría retrasar el inicio del tratamiento antitumoral (36-38). Al igual que en los varones, el papel de la supresión hormonal con análogos de GnRH como preservación está en fase de investigación (39), así como el papel de la conservación de tejido ovárico para ser reimplantado después.

CARDIOTOXICIDAD

Se considera cardiotoxicidad el daño temporal o permanente producido sobre los cardiomiocitos, ya sea en forma de muerte celular o de alteraciones funcionales; en el caso de la toxicidad secundaria al tratamiento citotóxico, el mecanismo implicado es la lesión irreversible de la célula miocárdica, el cual parece relacionarse con mecanismos de autofagia, lesión del ADN o liberación de radicales libres que generan un estrés (40) celular que, finalmente, desencadena su muerte. Esta toxicidad puede aparecer en cualquier momento entre el final del tratamiento y transcurridos más de 2 años después del mismo.

Aunque no son los únicos, las antraciclinas son los fármacos antitumorales que con más frecuencia se asocian a cardiotoxicidad. Su efecto sobre el miocardio es dosis-dependiente y aparece en cerca del 8% de los pacientes tratados con dosis de 550 mg/m²; además, su incidencia aumenta de manera lineal con el incremento de dosis (Tabla IV).

Los pacientes que reciben tratamientos con algunos agentes antidiaria como los anti-HER2 a la vez que antraciclinas, tienen un mayor riesgo de toxicidad cardíaca cuanto más solapados en el tiempo estén ambos tratamientos (41-47).

El daño cardíaco en estos pacientes se considera irreversible, por lo que es fundamental hacer una adecuada

TABLA IV

LIMITACIÓN DE DOSIS DE ANTRACICLINAS EN FUNCIÓN DE LA CARDIOTOXICIDAD (48)

<i>Antraciclina</i>	<i>Dosis recomendada</i>
Doxorrubicina	450-550 mg/m ²
Daunorrubicina	550 mg/m ²
Epirubicina	900 mg/m ²
Mitoxantrone	160 mg/m ²

valoración inicial del riesgo (considerar la patología cardíaca previa) y solicitar un estudio ecocardiográfico antes de prescribir el primer ciclo de tratamiento; al finalizar este, se considera indicado repetir el estudio de imagen y hacerlo, incluso, durante el seguimiento posterior, en función de los hallazgos iniciales y la clínica que el paciente pueda presentar a lo largo del tiempo.

Las manifestaciones clínicas habituales del daño cardíaco son similares a la clínica que se produce en un fallo cardíaco de otra etiología, siendo el paradigma la sintomatología asociada a la insuficiencia cardíaca.

El tratamiento del fallo miocárdico es el mismo que el que se aplica en el producido por cualquier otra causa y se basa en el uso de IECA, betabloqueantes, diuréticos e, incluso, el trasplante cardíaco en pacientes libres de enfermedad oncológica, si fuera preciso. El ejercicio aeróbico parece jugar un papel cardioprotector frente al uso de las antraciclina, pues aumenta la reserva funcional de los órganos implicados en el transporte de oxígeno y, con ello, la capacidad aeróbica de los pacientes (49).

Hay otras formas de toxicidad cardíaca de aparición temprana en forma de taquicardia supraventricular, que pueden aparecer al cabo de unas horas tras la administración del fármaco o durante la misma infusión; se trata de un efecto tóxico independiente de la dosis y que no se relacionan con la aparición de un fallo cardíaco posterior.

TOXICIDAD PULMONAR

La quimioterapia puede inducir daño pulmonar en forma de lesión aguda reversible como es la neumonitis intersticial o en forma de toxicidad tardía de difícil solución, como la fibrosis pulmonar; el riesgo de sufrir esta toxicidad es mayor en pacientes con patología pulmonar previa o que hayan recibido radioterapia torácica.

Los fármacos que con más frecuencia la producen son la bleomicina, el busulfán, la ciclofosfamida, la 6-mercaptopurina, la mitomicina C, el metotrexate y otros agentes más usados en la actualidad como el oxaliplatino y la gemcitabina (50).

Los síntomas más frecuentes 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 corticoides, pues son eficaces en las fases precoces del proceso.

SEGUNDAS NEOPLASIAS

La incidencia de segundas neoplasias está en torno al 2-5% y se asocia a distintos factores de riesgo como son la presencia de factores etiológicos comunes (tabaquismo y/o alcoholismo), la predisposición genética o un efecto directo del tratamiento, ya sea quimioterapia o radioterapia.

Los fármacos que con más frecuencia se asocian a la aparición de segundos tumores son los agentes alquilantes, los inhibidores de la topoisomerasa y las antraciclina.

Las segundas neoplasias atribuibles a los tratamientos oncológicos se clasifican en (51):

1. *Síndromes mielodisplásicos y leucemias mieloides agudas relacionados con la quimioterapia*: aparecen de manera temprana (< de 3 años tras el diagnóstico del cáncer primario) y se asocian al tratamiento con agentes alquilantes o inhibidores de la topoisomerasa.

2. *Neoplasias sólidas relacionadas con la radiación*: en este caso el pico de su incidencia excede los 10 años tras el diagnóstico del tumor previo y su riesgo aumenta con el paso del tiempo, mientras que el riesgo de neoplasias hematológicas alcanza una meseta a los 10 años (52).

ESCALAS DE EVALUACIÓN DE TOXICIDAD POR QUIMIOTERAPIA. RECOGIDA DE DATOS

La toxicidad secundaria al tratamiento de quimioterapia debe ser evaluada minuciosamente después de cada ciclo de quimioterapia y la recogida de datos debe incluir la intensidad, frecuencia y duración de los síntomas, teniendo en cuenta aquellos que no se relacionan con signos físicos evaluables ni alteraciones analíticas (la toxicidad subjetiva) tanto como los que se perciben en el examen físico o los análisis de laboratorio (la toxicidad objetiva).

En el marco temporal, la toxicidad debe evaluarse a corto y a largo plazo, prestando especial atención en el diagnóstico de segundas neoplasias en los pacientes largos supervivientes.

Es importante conocer los efectos secundarios asociados a cada tipo de fármaco quimioterápico a corto y a largo plazo, para de esta manera prevenir su aparición o tratarlos precozmente.

Con este objetivo nacieron en 1980 las primeras recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (53), para la clasificación de la toxicidad aguda secundaria al tratamiento citostático; posteriormente, otros grupos cooperativos como el Nacional Cancer Institute (NCI) elaboraron nuevas escalas como el Common Toxicity Criteria (CTC) (54) (Tabla V) o la

TABLA V
RECOGIDA DE EFECTOS ADVERSOS SEGÚN EL CTC V4.03 (54)

EA	1	2	3	4	5
<i>Náusea</i>	Pérdida de apetito sin alteración de hábitos de ingesta	Descenso de la ingesta oral sin pérdida de peso significativa, deshidratación o malnutrición	Ingesta calórica o de fluidos oral inadecuada; necesidad de nutrición enteral (sonda) o NTP o precisa hospitalización	-	-
<i>Vómito</i>	1-2 episodios (separados 5 min) en 24 h	3-5 episodios (separados 5 min) en 24 h	≥ 6 episodios (separados 5 min) en 24 h; con indicación de nutrición enteral (sonda), NTP u hospitalización	Con consecuencias que amenazan la vida, precisan intervención urgente	Muerte
<i>ALTS/GPT</i>	> ULN-3,0 x ULN	> 3,0-5,0 x ULN	> 5,0-20,0 x ULN	> 20,0 x ULN	-
<i>Fosfatasa alcalina</i>	> ULN-2,5 x ULN	> 2,5-5,0 x ULN	> 5,0-20,0 x ULN	> 20,0 x ULN	-
<i>AST/SGOT</i>	> ULN-3,0 x ULN	> 3,0-5,0 x ULN	> 5,0-20,0 x ULN	> 20,0 x ULN	-
<i>Bilirrubina</i>	> ULN-1,5 x ULN	> 1,5-3,0 x ULN	> 3,0-10,0 x ULN	> 10,0 x ULN	-
<i>Anemia</i>	Hb < LLN-10,0 g/dl; < LLN-6,2 mmol/l; < LLN-100 g/l	Hb < 10,0-8,0 g/dl; < 6,2-4,9 mmol/l; < 100-80 g/l	Hb < 8,0 g/dl; < 4,9 mmol/l; < 80 g/l; indicación de transfusión	Consecuencias compromiso vital; indicada intervención urgente	Muerte
<i>Trombopenia</i>	< LLN-75.000/mm ³ ; < LLN-75,0 x 10E9/l	< 75.000-50.000/mm ³ ; < 75,0-50,0 x 10E9/l	< 50.000-25.000/mm ³ ; < 50,0-25,0 x 10E9/l	< 25.000/mm ³ ; < 25,0 x 10E9/l	-
<i>Neutropenia</i>	< LLN-1.500/mm ³ ; < LLN-1,5 x 10E9/l	< 1.500-1.000/mm ³ ; < 1,5-1,0 x 10E9/l	< 1.000-500/mm ³ ; < 1,0-0,5 x 10E9/l	< 500/mm ³ ; < 0,5 x 10E9/l	-
<i>Fiebre neutropénica</i>	-	-	ANC < 1.000/mm ³ con una T ^o > 38,3 °C única o ≥ 38 °C mantenida más de una hora	Consecuencias compromiso vital; indicada intervención urgente	Muerte
<i>RASH cutáneo</i>	<i>Acneiforme</i> : pápulas y/o pústulas cubre < 10% BSA; pueden o no asociarse a prurito o sensibilidad <i>Máculo/pap</i> : pápulas/máculas cubre < 10% BSA con o sin sints (pe prurito, quemazón u opresión)	<i>Acneiforme</i> : pápulas y/o pústulas cubre 10-30% BSA pueden o no asociarse a prurito o sensibilidad; ocluido con impacto psicosocial; limitan AIVD <i>Máculo/pap</i> : pápulas/máculas cubre 10-30% BSA con o sin sints (pe prurito, quemazón u opresión); limitan AIVD	<i>Acneiforme</i> : pápulas y/o pústulas cubre > 30% BSA pueden o no asociarse a prurito o sensibilidad; limitan autocuidado AVD; se asocia a sobreinfección. Local e indica AB oral. <i>Máculo/pap</i> : pápulas/máculas cubre > 30% BSA con o sin sints; limitan autocuidado AVD	<i>Acneiforme</i> : pápulas y/o pústulas cubren cualquier % BSA pueden o no asociarse a prurito o sensibilidad y se asocian a sobreinfección extensa indicándose AB iv; consecuencias que amenazan vida <i>Máculo/pap</i> : -	<i>Acneiforme</i> : Muerte <i>Máculo/pap</i> : -
<i>Sd. Palmo-plantar (SPP)</i>	Mínimos cambios cutáneos o dermatitis (pe eritema, edema o hiperqueratosis) sin dolor	Cambios cutáneos (pe descamación, ampollas, sangrado, edema o hiperqueratosis) con dolor; limita las AIVD	Graves cambios en piel (pe descamación, ampollas, sangrado, edema o hiperqueratosis) con dolor, limitación de las AIVD	-	-
<i>Mucositis</i>	Asintomático o moderadamente sintomático, intervención no indicada	Dolor moderado, no interfiere con la alimentación oral, indicación de cambio de dieta	Dolor severo, interfiere con dieta	Riesgo vital. Intervención urgente indicada	Muerte
<i>Diarrea</i>	< 4 deposiciones diarias o incremento leve de la deposición en bolsa de ostomía	4-6 deposiciones diarias con incremento moderado en la deposición en bolsa de ostomía	> 6 deposiciones diarias, necesidad de hospitalización, incontinencia, aumento severo en bolsa de ostomía, limitación en el cuidado personal	Riesgo vital. Intervención urgente indicada	Muerte

escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (55), que se diferencian entre sí por el número de criterios incluidos y de órganos evaluados.

Los más utilizados son los criterios del NCI, que se revisan y se actualizan de manera periódica y en cuyas escalas se utiliza una numeración de 0 a 5 para indicar el grado de afectación, donde un grado 5 correspondería a la muerte relacionada con la reacción adversa, mientras que la puntuación 0 equivale a la ausencia de efectos adversos:

- 0 = normal, sin efectos secundarios.
- 1 = efecto adverso ligero.
- 2 = efecto adverso moderado.
- 3 = efecto adverso grave y no deseado.
- 4 = efecto adverso muy grave o incapacitante.

Aplicar esta metodología es imprescindible en los ensayos clínicos pero también debe incorporarse a la práctica clínica habitual a fin de que, además de recogerse en la historia clínica la presencia de la toxicidad, se pueda cuantificar y seguir evolutivamente comparando la puntuación hasta la minimización o la resolución del efecto. Eso nos aporta una perspectiva evolutiva y da calidad a los datos recogidos.

CONCLUSIONES

La toxicidad inducida por quimioterapia es un evento frecuente en los pacientes que son tratados con ella y hay que considerarla en todas aquellas personas que inician o han iniciado un tratamiento citostático.

Cualquier órgano o tejido puede afectarse en mayor o menor grado y en un marco temporal muy variable, por lo que la anamnesis, la exploración física y las pruebas complementarias pertinentes son las bases para alcanzar un diagnóstico correcto.

Es imprescindible para un oncólogo médico conocer los efectos tóxicos de todos los fármacos que utiliza para el tratamiento del cáncer, tanto de los agudos y fácilmente perceptibles como de los tardíos, a veces no percibidos.

No todos los efectos tóxicos son graves o potencialmente mortales, pero sí pueden mermar la calidad de vida de los pacientes al producir alteración del esquema corporal (alopecia, obesidad, exantemas), trastornos emocionales y de la vida de pareja (disfunción sexual) o incapacidad para mantener la vida laboral o social (astenia, diarrea).

Actualmente hay tratamiento eficaz para la mayoría de los efectos adversos inducidos por la quimioterapia y debe iniciarse pronto para evitar su evolución a las formas más graves; la profilaxis primaria de alguno de ellos, como la emesis, se considera la forma óptima de tratamiento y la única capaz de minimizar fenómenos de difícil resolución posterior, como la emesis anticipatoria. Para la neutropenia se puede hacer profilaxis primaria o secundaria, según las circunstancias.

La recogida de los datos sobre la toxicidad debe ser sistemática y su presencia evaluada tras cada ciclo de quimioterapia -desde el primero- para minimizar sus efectos y no deteriorar, o hacerlo en el menor grado

posible, la calidad de vida los pacientes.

El control de la toxicidad no termina con el tratamiento y debe seguirse haciendo en los pacientes supervivientes, a los que se hace un seguimiento evolutivo para diagnosticar precozmente cualquier forma de toxicidad tardía.

CORRESPONDENCIA:

R. Mondéjar Solís
Servicio de Oncología Médica
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
C/ Doctor Esquerdo, 46
28007 Madrid

BIBLIOGRAFÍA

1. Coronado C, Pupareli C, Costanzo V, Tossen G, Guercovich A, Nervo A, et al. Reacciones agudas de hipersensibilidad secundarias a la infusión de quimioterapia ambulatoria: experiencia del Instituto Alexander Fleming/ Secondary hypersensitivity reactions to antineoplastic agents: report of Instituto Alexander Fleming (Argentina). *Oncol Clín* 2003;8(3):898-9.
2. Blasco Cordellat A, Camps Herrero C. Efectos secundarios de la quimioterapia. Guía actualizada sobre los tratamientos. Fiebre y reacciones alérgicas. Sociedad española de Oncología Médica. Disponible en: <http://www.seom.org/es/infopublico/guia-actualizada/efectos-secundarios-de-la-quimioterapia/1079-fiebre-y-reacciones-alergicas?format=pdf>
3. Holmes BC. Administration of cancer chemotherapy agents. En: Dorr RT, Von Hoff DD. *Cancer chemotherapy handbook*. 2ª ed. Norwalk: Appleton & Lange; 1994.
4. Heskett PH, Kris MG, Grumberg SM, et al. Proposal for Classifying the Acute Emetogenicity of Cancer Chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15:103-9.
5. ASHP Therapeutic guidelines on the pharmacologic management of nausea and vomiting in adult and pediatric patients receiving chemotherapy or radiation therapy or undergoing surgery. *Am J Health Syst Pharm* 1999;56(8):729-64
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2012.
7. Blasco Cordellat A, Camps Herrero C. Efectos secundarios de la quimioterapia. Guía actualizada sobre los tratamientos. Astenia. Sociedad española de Oncología Médica. Disponible en: <http://www.seom.org/es/infopublico/guia-actualizada/efectos-secundarios-de-la-quimioterapia/1077-cansancio-astenia?format=pdf>.
8. Mustian KM. Effect of YOCAS yoga on circadian rhythm, anxiety, and mood: A URCC CCOP randomized, controlled clinical trial among 410 cancer survivors. Meeting: 2011 ASCO Annual Meeting Abstract No: 9034.
9. Sprod L. Exercise and side effects among 417 older patients with cancer during and after cancer treatment: A URCC CCOP study. Meeting: 2011 ASCO Annual Meeting Abstract No: 9036.
10. Cabezon Gutierrez L, Marquez Rodas I, Soria Lovelle A, Alvarez Alvarez RM, Muñoz Martín AJ. *Manual CTO de Urgencias Oncológicas*. Editorial CTO 2008.
11. Baselga J. New Therapeutic Agents Targeting the Epidermal Growth Factor Receptor. *J Clin Oncol* 2000;18(21s):54s-9s.
12. Childress J, Lokich J. Cutaneous hand and foot toxicity associated with cancer chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 2003;26(5):435-6.
13. Remlinger KA. Cutaneous reactions to chemotherapy drugs: the art of consultation. *Arch Dermatol* 2003;139(1):77-81.

14. Trüeb RM. Chemotherapy-induced alopecia. *Curr Opin Support Palliat Care* 2010;4(4):281-4.
15. Grevelman EG, Breed WP. Prevention of chemotherapy-induced hair loss by scalp cooling. *Ann Oncol* 2005;16(3):352-8. Epub 2005 Jan 10.
16. Sala González MA, Rodríguez Suárez C, Payá Martínez B, Jiménez Lacave A. Protocolo diagnóstico y terapéutico de la nefrotoxicidad por quimioterapia. *Medicine* 2001;08(58):3127-30.
17. Manejo de los efectos secundarios de la quimioterapia. Disponible en: www.chemocare.com
18. Palacio Vázquez I, Velasco González MT, González Sánchez N, Jiménez Lacave A. Protocolo diagnóstico y terapéutico de la mucositis por quimioterapia *Medicine* 2001;08(58):3131-4.
19. Sonis ST. Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities. *J Support Oncol* 2007;5(9 Suppl 4):3-11
20. 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.
21. Dranitsaris G, et al. Estimating the cost of illness in colorectal cancer patients who were hospitalized for severe chemotherapy-induced diarrhea. *Can J Gastroenterol* 2005;19:83-7.
22. Maroun, JA, et al. 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.
23. Guidelines for the management of chemotherapy and systemic anticancer therapy induced toxicities within primary care. *NECN Guidelines for Community Management of Chemotherapy Toxicity v1.2* Newton HB.
24. Macdonald DR. Neurologic complications of chemotherapy. *Neurol Clin* 1991;9(4):955-67.
25. Verstappen CC, Heimans JJ, Hoekman K, Postma TJ. Neurotoxic complications of chemotherapy in patients with cancer: clinical signs and optimal management. *Drugs* 2003;63(15):1549-63.
26. Sioka C, Kyritsis AP. Central and peripheral nervous system toxicity of common chemotherapeutic agents. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;63(5):761-7. Epub 2008 Nov 25.
27. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, et al. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 1999;17:2365-70.
28. Parulekar WR, Day AG, Ottaway JA, et al. Incidence and prognostic impact of amenorrhea during adjuvant therapy in high-risk premenopausal breast cancer: analysis of a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study-NCIC CTG MA.5. *J Clin Oncol* 2005;23:6002-8.
29. Fornier MN, Modi S, Panageas KS, et al. Incidence of chemotherapy-induced, long-term amenorrhea in patients with breast carcinoma age 40 years and younger after adjuvant anthracycline and taxane. *Cancer* 2005;104:1575-9.
30. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, et al. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 1999;17:2365-70.
31. Fornier MN, Modi S, Panageas KS, et al. Incidence of chemotherapy-induced, long-term amenorrhea in patients with breast carcinoma age 40 years and younger after adjuvant anthracycline and taxane. *Cancer* 2005;104:1575-9.
32. López Ramírez E, González Flores E. Sexualidad y cáncer: toxicidad y tratamientos de soporte. *Oncología (Barc.)* 2005;28(3).
33. 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.
34. Schover LR, Brey K, Lichtin A, et al. Knowledge and experience regarding cancer, infertility, and sperm banking in younger male survivors. *J Clin Oncol* 2002;20:1880-9.
35. Hovav Y, Dan-Goor M, Yaffe H, et al. Electroejaculation before chemotherapy in adolescents and young men with cancer. *Fertil Steril* 2001;75:811-3.
36. Cruz MRS, Prestes JC, Gimenes DL, Fanelli MF. Fertility preservation in women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy: a systematic review. *Fertil Sterility* 2010; 94(1):138-3.
37. Anderson RA, Wallace WHB. Fertility preservation in girls and young women. *Clinical Endocrinol (Oxf)* 2011;75(4):409-19.
38. Matthews ML, Hurst BS, Marshburn PB, Usadi RS, Papadakis MA, Sarantou T. Cancer, fertility preservation, and future pregnancy: a comprehensive review. *Obstet Gynecol Int* 2012;2012:953937. Epub 2012 Mar 18
39. Recchia F, Saggio G, Amiconi G, et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues added to adjuvant chemotherapy protect ovarian function and improve clinical outcomes in young women with early breast carcinoma. *Cancer* 2006;106(3):514-23.
40. Khakoo AY, Liu PP, Force T, Lopez-Berestein G, Jones LW, Schneider J, Hill J. Cardiotoxicity due to cancer therapy. *Tex Heart Inst J* 2011;38(3):253-6.
41. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. *Nat Rev Cardiol* 2010;7(10):564-75.
42. Joensuu H, Bono P, Kataja V, Alanko T, Kokko R, Asola R, 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(34):5685-92.
43. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(3):719-26.
44. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer CE Jr, Ewer M, Keefe D, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2005;23(31):7811-9.
45. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Rolski J, et al. BCIRG 006 Phase III Trial comparing AC-T with AC-TH and with TCH in the adjuvant treatment of HER2-amplified early breast cancer patients: third planned efficacy analysis [monograph on the Internet]. San Antonio Breast Cancer Symposium, 2009 [cited 2011 Mar 22].
46. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Sledge GW, Kaufman PA, Hudis CA, et al. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol* 2008;26(8): 1231-8.
47. Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ, Muscholl M, Bergh J, Carlomango C, et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol* 2007;25(25):3859-65.
48. Fundación ECO. Efectos secundarios de la quimioterapia. Disponible en : www.fundacioneco.es/images/stories/ECO/AsistenciaAlPaciente/InformacionTumores/3.Toxicidad_de_Quimioterapia.pdf
49. Jones LW, Eves ND, Haykowsky M, Freedland SJ, Mackey JR. Exercise intolerance in cancer and the role of exercise therapy to reverse dysfunction. *Lancet Oncol* 2009;10(6):598-605.
50. Sostman HD, Putnam CE, Gamsu G. Diagnosis of chemotherapy lung. *AJR Am J Roentgenol* 1981;136(1):33-40. Review.
51. Bhatia S, Sklar C. Second cancers in survivors of childhood cancer. *Nat Rev Cancer* 2002;2(2):124-32,
52. Bhatia S, Yasui Y, Robison LL, et al. High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21(23):4386-94.
53. Miller AB, Hoogstraten B, Syaquet M, et al. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207-14.
54. NCI. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)v4.0. Disponible en Internet en http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.html.
55. Oken MM, Creech RH, Tormey DC et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-55. Disponible en internet en: http://ecog.dfci.harvard.edu/general/common_tox.html.

Toxicidad gastrointestinal de la quimioterapia antineoplásica

M. A. 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 tratamientos utilizados actualmente contra el cáncer, incluyendo cirugía, quimioterapia de combinación, radioterapia, tratamiento hormonal y terapias dirigidas a dianas terapéuticas, contribuyen a un número cada vez mayor de pacientes con supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global significativamente mayores. Asimismo logran una mejor paliación de los síntomas relacionados con la enfermedad, mejorando de esta forma la calidad de vida de los pacientes. Por tanto, la toxicidad gastrointestinal debe ser tratada de forma preventiva y apropiada, proporcionando las medidas de soporte más eficaces. Esta revisión discute la etiología, incidencia, prevención y tratamiento de las 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 la eficacia de los mismos, además de repercutir de forma directa en la calidad de vida de los pacientes, pudiendo llegar en oca-

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 therapies currently in use including surgery, combination therapy, radiotherapy, hormonal therapy and targeted therapy result in an ever-increasing number of patients with long-term disease-free survival and a significantly greater life expectancy among those with the disease. 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 GI toxicities of cancer chemotherapy.

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

siones a amenazar sus vidas por la gravedad que pueden alcanzar estas complicaciones. Estos efectos secundarios suelen ser reversibles con el tiempo, pero dada la alta incidencia de los mismos deben ser tenidos muy en cuenta y ser manejados de forma temprana y acertada. Muchos de estas toxicidades se producen en el epitelio del tracto GI 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

Los agentes citotóxicos producen de forma frecuente, asociados o no a la radioterapia (RT), ulceración de la mucosa gastrointestinal. La afectación de la mucosa de la cavidad orofaríngea (estomatitis) 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, siendo un problema potencialmente grave. Los fármacos que más relacionados están con su aparición son los pertenecientes a la familia de los antimetabolitos, los antibióticos, los alcaloides de la vinca, los taxanos y los inhibidores de tirosinquinasa (ITK). La posología o forma de administración de los mismos puede provocar o favorecer su aparición o la intensidad de la misma. Se sabe que las infusiones prolongadas pueden ocasionar más toxicidad sobre las mucosas que otra forma de administración.

FISIOPATOLOGÍA

La mucositis es el resultado de la acción de los agentes quimioterápicos sobre las células del epitelio basal en fase de proliferación de la mucosa GI. El tiempo de renovación de dicha mucosa es de 5 a 7 días, por lo que este suele ser el tiempo que tarde en iniciarse la regeneración tisular. Inicialmente se produce una disminución en la producción de estas células epiteliales, seguida de atrofia de la mucosa y posterior aparición de eritema. Posteriormente se produce una ulceración de la mucosa oral que puede dificultar e incluso impedir la deglución de sólidos y en los casos más graves, de líquidos.

Los grados de esta toxicidad inducida por la QT y/o RT quedan reflejados en la tabla I según la clasificación del National Cancer Institute (NCI) (2).

Dependiendo del momento de aparición y del mecanismo de acción se puede clasificar la estomatitis:

—Por toxicidad directa: aquella que es debida a la disminución de la renovación de las células de la línea basal de las mucosas y que ocurre durante la segunda o tercera semana tras la administración del tratamiento.

—Por toxicidad indirecta: relacionada con los efectos directos sobre la médula ósea y que ocurra de forma paralela al nádir de QT. La recuperación de las mucosas suele ser paralela a la de las cifras hematológicas.

TABLA I

CRITERIOS DEL NCI (NATIONAL CANCER INSTITUTE) 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 la ingesta oral
Grado 3	No es posible la ingesta oral
Grado 4	Requiere soporte enteral o parenteral

FACTORES DE RIESGO

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

—*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.

TRATAMIENTO

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

La dieta debe ser blanda de fácil masticación, libre de especias, evitando las comidas saladas o ácidas y alimentos excesivamente calientes o fríos. Asegurar una buena hidratación con ingesta de al menos dos litros al día, pudiendo llegarse en casos 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, llegando incluso en casos muy severos a administrar nutrición parenteral hasta la resolución de las lesiones orales.

Dentro de las medidas farmacológicas, cuando la masticación es dolorosa, se aconsejan soluciones orales con anestésicos locales como lidocaína, antisépticos y 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, produciendo una mejoría en la capacidad para la deglución e ingesta oral.

El sucralfato es una sal de aluminio que parece ser eficaz para disminuir la sintomatología asociada a la mucositis y su recuperación cuando se administra oral en comparación con la lidocaína o placebo (3,4).

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 también con la utilización de betacarotenos precursores de la vitamina A (5).

PREVENCIÓN DE LA MUCOSITIS

El primer paso para prevenir la aparición de esta toxicidad debe ser evitar el consumo de alcohol y taba-

co. Hay que mantener una buena higiene bucal y erradicación de 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). Estudios comparativos han demostrado que chupar hielo desde 5 minutos previos a la administración del fármaco y durante un total de 30 minutos reduce de forma significativa la incidencia de mucositis sin necesidad de prolongar durante más tiempo la exposición al frío (6).

Palifermin es un factor estimulante de los queratinocitos. En un estudio 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 palifermin. La administración de palifermin redujo de manera significativa la incidencia y duración de la mucositis oral. La incidencia de mucositis grado 3 o 4 fue de 64% en el grupo tratado con placebo vs. 62% en el grupo tratado con palifermin. Además palifermin redujo la duración de la mucositis grado 3 y 4 de 9 días a 6 días. Estos pacientes además tuvieron menos necesidad de utilizar opiáceos (7,8).

También se ha descrito una reducción de la incidencia y gravedad de la mucositis inducida por QT con la utilización de la glutamina (9). A pesar de todas las medidas recomendadas no se ha conseguido encontrar una herramienta completamente eficaz para poder evitar la aparición de esta toxicidad en su totalidad.

EMESIS: NÁUSEAS Y VÓMITOS

El desarrollo de náuseas y vómitos es un hecho frecuente tras la administración de quimioterapia y contribuye, por tanto, al deterioro del estado general del paciente. Es por ello, 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 (10).

Las náuseas se pueden definir 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.

Se pueden distinguir 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 periodo de tiempo, es decir, 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 conoce 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, 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 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 líquido cefalorraquídeo, que serán transmitidos al centro del vómito. En esta zona se encuentran receptores muscarínicos, para la dopamina, serotonina, neurokinina e histamina. Además, esta área está implicada en diversas funciones fisiológicas (11,12).

Otras fuentes de estimulación son el sistema vestibular, el tracto gastrointestinal y 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 destaca la serotonina (5HT3), 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 neurokininas, 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 (13). 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 (14).

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 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 5HT3 y del propio receptor de la 5HT3 descritos recientemente parecen asociarse a un mayor riesgo de emesis inducida por QT (15,16).

—*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 categorías (mínimo, bajo, moderado y alto riesgo) en función de su potencial emetógeno (Tabla II).

TABLA II
CLASIFICACIÓN DE LOS CITOSTÁTICOS SEGÚN SU POTENCIAL EMETÓGENO

Nivel	Agente
Riesgo emetógeno alto Nivel 5 (frecuencia de emesis > 90%)*	- Carmustina > 250 mg/m ² - Cisplatino ≥ 50 mg/m ² - Ciclofosfamida ≥ 1.500 mg/m ² - Decarbazona - Mecloretamina - Streptozocina
Riesgo emetógeno moderado Nivel 4 (frecuencia de emesis 60-90%)*	- Amifostina > 500 mg/m ² - Busulfan > 4 mg/d - Carboplatino - Camustina ≥ 250 mg/m ² - Cisplatino < 50 mg/m ² - Ciclofosfamida > 750 mg/m ² - ≤ 1.500 mg/m ² - Citarabina > 1 mg/m ² - Dactinomina - Doxorubicina > 60 mg/m ² - Epirubicina > 90 mg/m ² - Melfalan > 50 mg/m ² - Metotrexato > 1.000 mg/m ² - Procarbazona
Riesgo emetógeno moderado Nivel 3 (frecuencia de emesis 30-60%)*	- Amifostina > 300-500 mg/m ² - Trióxido Arsénico - Ciclofosfamida ≤ 750 mg/m ² - Ciclofosfamida (oral) - Doxorubicina < 60 mg/m ² - Epirubicina ≤ 90 mg/m ² - Hexametilmelamina - Idarubicina - Ifosfamida - Interleukina-1 > 12-15 millo. unid/m ² - Irinotecan - Lomustina - Metotrexato 250-1.000 mg/m ² - Mitoxantrone < 15 mg/m ² - Oxaliplatinato - Temozolomida > 100 mg/m ²
Riesgo emetógeno bajo Nivel 2 (frecuencia de emesis 10-30%)*	- Amifostina ≤ 300 mg - Bexaroteno - Citarabina (dosis baka) < 200 mg/m ² - Capacitabina - Docetaxel - Doxorubicina liposomal - Etopósido - 5-FU < 1.000 mg/m ² - Gemcitabina - Metotrexato > 50 mg/m ² - < 250 mg/m ² - Mitomicina - Paclitaxel - Temozolomida < 100 mg/m ² /d - Topotecan
Riesgo emetógeno mínimo Nivel 1 (frecuencia de emesis < 10%)*	- Alemtuzumab - Asperaginasa - Alfa-interferón - Bleomicina - Bortezomib - Clorambucil - Cladribina - Dexrazaxana - Denileukin difitox - Gefitinib - Erlotinib - Gemtuzumab ozogamicina - Hidroxiurea - Imatinib mesilato - Melfalan (oral baja-dosis) - Metotrexato ≤ 50 mg/m ² - Pentostanina - Rituximab - Tioguanina - Trastuzumab - Valrubicina - Vinblastina - Vincristina - Vinorelbina

*Proporción de pacientes que experimentaron emesis en ausencia de una profilaxis antiemética efectiva.

TRATAMIENTO

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

Clasificación de los fármacos antieméticos (Tabla III)

Antagonistas de los receptores 5HT3

Su introducción como antieméticos 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, si bien tras múltiples estudios comparativos podemos concluir que su eficacia es similar empleando dosis equivalentes (17). Todos presentan buena disponibilidad por vía oral no habiéndose demostrado una mayor eficacia por vía intravenosa. Los efectos secundarios más frecuentes son cefalea, estreñimiento y elevación leve de enzimas hepáticas. Palonosetrón es un nuevo antagonista de los receptores 5HT3 o de segunda generación, indicado también para el control antiemético agudo en QT aguda o altamente emetógena. Presenta afinidad 30 veces superior por el receptor 5HT3 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 III

CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIEMÉTICOS

Clasificación de los principales agentes antieméticos	
<i>Antagonistas receptores 5-HT3</i>	- Ondansetrón - Granisetron - Dolasetron - Tropisetron - Palonosetrón
<i>Corticosteroides</i>	- Dexametasona - Metilprednisolona
<i>Antagonistas dopaminérgicos</i>	- Fenotiazinas: Prometazina, tietilperacilina, clorpromacina, proclorpramacina - Benzamidas sustituidas: Metoclopramida, alizaprida - Butirofenos: Haloperidol, droperidol
<i>Antagonistas NK-1</i>	- Aprepitant
<i>Benzodiacepinas</i>	- Lorazepam - Diazepam
<i>Cannabinoides</i>	- Dronabinol - Nabilona

Antagonistas de los receptores Nk1

Son antagonistas selectivos de alta afinidad por los receptores de la sustancia P o neurokinina 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 vómitos por QT donde predominan mecanismos fisiopatológicos centrales (18).

Aprepitant es el único fármaco comercializado de este grupo, aprobado por la FDA y EMEA para el tratamiento de la prevención de náuseas y vómitos agudos y diferidos asociados a QT moderadas y altamente emetógena, administrándose en ambos casos por vía oral, como parte de un régimen de combinación (19).

Corticoides

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 5HT3, ha demostrado disminuir significativamente la incidencia de emesis aguda postQT. Además estos fármacos juegan un papel clave en el control de la emesis retardada (20).

Antagonistas dopaminérgicos

Estos fármacos durante muchos años sentaron la base del tratamiento antiemético. Se clasifican según las siguientes familias: fenotiazidas (prometazida y metopimazina), butirofenonas (haloperidol, droperidol) y benzamidas (metoclopramida, alizaprida). Deben su eficacia antiemética a la inhibición que producen sobre el receptor de la 5HT3 más que al antagonismo 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 5HT3 y puede acompañarse de efectos extrapiramidales sobre todo cuando se administran de forma prolongada.

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 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 y otras sociedades científicas (21,22).

En el momento actual se recomienda:

—*QT altamente emetógena*: una combinación de 3 drogas, un inhibidor de receptores de NK1 (Aprepitant

día 1-3) un inhibidor del receptor de 5HT3 junto con corticoides previos a la administración de la quimioterapia.

—*QT moderado riesgo emetógeno*: una combinación de inhibidor de 5HT3 preferiblemente palonosetrón (día 1) y dexametasona (día 1-3).

—*QT bajo riesgo emetógeno*: dexametasona 8 mg día 1 o en algunos casos no recomienda el empleo rutinario de antieméticos

Manejo de la emesis retardada

A diferencia de la aguda, en que la combinación de corticoides e inhibidores del receptor de 5HT3 logra tasas del control de vómitos en más de un 80% de los casos, el control de la emesis retardada aun tiene un importante margen de mejora. En el momento actual la recomendación es la administración de corticoides acompañados de antagonistas dopaminérgicos o inhibidores del receptor de 5HT3 durante 3-5 días. Se pueden añadir benzodiazepinas como loracepam o alprazolam.

Manejo de la emesis anticipatoria

Su aparición está relacionada 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 loracepam 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 del esquema de tratamiento o en el esquema de administración o bien reducir la dosis del mismo.

ESTREÑIMIENTO

Es extremadamente frecuente en pacientes con cáncer. Se define como tres deposiciones a la semana como límite inferior (23).

Su origen es multifactorial, incluyéndose el sedentarismo, ingesta inadecuada de líquidos y alimentos, fisuras o hemorroides o hipercalcemia y la polimedicación. Se ha visto una predisposición a padecer estreñimiento en el sexo femenino y los pacientes de edad avanzada. El estreñimiento es un efecto secundario de muchos fár-

macos utilizados en el tratamiento del paciente oncológico como son: opiáceos, antiserotoninérgicos o citotóxicos, como alcaloides de la vinca, el paclitaxel, el cisplatino o 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 radiografía de abdomen para valorar si existe obstrucción intestinal (24)

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Como medidas generales y preventivas es conveniente evitar el sedentarismo, aumentar la ingesta de alimentos ricos en fibra, aumentar la hidratación.

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

—*Laxantes que ablandan heces y producen de este modo aumento de volumen:* docusato sódico, cápsulas de 50 y 100 mg; docusato cálcico, cápsulas de 50 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 tipo cólico y diarrea:

- Sen, senósidos: 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 vo al día.

—*Laxantes que actúan como formadores de volumen:* celulosa, polisacáridos (retienen agua en la luz intestinal) deben asociar importante ingesta hídrica. No son adecuados en el tratamiento de estreñimiento por opioides y pueden alterar la absorción de salicilatos y antimicrobiales.

—*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).

—*Laxantes estimulantes que fomentan la motilidad intestinal:* pueden producir dependencia por uso prolon-

gado; destacan: senna, danrona, y polifenólicos bisacodilo y picosulfato sódico.

—*Laxantes derivados de naltrexona:* son eficaces para combatir el estreñimiento por los opiáceos y contrarrestar otros efectos periféricos.

DIARREA

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

La debida a la quimioterapia se clasifica en grados según la escala de NCI (Tabla IV).

TABLA IV

GRADOS DEL NCI (NATIONAL CANCER INSTITUTE) PARA LA DIARREA

<i>Grado 0</i>	No diarrea
<i>Grado 1</i>	Aumento del número de deposiciones sin exceder 4 episodios al día
<i>Grado 2</i>	Aumento del número de deposiciones entre 4-6 episodios al día, presentación nocturna
<i>Grado 3</i>	Más de 7 episodios al día, incontinencia, signos de deshidratación, necesidad de hidratación endovenosa
<i>Grado 4</i>	Signos de deshidratación severa con repercusión hemodinámica

FISIOPATOLOGÍA

Los agentes quimioterápicos 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 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 (25,26).

La diarrea puede ser temprana, ocurre horas después de la infusión (con algunos fármacos hasta en el 45-50% de los pacientes) y están implicados mecanismos colinérgicos. Se piensa que es debido a la similitud molecular con la acetilcolina. En otras ocasiones, la diarrea es tardía con origen multifactorial, por dismotilidad y factores de secreción aumentados y efecto tóxico directo sobre la mucosa intestinal. Además aparecen cambios en la mucosa, asociado a apoptosis, como vacualización del epitelio e hipersecreción. (27)

Existen antineoplásicos que producen más diarrea y con ciertas particularidades. 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 de TS (timidilato sintetasa) (28-30). 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, es impredecible, no acumulativa y ocurre independientemente de la dosis. Existen polimorfismos relacionados con un aumento de diarrea, como el UGT 1 A 1 *28 (31). 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. Con fármacos como bortezomib puede aparecer con una incidencia de hasta un 51% de los pacientes.

EVALUACIÓN DE LA DIARREA

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

En el examen físico hay que destacar si existe deshidratación y depleción de volumen. Se debe realizar una exploración abdominal rigurosa y valorar si existe o no hipotensión. La diarrea se debe reevaluar a las 24-48 horas de haber iniciado tratamiento, para ajuste del tratamiento y valorar ingreso hospitalario si existen síntomas de alarma (náuseas o vómitos, deterioro del estado general, fiebre, sepsis, neutropenia o sangrado) o no 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 soporte básicas incluyen aumentar la ingesta de fluidos, sal y azúcar por vía oral. Si no es posible o existe deshidratación grave se debe administrar sueroterapia intravenosa. Evitar en la medida de lo posible ingesta de bebidas alcohólicas, cafeína, grasas, fibra o productos que contengan lactosa.

Dentro de un tratamiento específico se pueden utilizar diferentes fármacos:

—*Loperamida*: dosis inicial 4 mg seguidos de 2 mg cada 4 horas o después de cada deposición. Dejar de tomar si no deposición diarreica en más de 12 horas.

—*Racecadrotilo*: disminuye la secreción intestinal sin afectar a la motilidad. Dosis: 100 mg cada 8 horas vía oral durante un máximo de 7 días (32).

—*Octeótrido*: es un análogo de 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 subcutáneo tres veces al día. Dosis mayores (500 µg) son más efectivas. Los efectos secundarios del octeótrido incluyen flatulencia, mal absorción de la grasas (33,34).

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 citolisis, 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 han 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 79%, respectivamente.

En la tabla V podemos identificar los criterios más comunes de toxicidad hepática del CTC.

TABLA V
CRITERIOS CTC DE TOXICIDAD HEPÁTICA

Grado	0	1	2	3	4
Fosfatasa alcalina	N	N < 2,5 x N	2,5-5,0 x N	5,0-20,0 x N	> 20 x N
Bilirrubina	N	1-1,5 x N	1,5-3,0 x N	3,0-10,0 x N	> 10 x N
GGT	N	N < 2,5 x N	2,5-5,0 x N	5,0-20,0 x N	> 20 x N
Hipoalbuminemia	N	N < 3,0 g/dl	2-3 g/dl	< 2g/dl	-
GOT/GPT	N	N < 2,5 x N	2,5-5,0 x N	5,0-20,0 x N	> 20 x N

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 (35,36). 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 se denomina esteatohepatitis asociada a QT (CASH). Esta toxicidad es característica del irinotecán (37).

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 discontinúa 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 (38).

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 elevación de las cifras de transaminasas y en ocasiones hepatotoxicidad limitante de dosis. El mecanismo por el que se produce no está del todo dilucidado, siendo en ocasiones imprescindible suspender el tratamiento aunque casi siempre se trata de hipertransaminasemias reversibles. En este contexto un nuevo fármaco recién aprobado, el ipilimumab produce elevaciones moderadas/graves de los niveles de transaminasas, con frecuencia moderada, asociado en ocasiones más esporádicas a hepatotoxicidad grave.

PERFORACIÓN INTESTINAL

Los inhibidores de la angiogénesis aumentan el riesgo de perforación intestinal (gástrica, intestino delgado o colon).

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. 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.

CORRESPONDENCIA:

M. A. Lara Álvarez
Servicio de Oncología Médica
Hospital Infanta Leonor
Madrid

BIBLIOGRAFÍA

- Mitchell EP, Schein PS. Gastrointestinal toxicity of chemotherapeutic agents. *Semin Oncol* 1982;9:52-66
- Cancer therapy evaluation program: common toxicity criteria. <http://ctep.cancer.gov/forms/CTC.pdf>.
- Pfiefer P, et al. A prospective pilot study on the effect of sucralfato mouth-swishing in reducing stomatitis during radiotherapy. *Acta Oncol* 1990;29:471-5.
- Epstein JB, Wong PLW. The efficacy of sucralfate suppression in the prevention of oral mucositis due to radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 194;28:693-705.
- Millis EE. The modifying effect of B-carotene on radiation and chemotherapy induced oral mucositis. *Br J Cancer* 1988;57:416-20.
- Mahood DA, et al. Inhibition of 5Fu-induced stomatitis by oral cryotherapy. *J Clin Oncol* 1991;9:449-52.
- Peterson DE, Jones JB, et al. Randomized placebo-controlled trial of satoris for prevention and treatment of oral mucositis in breast cancer patient receiving anthracycline-based chemotherapy. *Cancer* 2007;109:322-31.
- Spielberger R, Staff P, Bensiger W, et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancer. *N Engl Med* 2004;351:2590-8.
- Choi K, et al. The effect of oral glutamina on 5Fu/Leucovorin-induced mucoistis assessed by intestinal permeability rest. *Clin Nutr* 2007;26:57-62.
- 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. p. 2515-21.
- Abbedu LX, 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.
- Mc Ritchie 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 o fan NK1 receptor antagonist to prevent delayed emesis alter cisplatin. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:817-8.
- Kaise R, Sezer O, Papias A, Baues S, Célenze, Tremblay PB, et al. Patient-tailored antiemetic treatment with 5 hydroxytryptamine type 3 receptor antagonist according to cytochrome p450 2D6 genotypes. *J Clin Oncol* 2002;20(12):2805-11.
- Schelemz C, Possinger K, et al. Variations in the 5- hydroxytryptamine type 3B receter gene as predictors of the efficacy of antiemetic treatment in cancer patients. *J Clin Oncol* 2003;21:2145-53.
- Hesketh PJ. Comparative review of 5HT3 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, Rodrigues J, 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;19:1759-67.

20. Koo WH, et al. Role of maintenance oral dexamethasone in prophylaxis of delayed emesis caused by moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 1996;7:71-4.
21. Garcia Gomez J, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of antiemetic prophylaxis in cancer receiving chemotherapy. *Clin Trans Oncol* 2010;12:770-4.
22. Bosch E, et al: Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2011;29:1-10.
23. Cortes-Funes H, Colomer Bosch R. Tratado de oncología. Tomo II publicaciones Permanyer 2009.
24. Casciato DA. Manual de oncología clínica. 6º Edicion. Ed Lipiincott Williams & Wilkins 2009.
25. Milles SS, Muggia AL, Spiro HM. Colonic histologic changes induced by 5-fluorouracil. *Gastroenterology* 1962;43:391-9.
26. Benson AB 3rd, Ajan JA, Catalino RB, et al, Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. *J Clin Oncol* 2004;22:2918-26.
27. Salib F Hagipantelli R, Misset JL, et al. Pathophysiology and therapy of irinotecan-induced delayed-onset diarrhea in patients with advance colorectal cancer: a prospective assessment. *J Clin Oncol.*1998;16:2745-51.
28. Meyerhardt JA, Mayer RJ. Sistemic therapy for colorectal cancer. *N Engl J Md* 2005;352:476-87.
29. 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;26:2131-6.
30. Pullarkat ST, Stoecklacher J, Ghaderi V, et al Thymidylate synthase gene polymorphism determines response and toxicity of 5-FU chemotherapy. *Pharmacogenomics* J 2001;1:65-70.
31. Hecht JR. Gastrointestinal toxicity of irinotecan. *Oncology (Williston Park)* 1998;12 (Suppl 6):72-8.
32. Rodriguez CA, Cruz Hernandez JJ. Manual de urgencias en oncología. Grupo Luzan 5 2011.
33. Barbounis V, Koumakis G, Vassilomanolakis M, et al. Control of irinotecan-induced diarrhea by octreotide after loperamide failure. *Support Care Cancer* 2001;9:258-60.
34. Goumas P, Naxakis S, Christopoulou A, et al. Octreotide Acetate in the treatment of fluorouracil-induced diarrhea. *Oncologist* 1998;3:50-3.
35. Pesseaux P, Chenard MP, Bachellier P, Jaeck D. Consequences of chemotherapy on resection of colorectal liver metastases. *J Visc Surg* 2010;147:e193-e201.
36. Kooby DA, Fong Y, Suriawitana A, et al. Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. *J Gastrointest Surg* 2003;7:1034-44
37. Pawlik TM, Olino 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.
38. Belghiti J, Hiramatsu K, Benosit 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.

Toxicidad cardiopulmonar de los antineoplásicos

T. ALONSO GORDOA, E. SEGURA GONZÁLEZ, P. GAJATE BORAU, J. A. GARCÍA-SÁENZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario San Carlos. Madrid

RESUMEN

El tratamiento del cáncer ha progresado de forma significativa en los últimos años y algunos fármacos han constituido auténticos paradigmas en la secuencia terapéutica, con un impacto en la supervivencia de algunos tumores. En este sentido, incidir en el abordaje óptimo de la toxicidad a corto y largo plazo, reversible o irreversible, exige un esfuerzo adicional para que prolongar la supervivencia se acompañe, de forma paralela, de una aceptable calidad de vida. 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 con los últimos avances en el conocimiento del mecanismo molecular de toxicidad, monitorización, tratamiento y prevención.

PALABRAS CLAVE: Toxicidad. Dianas moleculares. Cito-tóxicos. Cardiovascular. Pleuro-pulmonar.

ABSTRACT

Cancer therapy has progressed significantly in recent years and some drugs have become actual paradigms in the treatment sequence for some tumors, resulting in an impact on survival. Because of this, achieving an optimal management of short and long-term, reversible and irreversible toxicities requires an additional effort to prolong survival while at the same time ensuring an acceptable quality of life. Two organs particularly sensitive to antineoplastic treatment are the myocardium, because of its limited regenerative capabilities and high-energy consumption and the lung, because of the refractory and progressive nature of drug induced injuries as well as the secondary morbidity. The following review will focus on the main signs and symptoms of cardiopulmonary toxicity of classic and newer antineoplastic drugs, as well as the recent advances in understanding the molecular mechanism of toxicity, its evaluation, treatment and prevention.

KEY WORDS: Toxicity. Molecular targets. Cytotoxic. Cardiovascular. Pleuro-pulmonary.

TOXICIDAD CARDIACA

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, impulsan el desarro-

llo de estudios o subanálisis sobre seguridad cardiaca de los fármacos, al igual que la profundización en la investigación sobre factores de riesgo (marcadores predictores, polimorfismos genéticos, perfil clínico), monitorización (exploración física, electrocardiogramas y ecocardiogramas seriados), tratamiento y criterios de suspensión o reintroducción de cada fármaco según la frecuencia y patología cardiaca que puedan inducir. Resulta un campo muy amplio cuyo estudio clínico (Tabla I) y, sobre todo, molecular continúa en desarrollo.

TABLA I
TIPO DE DAÑO CARDIACO PRODUCIDO POR LOS
FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS

Tipo de morbilidad cardiovascular	Factor causante	Riesgo de daño asociado al fármaco	
Insuficiencia cardiaca y disfunción ventrículo izquierdo	- Antraciclina	+++	
	- Mitoxantrone	++	
	- Ciclofosfamida altas dosis	++	
	- Mitomicina C	++	
	- Trastuzumab	++	
	- Cisplatino	+++	
	- Paclitaxel	+	
	- Bevacizumab	+	
	- Citarabina	+	
	- Alemtuzumab	+	
	- Imatinib	+	
	- Sorafenib	+	
Isquemia miocárdica	- 5 fluorouracilo	++	
	- Interferón alfa	++	
	- Cisplatino	+	
	- Capecitabina	+	
	- Bevacizumab	+	
	- Paclitaxel	+	
	- Interleukina 2	+	
	- Alcaloides de la vinca	+	
- Sorafenib	+		
Hipotensión	- Interleukina 2	++++	
	- Alemtuzumab	+++	
	- Interferón alfa	+++	
	- Etopósido	++	
	- Rituximab-Paclitaxel	++	
	- Cetuximab	+	
Hipertensión	- Bevacizumab	+++	
	- Sorafenib	+++	
	- Sunitinib	+++	
	- Cisplatino	++	
	- Interferón alfa	++	
	- Alemtuzumab	++	
	- Rituximab	++	
	-		
Alteraciones en la conducción	- Ifosfamida	++	
	- Rituximab	+	
	- Interleukina 2	++	
	- Paclitaxel	++	
Edema	- Imatinib	++++	
Prolongación QT o torsades de pointes	- Mesilato de Eribulina	++	
	- Sorafenib	++	
	- Sunitinib	++	
	- Dasatinib	++	
	- Nilotinib	++	
	- Vandetanib	++	
	- Crizotinib	++	
	- Vemurafenib	++	
	-		
	-		

Complicaciones tromboembólicas	- Bevacizumab	++
	- Estramustina	++
	- Cisplatino	+

Pericarditis o derrame pericárdico	- Imatinib	++
	- Ciclofosfamida	+
	- Busulfán	+
	- Citarabina	+
	- Bleomicina	+

Modificado de Senkus E, Jassem J. Cardiovascular effects of systemic cancer treatment. *Cancer Treatment Reviews* 2011;37:300-11.

ANTIMETABOLITOS

FLUOROURACILO (5FU)

Fármaco ampliamente estudiado por su potencial para producir episodios dosis y esquema-dependiente de angina o isquemia miocárdica, además de alteraciones en la conducción, insuficiencia cardiaca o pericarditis, con una frecuencia entre 1-18% (1). El mecanismo subyacente parece responder a un vasoespasmio coronario junto con un daño a nivel del endotelio vascular que active un estado protrombótico, que contribuya a la cardiotoxicidad (2) y, además, una pérdida de cardiomiocitos o alteración en su metabolismo que justifique la disfunción cardiaca identificada en algunos casos. Los pacientes, aunque presentan una gran diversidad de síntomas (hipotensión, diaforesis, disnea o muerte súbita), principalmente refieren un cuadro de dolor torácico típico con posibilidad de cambios electrocardiográficos reversibles, compatibles con isquemia miocárdica (3), sin alteración significativa enzimática. El abordaje de estos pacientes requiere la suspensión de la infusión y el tratamiento con antagonistas del calcio, betabloqueantes o nitratos que, aunque controvertido, pueden resultar eficaces. Generalmente no se recomienda la reintroducción del fármaco, pero se podría plantear con un ajuste de dosis, vigilancia estrecha, vasodilatadores coronarios profilácticos (4) y valoración cardiológica previa con prueba de esfuerzo o coronariografía. Se ha intentado buscar marcadores predictivos de cardiotoxicidad como el NT ProBNP tras infusión de 5FU, pero todavía está por definir mejor su papel (5).

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 (se estima una frecuencia inferior al 2%) (6) asociados a episodios de isquemia miocárdica producidos por un mecanismo subyacente de vasoespasmio y trombosis similar al del 5-FU, además de una posible implicación de la enzima timidilato

fosforilasa que podría estar aumentada en el tejido miocárdico hipóxico en pacientes con una enfermedad cardíaca subclínica (7). 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.

FLUDARABINA

Análogo de las purinas (adenosina), de uso extenso en las enfermedades onco-hematológicas. Aunque en monoterapia se asocia raramente a toxicidad cardíaca, manifestada como episodios de insuficiencia cardíaca (8), en combinación con melphalan, 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 pre-trasplante alogénico y limitada dosis previa de antraciclina si la recibieron (9). Asimismo, el melphalan 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 (10).

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 (11) y supraventriculares (12).

—*Citarabina o arabinósido de citosina (ARA-C)*: es un antagonista de las pirimidinas, asociado a alteraciones en la conducción cardíaca (13) 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 (14), que se ha relacionado con la capacidad vasoconstrictora de estos fármacos, induciendo un espasmo coronario y una toxicidad directa sobre las miofibrillas (15).

—*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 asin-

tomáticas y sin secuelas clínicas, con una frecuencia de hasta el 30% (16). Se ha estudiado ampliamente la cardiotoxicidad asociada a su combinación con doxorubicina, identificándose un riesgo de cardiotoxicidad similar al de doxorubicina en monoterapia, recomendándose no superar los 340-380 mg/m² y modificando el esquema de administración (aumentando el tiempo entre doxorubicina y taxanos) (17), ya que el paclitaxel reduce el aclaramiento de doxorubicina en aproximadamente un 30% (18) asumiendo un riesgo de insuficiencia cardíaca inferior al 5% (19). 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 (20) 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, bradiarritmias, 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 cardiomiocito, que conduce a episodios de insuficiencia cardíaca congestiva (o descensos subclínicos de la fracción de eyección o alteraciones electrocardiográficas) con evolución, incluso, a una necrosis cardíaca hemorrágica (21), que se manifiesta como una miocarditis, pericarditis o derrame pericárdico y taponamiento cardíaco (22), que pueden resultar fatales. 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 con antraciclina, por lo que precisa una monitorización cercana. Actualmente, con la administración fraccionada del fármaco (23) o el uso concomitante de formulaciones liposomales de antraciclina, la incidencia ha disminuido drásticamente.

—*Ifosfamida*: en un análisis retrospectivo de 52 pacientes que recibieron ifosfamida en combinación con otros fármacos junto con trasplante autólogo de médula ósea, 9 pacientes presentaron una insuficiencia cardíaca congestiva moderada-severa, generalmente reversible y coincidiendo con un empeoramiento de la función renal, cursando con episodios de arritmias cardíacas concomitantes. A nivel histológico se evidencia fibrosis y petequias a nivel epicárdico o hemorragia subendocárdica, sin evidenciar signos de isquemia miocárdica o estenosis coronaria (24).

—*Cisplatino*: el mecanismo exacto de daño vascular se desconoce, pero parece ser multifactorial en relación con una hipomagnesemia que estimula la activación de sustancias vasoactivas (renina, angiotensina, serotonina, norepinefrina, acetilcolina) en las arterias coronarias que inducen un espasmo coronario e isquemia miocárdica, alteraciones en la agregación plaquetaria y elevación del factor von Willebrand en plasma, favoreciendo eventos trombóticos, secundarias al daño sobre el endotelio, entre otros (25). Además, el cisplatino puede inducir una peroxidación lipídica de las membranas celulares de los cardiomiocitos, modificando su estructura y función, demostrando una elevación de enzimas cardíacas en plasma (LDH, CKMB, TnI) (26), 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.

ANTIBIÓTICOS ANTITUMORALES

—*Antraciclina*s: en este grupo, las más implicadas en la cardiotoxicidad son la doxorubicina y después, la epirrubina. Se caracterizan por poder presentar cuadros agudos, no dosis-dependiente, con alteraciones electrocardiográficas significativas en la mayoría, pero también miopericarditis o insuficiencia cardíaca, incluso con desenlace fatal. Por otro lado, cuadros subagudos que se instaura a los 8 meses del tratamiento y que puede dar síntomas a partir de los 3 meses y una toxicidad tardía años después de recibir las antraciclina que, en este caso, es dosis dependiente, por lo que el papel de la prevención e identificación de marcadores precoces de cardiotoxicidad son esenciales; por encima de una dosis de doxorubicina superior a 450 mg/m², existe un riesgo del 5% de insuficiencia cardíaca per se y con epirrubina el riesgo es del 4% a dosis superiores a 900 mg/m² (27) en adultos. El mecanismo por el cual se produce este daño cardíaco, principalmente en la forma de presentación aguda, parece estar mediado por una liberación de radicales libres que inducen una distorsión ultraestructural, que se identifica en las biopsias endomiocárdicas y que puede repetirse si reintroducimos el fármaco. Los factores de riesgo propuestos son la edad, la dosis acumulada de antraciclina recibida, la hipertensión arterial mal controlada, una historia de enfermedad cardíaca previa y radioterapia mediastínica previa. Se han propuesto algunos biomarcadores para una detección precoz o monitorización, como es la troponina I, que en estudios observacionales demostró una fuerte correlación con el descenso máximo de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) ($r = -0,87$; $p < 0,0001$) (28) y el BNP (*brain natriuretic peptide*) posiblemente asociado a una disfunción ventricular diastólica (29). Se ha propuesto el uso de dexrazoxane, agente que reduce la formación de radicales libres, para la cardioprotección frente a las antraciclina, administrándolo de forma previa, principalmente en la infancia, pero con dudas sobre el mantenimiento de la actividad

antitumoral de las antraciclina (30). El tratamiento de esta cardiotoxicidad está basado en los mismos fármacos utilizados para una insuficiencia cardíaca de cualquier otra etiología, pero con la cuestión abierta sobre hasta cuándo se mantiene el beneficio a largo plazo, por ejemplo de los IECA en la edad pediátrica (31). En base al estudio del metabolismo de las antraciclina y la posible relación entre la cardiomiopatía y el acúmulo de sus metabolitos en el miocardio, la investigación de la implicación de polimorfismos funcionales en las enzimas carbono reductasa citosólicas han identificando un metabolismo más rápido de determinados polimorfismos (CBR11096G > A homocigoto) y otros que añaden una implicación sobre la cardiotoxicidad, por ejemplo el genotipo CBR3 V244M homocigoto a dosis bajas o moderadas de antraciclina (32). Ante la limitación en el uso de antraciclina según dosis, se han desarrollado esfuerzos por crear formulaciones liposomales con una alteración en la farmacocinética, prolongando la vida media y estabilizando y reduciendo la adhesión del fármaco a otras células o superficies, manteniendo la eficacia (33).

—*Mitoxantrone*: al ser considerado un análogo de las antraciclina, la cardiomiopatía que produce es también a través de un mecanismo dosis dependiente de liberación de radicales libres, dañando el cardiomiocito. Así, el mitoxantrone, puede producir cuadros de alteraciones electrocardiográficas y arritmias, descensos asintomáticos de la FEVI o insuficiencia cardíaca, siendo la incidencia en torno al 2,6%, con una dosis acumulada de 140 mg/m².

—*Mitomycin C*: se encuentra principalmente implicada en la cardiotoxicidad inducida por un sinergismo con la administración concomitante con antraciclina (34). Histológicamente, se ha observado un daño similar al inducido por la administración de radioterapia.

—*Bleomicina*: se ha descrito clínica de dolor precordial típico, sin otros síntomas o signos asociados, pero también cuadros de isquemia miocárdica en pacientes jóvenes tratados con regímenes de quimioterapia con bleomicina (y en combinación con etopósido (35), entre otros).

ANTICUERPOS MONOCLONALES

—*Trastuzumab*: es un anticuerpo monoclonal que se une al dominio extracelular del HER-2/neu, sobreexpresado y/o amplificado en el 20-25% de las pacientes con cáncer de mama y que supuso un paradigma en el tratamiento y supervivencia de estas pacientes. Su amplio estudio sobre la cardiotoxicidad, se debe a la alta incidencia detectada en los ensayos clínicos fase III en cáncer de mama metastásico (27% en concomitancia con antraciclina) (36). El mecanismo responde a una secuencia de dos pasos en la que el cardiomiocito, inicialmente, se defiende del daño externo inducido por las antraciclina mediante la sobreexpresión de HER2 en su superficie celular. Si el intervalo de tiempo entre las antraciclina y el trastuzumab es corto, este último inhibe el mecanismo de supervivencia activado e intracelu-

larmente activa moléculas proapoptóticas mitocondriales, conduciendo a la depleción de ATP intracelular y a una situación de disfunción celular (37) (Fig. 1). En los ensayos clínicos fase III de trastuzumab adyuvante la incidencia de disfunción cardíaca asintomática, la manifestación clínica más frecuente, fue de entre 4,3-17,3% y sintomática de 4,5% (38). A diferencia de las antraciclina, es reversible en la mayoría de casos y tratable con un tratamiento cardiológico habitual. La monitorización se realiza con ecocardiogramas seriados y, en la búsqueda de biomarcadores, se ha sugerido que la presencia de niveles elevados de troponina I podrían predecir un mayor riesgo de cardiotoxicidad (62 vs. 5%; $p < 0,001$) y una menor probabilidad de recuperación de la disfunción cardíaca (35 vs. 100%, $p < 0,001$) a pesar del tratamiento adecuado (39).

–*Bevacizumab*: es un anticuerpo monoclonal frente al VEGF A, cuya implicación en la toxicidad cardiovascular parece estar en relación, por un lado, con la inhibición de la función del VEGF para regular el tono vasomotor y la presión arterial e induciendo un daño sobre el endotelio, implicando a las plaquetas. Por otro lado, inhibe la cardioprotección del VEGF sobre el miocardio, favoreciendo una disfunción en la contractilidad del ventrículo. Las principales manifestaciones clínicas de hipertensión arterial y eventos tromboembólicos se presentan como accidentes cerebrovasculares o cardiopatía isquémica, pero también puede presentarse como una insuficiencia cardíaca congestiva, incluso a bajas dosis, con una incidencia reportada del 1,6% (40). El riesgo de toxicidad cardiovascular aumenta en mayores de 65 años, con la administración concomitante o previa de

antraciclina (41) y en los que tienen un antecedente de evento tromboembólico.

–*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 a través del aumento de niveles plasmáticos de TNF-alfa, IFN alta e IL-6 tras su infusión, produciendo un vasoespasm 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 reportado casos de insuficiencia cardíaca sintomática y alteraciones en el ritmo cardíaco (42).

–*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 (43). Presenta una baja incidencia de cardiotoxicidad, al igual que el panitumumab, que se asocia a su administración en combinación con otros fármacos como el cisplatino o 5-fluorouracilo. Por otro lado, sobre erlotinib y gefitinib, inhibidores tirosin quinasa de EGFR, no se han reportado casos de cardiotoxicidad, aunque se espera un mayor seguimiento para descartar toxicidad a largo plazo (44).

–*Pertuzumab*: es un anticuerpo monoclonal humanizado inhibidor de la dimerización de HER-2 mediante la unión al epítipo del dominio de dimerización, actuando además, de forma indirecta, sobre los otros miembros de la familia de receptores de factores de crecimiento. Ante la baja incidencia de cardiotoxicidad reportada con este fármaco (45), se sigue investigando

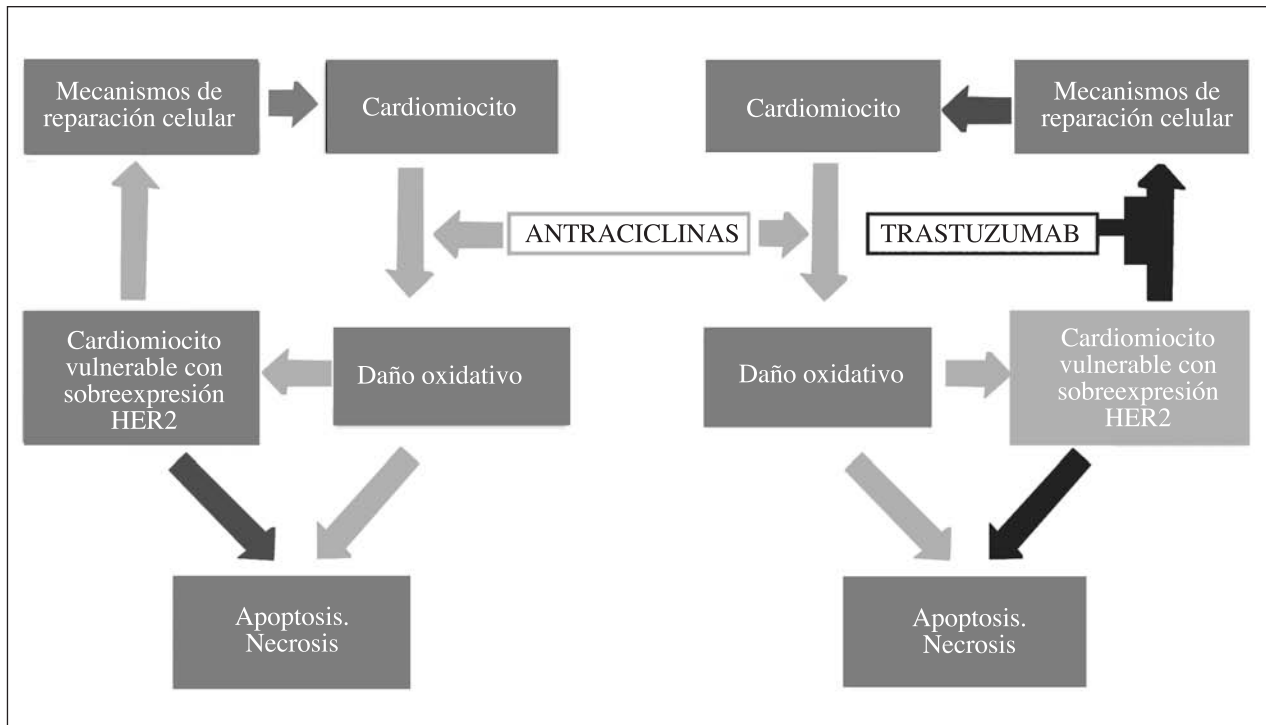


Fig. 1. Diagrama del daño miocárdico tras administración de antraciclina y trastuzumab. Modificado de Ewer MS, Ewer SM. Troponin I provides insight into cardiotoxicity and the anthracycline-trastuzumab interaction: J Clin Oncol. 2010;28: 3901-3.

para un mejor conocimiento de la vía HER ante la posible existencia de otros mecanismos de acción o vías de señalización distintos, que expliquen la diferente incidencia de cardiotoxicidad con los distintos agentes anti-HER2 (46).

INHIBIDORES TIROSIN KINASA (TKI)

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 cardíaco a la espera de ensayos clínicos consistentes que optimicen la orientación diagnóstica, terapéutica y preventiva de los fármacos que estén implicados.

—*Sunitinib*: es un inhibidor tirosin kinasa de VEGFR, PDGFR, c-Kit, FLT3 (FMS-related tyrosine kinase 3), CSF1R (colony-stimulating factor 1 receptor) y RET (receptor tyrosine kinases). Entre los mecanismos por los que induce cardiotoxicidad está implicado el PDGFR, expresado en los cardiomiocitos y esencial en su supervivencia, junto con la liberación del factor pro-apoptótico antagonista de bcl-2 que conduce a una depleción del ATP intracelular (47). Además, el HIF-1, diana molecular de sunitinib, está implicado en la respuesta del miocardio a una isquemia aguda o crónica, estimulando el remodelado miocárdico, la vascularización periinfarto y la permeabilidad vascular. Además, la inhibición de VEGF conduce al desarrollo de hipertensión arterial y deterioro del endotelio. A pesar de los análisis controvertidos en seguridad cardíaca presentados en distintos estudios, sunitinib está reconocido como un fármaco potencialmente cardiotoxico, manifestándose a través de episodios insuficiencia cardíaca, en torno a un 15% de descensos asintomáticos de la FEVI, episodios que en algunos casos podrían estar precipitados o exacerbados por la hipertensión o el hipotiroidismo descritos como efectos secundarios del fármaco. Parece ser una toxicidad reversible tras la interrupción del tratamiento en la mayoría de los casos con tratamiento cardiológico dirigido (48).

—*Sorafenib*: se trata de otro agente inhibidor multi-kinasa frente a VEGFR, PDGFR, FLT3, KIT, RAF1 y BRAF. El mecanismo de cardiotoxicidad resulta a través de la inhibición de una vía de señalización activada en situaciones de daño y estrés oxidativo a través de RAF1 y las proteínas proapoptóticas ASK1 (apoptosis signal regulating kinase-1) y MST2 (mammalian sterile 20 kinase 2) y de la interacción VEGF-VEGFR que, al igual que sunitinib, actúa sobre la angiogénesis y función cardíaca (37). Aunque menos estudiado en este contexto, se estima un riesgo de descensos asintomáticos de la FEVI en torno al 5% e isquemia miocárdica del 2,9% durante el tratamiento. Los factores de riesgo cardiovasculares de los pacientes y el desarrollo de hipertensión arterial durante el tratamiento, tanto con sunitinib como con sorafenib, deben ser manejados de forma agresiva y bien establecida para mantener la efi-

ciencia antitumoral y no suponer una limitación en la supervivencia por los efectos secundarios (49).

—*Lapatinib*: es un inhibidor dual del EGFR y HER-2. Sin embargo, se ha reportado una baja incidencia de disfunción cardíaca asintomática con un descenso relativo de FEVI $\geq 20\%$ en menos del 2% de pacientes (50). Esta menor frecuencia de eventos cardiológicos se asoció inicialmente a la citotoxicidad mediada por anticuerpos inducida por el dominio IgG1 de trastuzumab, pero no parece tener una implicación decisiva, ya que pertuzumab, otro anticuerpo monoclonal IgG1, ha reportado una baja incidencia de eventos cardíacos en los primeros estudios. Por otro lado, un mecanismo más establecido responde a la capacidad de lapatinib de abolir el efecto de trastuzumab sobre la familia bcl-x (proteínas mitocondriales proapoptóticas) en el cardiomiocito y así disminuir la depleción de ATP y consecuente disfunción cardíaca (46).

—*Vandetanib*: se trata de un inhibidor tirosin kinasa de VEGFR, EGFR y RET. Se ha realizado un metaanálisis con 2.188 pacientes, para conocer la incidencia global de una prolongación del intervalo QTc con vandetanib, con aumento del riesgo de arritmias ventriculares (torsade de pointes) y muerte súbita. Los resultados mostraron una frecuencia del 16,4% (95% IC 8,1-30,4%) entre los pacientes con cáncer no tiroideo y del 18,0% (95%IC 10,7-28,6%) entre los pacientes con cáncer de tiroides; diferencias en probable relación con el tiempo de tratamiento con vandetanib (51).

—*Crizotinib*: se trata de inhibidor dual del c-Met y ALK, que, a raíz de la observación de prolongaciones en el intervalo QTc, la FDA recomienda monitorización estrecha en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y bradiarritmias, así como la corrección de alteraciones hidroelectrolíticas previamente a su administración y evitar dicho tratamiento en pacientes con síndrome del QT largo. Además, se han descrito casos de bradicardia sinusal asintomática (frecuencia cardíaca < 45 lpm) en pacientes con linfoma anaplásico (52).

—*Vemurafenib*: es un inhibidor del BRAF que también puede alargar el intervalo QTc, por lo que la FDA también ha recomendado una monitorización estrecha y evitar factores desencadenantes en los pacientes que reciban este tratamiento.

INHIBIDORES ABL KINASA

—*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 cardíaca 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 cardíaca, no siempre se trasladan en manifestaciones clínicas, según los resultados de seguridad cardíaca en estudios recientes (53).

—*Dasatinib*: inhibidor TK frente a Bcr-Abl, ARG, c-Kit, PDGFR α y β y la familia de kinasas Src, siendo más potente que imatinib en estudios in vitro frente a la leucemia mieloide crónica (37). Las manifestaciones clínicas de toxicidad cardíaca se han caracterizado por insuficiencia cardíaca congestiva o descenso asintomático de la FEVI (en el 4% de los pacientes), arritmias y, menos frecuentemente, prolongación del intervalo QT y derrame pericárdico (54).

—*Nilotinib*: es otro agente activo frente a la leucemia mieloide crónica a través de la inhibición de Bcr-Abl, c-kit y PDGFR α y β y, aunque se espera una toxicidad similar a los fármacos anteriores, existen pocos datos sobre la seguridad cardíaca de nilotinib y dasatinib. En estudios preclínicos, se postula que la dosis terapéuticas de nilotinib utilizadas no son capaces de inducir daño cardíaco (55). Además, existen casos poco frecuentes de insuficiencia cardíaca, descenso de FEVI y prolongación del intervalo QT.

MODIFICADORES DE LA RESPUESTA BIOLÓGICA

Activan el sistema inmune del paciente para conseguir una respuesta antitumoral.

—*Interferón*: aunque se desconoce el mecanismo exacto por el que induce toxicidad cardíaca, su estudio en este ámbito comenzó a raíz de cuatro casos descritos de infarto agudo de miocardio, con desenlace fatal en pacientes en tratamiento con este fármaco. Desde entonces, se han reportado toxicidades agudas, como alteraciones en la conducción cardíaca en un 15-20% de los pacientes y cardiopatía isquémica que sucede por una depleción de ATP intracelular y un estímulo potente noradrenérgico que contrae el miocito y que se exagera por la demanda de oxígeno durante el flu-like síndrome. A largo plazo, puede producir una miocardiopatía dilatada (con descenso de la FEVI e insuficiencia cardíaca congestiva) (56), siendo más frecuentes los episodios transitorios de hipotensión y taquicardia. Existe una mayor incidencia en pacientes con historia cardiológica previa, administración a altas dosis y edad avanzada; pueden ser reversibles tras suspender el tratamiento (57).

—*Interleukina-2*: produce una alteración a nivel de la vascularización periférica, con aumento de la permeabilidad vascular e hipotensión con cuadros semejantes a un shock séptico (58). Además, produce un daño directo sobre el miocardio, favoreciendo una isquemia miocárdica, alteraciones en la conducción cardíaca y elevación asintomática de enzimas cardíacas (59).

OTROS AGENTES

—*Estramustina*: la administración de esta mostaza no nitrogenada conjugada con estradiol, se ha limitado por la alta incidencia de toxicidad cardiovascular con episodios de tromboembolismo pulmonar (8%) (60), ictus isquémicos e isquemia miocárdica, incluso a pesar de la anticoagulación profiláctica.

TOXICIDAD PULMONAR

INTRODUCCIÓN

Los mecanismos fisiopatológicos por los que los distintos fármacos pueden producir un daño a nivel pulmonar son: a través de una citotoxicidad directa sobre los neumocitos o el endotelio capilar, mediado por citocinas, por linfocitos y macrófagos alveolares o por un daño oxidativo mediante la liberación de radicales libres. Esta afectación puede hacerse más evidente si, además, el parénquima pulmonar ha sufrido los efectos del tratamiento radioterápico. Las manifestaciones clínicas que se pueden presentar son episodios de broncoespasmo agudo, reacciones infusionales, hemorragia alveolar, neumonía eosinofílica, neumonitis intersticial, edema pulmonar no cardiogénico o distrés respiratorio agudo. La sintomatología es poco específica; generalmente los pacientes comienzan con tos irritativa, disnea y fiebre, evolucionando progresivamente hacia una insuficiencia respiratoria severa. El diagnóstico, grado de severidad y monitorización se establecen a través de pruebas de imagen, como una radiografía de tórax o un TC de alta resolución, una broncoscopia (principalmente para descartar otras causas) con una biopsia bronquial y lavado broncoalveolar, cultivos de esputo y pruebas de función respiratoria, incluyendo test de difusión de monóxido de carbono (DLCO). Para el tratamiento, debe interrumpirse el fármaco causante y, según el grado de compromiso respiratorio, iniciar tratamiento corticoide con medidas de soporte, como oxigenoterapia o broncodilatadores y solo en casos seleccionados, se puede plantear un trasplante pulmonar. La reintroducción del fármaco deberá plantearse de forma individualizada según cada paciente y agente en concreto, la severidad de la reacción o la posibilidad de tratamientos alternativos.

Los fármacos más representativos que con más frecuencia producen toxicidad pulmonar se describen a continuación.

ANTIBIÓTICOS ANTITUMORALES

—*Bleomicina*: su asociación con la toxicidad a nivel pulmonar es la más conocida de entre los fármacos citotóxicos, con una incidencia en torno al 2-40%, según criterios diagnósticos y presencia de factores de riesgo, con una mortalidad no desdeñable del 1-2% por complicaciones pulmonares (61). El daño se produce a través de un mecanismo de liberación de radicales libres que rompen el ADN y conducen a la muerte celular y daño del endotelio, con migración de células inflamatorias al foco intersticial, producción de colágeno por los fibroblastos y liberación de citocinas como TNF- α y TGF- β (62). Por otro lado, la enzima bleomicina-hidrolasa, que inactiva el fármaco, se encuentra presente en todos los tejidos, a excepción de la piel y los pulmones. Se han propuesto algunos factores de riesgo como la dosis total administrada (dosis > 550.000 UI, se asocia con un riesgo de neu-

monía intersticial del 17%), edad (> 40 años, HR 2,2; 95%IC 1,1-4,4), hábito tabáquico, radioterapia, el estadio metastásico, una enfermedad pulmonar subyacente, insuficiencia renal o la administración en combinación en regímenes de inducción (63). De forma más debatida, también se ha propuesto la administración concomitante con G-CSF o la oxigenoterapia a altas dosis en pacientes previamente tratados con bleomicina. Las entidades clínicas principales son la bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BONO), neumonía eosinofílica y, la más frecuente, una neumonitis intersticial con posible evolución a fibrosis pulmonar, que comienza a instaurarse desde la administración del tratamiento hasta unos 6 meses después. Existe un empeoramiento de la capacidad pulmonar total, que se evidencia en las pruebas de función respiratoria con imágenes radiológicas que muestran áreas de opacificación subpleural con posible evolución a áreas de consolidación, fibrosis o infiltrados intersticiales y un lavado broncoalveolar, cuya principal función es apoyar en el diagnóstico diferencial con un proceso infeccioso y que puede mostrar neutrofilia y eosinofilia. El tratamiento se basa en la suspensión, generalmente definitiva, de la bleomicina, administración de corticoides a dosis entre 0,75-1,5 mg/kg/día hasta un máximo de 100 mg/día, junto con tratamiento de soporte. En el caso de evolución a una fibrosis pulmonar, el deterioro es progresivo en meses o años e irreversible.

—*Mitomicina*: la incidencia de toxicidad pulmonar se estima entre un 5-10%, sucediendo a una dosis total acumulada superior a 20 mg/m² (64). A pesar de la menor incidencia, en algunos pacientes se recomienda monitorizar la capacidad de difusión pulmonar antes del tratamiento y a partir del tercer ciclo, ya que en algunos casos, el empeoramiento de la insuficiencia respiratoria progresa a pesar del tratamiento óptimo (65). Los cuadros clínicos respiratorios más frecuentes son episodios de broncoespasmo agudo, neumonitis intersticial aguda (sobre todo con la administración concomitante con alcaloides de la vinca), edema pulmonar no cardiogénico con alteraciones en la difusión alveolar, microangiopatía trombótica con fracaso renal y distrés respiratorio agudo asociado con una alta mortalidad, neumonitis crónica con evolución a fibrosis intersticial y alteraciones pleurales con derrame pleural y fibrosis. El diagnóstico radiológico es similar a otros agentes alquilantes, pero la capacidad de difusión puede no alterarse de forma previa a la instauración de los síntomas. El tratamiento con corticoides consigue muy buenas respuestas en estos pacientes.

—*Amrubicina*: con esta nueva antraciclina, que ha demostrado actividad en el cáncer de pulmón de células pequeñas en pacientes resistentes, se ha descrito, en una revisión retrospectiva, una incidencia del 7% de enfermedad pulmonar intersticial severa, principalmente y de forma significativamente superior en pacientes con fibrosis pulmonar preexistente (33 vs. 3%, p = 0,0036) (66). La respuesta al tratamiento con corticoides, no parece conseguir una resolución o interrupción en la progresión del cuadro tóxico.

AGENTES ALQUILANTES

—*Busulfán*: la incidencia de toxicidad pulmonar es inferior al 5%, con una instauración insidiosa de los síntomas años después del tratamiento, aunque en algunos casos sucede en semanas. Aunque se recomienda el tratamiento con corticoides, la respuesta es muy variable y en algunos pacientes ineficaz. Se han descrito también casos de proteinosis alveolar que no responden al tratamiento con lavados broncoalveolares, a diferencia de las formas idiopáticas (67).

—*Clorambucil*: con este agente alquilante, la clínica respiratoria, que frecuentemente se manifiesta como una neumonitis intersticial, aparece de forma insidiosa con tos y disnea, semanas, meses o incluso años desde el inicio de la administración del fármaco (68). Por esta razón y por su mal pronóstico con una mortalidad del 50% y dudosa respuesta al tratamiento corticoideo, se recomienda el seguimiento con un alto índice de sospecha para suspender el tratamiento de forma precoz, vigilando la capacidad de difusión pulmonar.

—*Ciclofosfamida*: el desarrollo de toxicidad pulmonar es poco frecuente, siendo inferior al 1%, riesgo que aumenta en pacientes que reciben el fármaco a altas dosis, radioterapia u otros agentes potencialmente tóxicos para el pulmón de forma concomitante (69). La forma de presentación aguda, como una neumonitis intersticial, responde a la interrupción del tratamiento y soporte corticoideo. Sin embargo, la evolución crónica a una fibrosis pulmonar tiene un curso progresivo, siendo refractaria al tratamiento.

ANTIMETABOLITOS

—*Metotrexato*: inhibidor de la dihidrofolato reductasa, cuya toxicidad pulmonar es poco frecuente e impredecible. El cuadro de neumonitis más frecuente responde a un mecanismo de hipersensibilidad, con una presentación subaguda y con muy buena respuesta al tratamiento corticoideo. Se identifican de forma característica en la biopsia bronquial, granulomas y ocasionalmente infiltrados eosinofílicos, además de un infiltrado intersticial e hiperplasia celular, presentes también con otros fármacos (70). Otras manifestaciones clínicas asociadas al tratamiento con metotrexato son la BONO, el edema agudo de pulmón no cardiogénico, la fibrosis pulmonar y el derrame pleural. El mecanismo parece responder a una activación de componentes de la vía MAPK como p38, promoviendo la liberación de IL-1β e IL-8 induciendo una respuesta inflamatoria en las vías aéreas (71). Resulta importante excluir el diagnóstico de infecciones oportunistas como *pneumocystis jirovecii*, con la que se puede asociar y con la que comparte la presentación clínica y radiológica. Por otro lado, se han propuesto algunos factores de riesgo como la edad, hipoalbuminemia, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar subyacente y, sobre todo, la presencia de un tercer espacio. En este sentido, se ha estudiado también la toxicidad potencial de pemetrexed, ya que comparte una estructura química similar con el metotrexate y que se

administra en pacientes con adenocarcinoma de pulmón, en los que el derrame pleural existe con frecuencia. Sin embargo, no parece existir una alteración clínica significativa de la farmacocinética y se puede administrar con seguridad en esta situación (72).

—*Gemcitabina*: es un análogo de pirimidinas con estructura y mecanismo de acción similar a la citarabina que, a nivel pulmonar, aunque infrecuente, puede producir tres patrones clínicos distintos. Así, de forma aguda-subaguda varias horas o días tras la infusión, puede existir un episodio de disnea leve autolimitado, o bien una reacción de hiperreactividad bronquial con broncoespasmo y, de forma más severa con compromiso vital, una reacción idiosincrática con disnea severa e infiltrados pulmonares retículo-nodulares (73). A nivel histológico, se identifican cambios intersticiales e hiperplasia de neumocitos tipo 2, formación de membranas hialinas y alteración de la permeabilidad capilar (74). El tratamiento se basa en corticoides y diuréticos iniciados de forma precoz.

—*Carmustina*: es el fármaco, perteneciente al grupo de las nitrosureas, donde mejor se ha estudiado la asociación con una toxicidad pulmonar. Presenta un curso similar al descrito con la bleomicina y ciclofosfamida, siendo dosis-dependiente. Además, puede presentar complicaciones menos frecuentes y más características, como fibrosis de los lóbulos superiores pulmonares o neumotórax (75).

—*Citarabina*: con este fármaco se han descrito casos severos de edema agudo de pulmón con distrés respiratorio, en los que se identifican infiltrados intraalveolares proteináceos sin reacción inflamatoria asociada y daño endotelial que aumenta la permeabilidad del capilar (76).

AGENTES ANTIMICROTÚBULO

Por un lado, del paclitaxel se desconoce la incidencia exacta de toxicidad pulmonar, manifestada generalmente como una neumonitis intersticial. Sin embargo, también se ha identificado un descenso en la capacidad de difusión con su administración en combinación con carboplatino, sin otro hallazgo asociado, por lo que precisa un mayor seguimiento para descartar que se trate de una alteración precursora (77). Por otro lado, con docetaxel, se estima una incidencia del 7-26%, con manifestaciones clínicas e histológicas de neumonitis intersticial inespecífica con posible evolución a fibrosis pulmonar, aunque generalmente son cuadros que evolucionan favorablemente con corticoides. Sin embargo, es la combinación de docetaxel y gemcitabina sobre la que, a raíz de una alta incidencia de toxicidad pulmonar que llevó al cierre temprano de algunos ensayos clínicos, se desarrolló un metaanálisis que incluía 5.065 pacientes tratadas con este esquema para distintos tumores, identificando una incidencia de toxicidad pulmonar severa y fatal en un 2,7% (95% IC 2,26-3,14%) de ellos y que puede cursar con hipoxemia severa e infiltrados pulmonares bilaterales que precisen soporte respiratorio intensivo (78).

MODULADORES DE LA RESPUESTA BIOLÓGICA

—*Interferón*: los casos descritos de toxicidad pulmonar, se han manifestado clínicamente como exacerbaciones respiratorias de pacientes con asma, enfermedades pulmonares intersticiales, BONO o una reacción similar a la sarcoidosis, que responden al tratamiento con corticoides, excepto la fibrosis pulmonar idiopática que es resistente.

—*Interleukina-2*: la toxicidad pulmonar resulta una complicación relativamente frecuente, manifestándose como episodios de broncoespasmo, síndrome de distrés respiratorio o edema pulmonar de origen cardiogénico o no cardiogénico que responde a tratamiento diurético.

DIANAS MOLECULARES

Aunque existe un amplio espectro de posibles cuadros clínicos en relación con la toxicidad pulmonar inducida por los nuevos agentes dirigidos frente a dianas moleculares (Tabla II), los más representativos son los inhibidores de mTOR.

TABLA II

TOXICIDAD PULMONAR DE AGENTES FRENTE A DIANAS MOLECULARES

	Dianas moleculares	Complicaciones pulmonares
Gefitinib	EGFR	– Neumonitis intersticial – Neumonía criptogénica – Hemorragia alveolar difusa – Fibrosis pulmonar
Erlotinib	EGFR	– Neumonitis intersticial – Síndrome de distrés respiratorio agudo
Imatinib	ABL1/2, PDGFR α/β , KIT	– Neumonitis aguda – Edema pulmonar – Derrame pleural
Dasatinib	ABL 1/2, PDGFR α/β , KIT, familia Src	– Hipertensión arterial pulmonar severa – Derrame pleural – Neumonitis
Bevacizumab	VEGF A	– Hemorragia pulmonar
Crizotinib	ALK MET	– Neumonitis severa (1,6%)
Rituximab	CD20	– Neumonitis intersticial – BONO – Fibrosis pulmonar
Trastuzumab	HER-2	– Neumonitis intersticial – Alveolitis neutrofílica aguda – Neumonía organizada

TEMSIROLIMUS Y EVEROLIMUS; INHIBIDORES DE MTOR
(MAMMALIAN TARGET OF RAPAMYCIN)

La diana terapéutica mTOR se trata de una serina/treonina kinasa localizada en el punto central de varias cascadas de señalización. La neumonitis no infecciosa que pueden desarrollar estos fármacos es un efecto clase, cuyo mecanismo exacto se desconoce. Sin embargo, hallazgos en citometría de flujo del lavado broncoalveolar parecen indicar la implicación de un mecanismo inmunológico de hipersensibilidad (79) y hallazgos histológicos muestran características de neumonía organizada, inflamación granulomatosa, infiltración linfocítica o vasculitis con posible evolución a fibrosis, según el periodo de tratamiento. La incidencia se encuentra en torno al 2-36% (80) con temsirolimus y al 13% con everolimus y se desarrolla, aproximadamente, entre los 2 y 6 meses desde el inicio del tratamiento. Clínicamente, a pesar de los hallazgos radiológicos, el paciente puede estar asintomático o presentar tos o disnea (entre el 20-50% de los pacientes) y una proporción similar puede presentar síntomas respiratorios sin imágenes radiológicas compatibles (80). Sin embargo, lo más frecuente son los hallazgos radiológicos, con un patrón en vidrio deslustrado y consolidaciones multilobares o focales, de predominio en los lóbulos inferiores. Para un manejo óptimo de esta toxicidad, se recomienda monitorizar el tratamiento con una radiografía de tórax, pruebas de función respiratoria con test de difusión de monóxido de carbono y la clínica. Además, el lavado broncoalveolar puede contribuir a confirmar la sospecha diagnóstica y el diagnóstico diferencial con procesos infecciosos por *pneumocystis jirovecii* o *legionella* (81). Si a las alteraciones radiológicas se añaden síntomas respiratorios o alteraciones en las pruebas de función respiratoria, es preciso interrumpir el tratamiento con inhibidores mTOR e iniciar corticoides (prednisona 1 mg/kg/día) y soporte ventilatorio u oxigenoterapia si precisa. Se puede plantear la reintroducción del fármaco a la misma dosis o a la mitad, según la gravedad del cuadro. Actualmente, existen datos preliminares que comiencian a sugerir una asociación entre el desarrollo de neumonitis por inhibidores mTOR (temsirolimus y everolimus) y un beneficio terapéutico antitumoral, con estabilidad de la enfermedad por criterios RECIST (82).

CONCLUSIÓN

Tanto con los fármacos citotóxicos más clásicos como con las nuevas dianas moleculares, en relación con el progresivo impacto positivo en la supervivencia de los pacientes, existe una preocupación creciente sobre el desarrollo de toxicidades limitantes, principalmente irreversibles, fatales o a largo plazo y que se desarrollan de forma predecible o no. Por ello, conocer el mecanismo molecular exacto de toxicidad, establecer criterios de monitorización, identificar los pacientes de riesgo y ofrecer un tratamiento óptimo, así como los criterios de reintroducción segura de un fármaco, precisan una continua investigación ante la importancia clínica indiscutible.

CORRESPONDENCIA:

T. Alonso Gordo
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario San Carlos
Madrid

BIBLIOGRAFÍA

- de Forni M, et al. Cardiotoxicity of high-dose continuous infusion fluorouracil: a prospective clinical study. *J Clin Oncol* 1992;10(11):1795-801.
- 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.
- Rezkalla S, et al., Continuous ambulatory ECG monitoring during fluorouracil therapy: a prospective study. *J Clin Oncol* 1989;7(4):509-14.
- Jensen SA, Sorensen JB. Risk factors and prevention of cardiotoxicity induced by 5-fluorouracil or capecitabine. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006;58(4):487-93.
- Jensen SA, 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.
- Frickhofen N, et al. Capecitabine can induce acute coronary syndrome similar to 5-fluorouracil. *Ann Oncol* 2002;13(5):797-801.
- Le Brun-Ly V, et al. Cardiac toxicity with capecitabine, vinorelbine and trastuzumab therapy: case report and review of fluoropyrimidine-related cardiotoxicity. *Oncology* 2009;76(5):322-5.
- Spriano M, et al. Fludarabine in untreated and previously treated B-CLL patients: a report on efficacy and toxicity. *Haematologica* 1994;79(3):218-24.
- Van Besien K, 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.
- Morandi P, et al. Cardiac toxicity of high-dose chemotherapy. *Bone Marrow Transplant* 2005;35(4):323-34.
- Kettunen R, et al. Methotrexate-linked ventricular arrhythmias. *Acta Derm Venereol* 1995;75(5):391-2.
- Gasser AB, Tieche M, Brunner KW. Neurologic and cardiac toxicity following iv application of methotrexate. *Cancer Treat Rep* 1982;66(7):1561-2.
- Stamatopoulos K, et al. Evidence for sinoatrial blockade associated with high dose cytarabine therapy. *Leuk Res* 1998;22(8):759-61.
- Mandel EM, Lewinski U, Djaldetti M. Vincristine-induced myocardial infarction. *Cancer* 1975;36(6):1979-82.
- Bergeron A, Raffy O, Vannetzel JM. Myocardial ischemia and infarction associated with vinorelbine. *J Clin Oncol* 1995;13(2):531-2.
- Rowinsky EK, et al. Cardiac disturbances during the administration of taxol. *J Clin Oncol* 1991;9(9):1704-12.
- Gianni L, 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.
- Perez EA. Doxorubicin and paclitaxel in the treatment of advanced breast cancer: efficacy and cardiac considerations. *Cancer Invest* 2001;19(2):155-64.
- Perez EA. Paclitaxel and cardiotoxicity. *J Clin Oncol* 1998;16(11):3481-2.
- Salvatorelli E, 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.

21. Katayama M, et al. Fulminant fatal cardiotoxicity following cyclophosphamide therapy. *J Cardiol* 2009;54(2):330-4.
22. Gottdiener JS, et al. Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy. *Arch Intern Med* 1981;141(6):758-63.
23. Braverman AC, et al. Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a prospective evaluation of new dosing regimens. *J Clin Oncol* 1991;9(7):1215-23.
24. Quezado ZM, et al. High-dose ifosfamide is associated with severe, reversible cardiac dysfunction. *Ann Intern Med* 1993;118(1):31-6.
25. Icli F, et al. Severe vascular toxicity associated with cisplatin-based chemotherapy. *Cancer* 1993;72(2):587-93.
26. El-Awady el SE, et al. Cisplatin-induced cardiotoxicity: Mechanisms and cardioprotective strategies. *Eur J Pharmacol* 2011;650(1):335-41.
27. Ryberg M, et al. Epirubicin cardiotoxicity: an analysis of 469 patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16(11):3502-8.
28. Cardinale D, et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(2):517-22.
29. Nousiainen T, et al. Natriuretic peptides during the development of doxorubicin-induced left ventricular diastolic dysfunction. *J Intern Med* 2002;251(3): 228-34.
30. Sepe DM, Ginsberg JP, Balis FM. Dexrazoxane as a cardioprotectant in children receiving anthracyclines. *Oncologist* 2010;15(11):1220-6.
31. Gianni L, et al. Anthracycline cardiotoxicity: from bench to bedside. *J Clin Oncol* 2008;26(22):3777-84.
32. Blanco JG, et al. Anthracycline-Related cardiomyopathy after childhood cancer: role of polymorphisms in carbonyl reductase genes-a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 2012;30(13):1415-21.
33. Batist G, et al. Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome-encapsulated doxorubicin and cyclophosphamide compared with conventional doxorubicin and cyclophosphamide in a randomized, multicenter trial of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(5):1444-54.
34. Villani F, et al. Possible enhancement of the cardiotoxicity of doxorubicin when combined with mitomycin C. *Med Oncol Tumor Pharmacother* 1985;2(2):93-7.
35. Schwarzer S, et al. Non-Q-wave myocardial infarction associated with bleomycin and etoposide chemotherapy. *Eur Heart J* 1991;12(6):748-50.
36. Slamon DJ, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344(11):783-92.
37. Force T, Krause DS, Van Etten RA. Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. *Nat Rev Cancer* 2007;7(5):332-44.
38. Di Cosimo S. Heart to heart with trastuzumab: a review on cardiac toxicity. *Target Oncol* 2011;6(4):189-95.
39. Cardinale D, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol* 2010;28(25):3910-6.
40. Choueiri TK, et al. Congestive heart failure risk in patients with breast cancer treated with bevacizumab. *J Clin Oncol* 2011;29(6):632-8.
41. D'Adamo DR, et al. Phase II study of doxorubicin and bevacizumab for patients with metastatic soft-tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2005;23(28):7135-42.
42. Lenihan DJ, et al. Cardiac toxicity of alemtuzumab in patients with mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Blood* 2004;104(3):655-8.
43. Huang SM, Li J, Harari PM. Molecular inhibition of angiogenesis and metastatic potential in human squamous cell carcinomas after epidermal growth factor receptor blockade. *Mol Cancer Ther* 2002;1(7):507-14.
44. Sereno M, et al. Cardiac toxicity: old and new issues in anti-cancer drugs. *Clin Transl Oncol* 2008;10(1):35-46.
45. Cortes J, et al. Pertuzumab monotherapy after trastuzumab-based treatment and subsequent reintroduction of trastuzumab: activity and tolerability in patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(14):1594-600.
46. Albini A, et al. Cardio-oncology in targeting the HER receptor family: the puzzle of different cardiotoxicities of HER2 inhibitors. *Future Cardiol* 2011;7(5):693-704.
47. Orphanos GS, Ioannidis GN, Ardavanis AG. Cardiotoxicity induced by tyrosine kinase inhibitors. *Acta Oncol* 2009;48(7):964-70.
48. Schmidinger M, et al. Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26(32):5204-12.
49. Lenihan DJ. Tyrosine kinase inhibitors: can promising new therapy associated with cardiac toxicity strengthen the concept of teamwork? *J Clin Oncol* 2008;26(32):5154-5.
50. Cameron D, et al. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist* 2010;15(9):924-34.
51. Zang J, 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(2):e30353.
52. Ou SH, et al. Asymptomatic profound sinus bradycardia (heart rate ≤ 45) in non-small cell lung cancer patients treated with crizotinib. *J Thorac Oncol* 2011;6(12):2135-7.
53. Perik PJ, et al. Results of plasma N-terminal pro B-type natriuretic peptide and cardiac troponin monitoring in GIST patients do not support the existence of imatinib-induced cardiotoxicity. *Ann Oncol* 2008;19(2):359-61.
54. Talpaz M, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2006;354(24):2531-41.
55. Wolf A, et al. Preclinical evaluation of potential nilotinib cardiotoxicity. *Leuk Res* 2011;35(5):631-7.
56. Sonnenblick M, Rosin A. Cardiotoxicity of interferon. A review of 44 cases. *Chest* 1991;99(3):557-61.
57. Kuwata A, et al. A case of reversible dilated cardiomyopathy after alpha-interferon therapy in a patient with renal cell carcinoma. *Am J Med Sci* 2002;324(6):331-4.
58. Floyd JD, et al. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7685-96.
59. White RL Jr, et al. Cardiopulmonary toxicity of treatment with high dose interleukin-2 in 199 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell carcinoma. *Cancer* 1994;74(12):3212-22.
60. Vaughn DJ, et al. Multicenter Phase II study of estramustine phosphate plus weekly paclitaxel in patients with androgen-independent prostate carcinoma. *Cancer* 2004;100(4):746-50.
61. Keijzer A, Kuenen B. Fatal pulmonary toxicity in testis cancer with bleomycin-containing chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007;25(23):3543-4.
62. Sleijfer S. Bleomycin-induced pneumonitis. *Chest* 2001;120(2):617-24.
63. O'Sullivan JM, et al. Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours. *Ann Oncol* 2003;14(1):91-6.
64. Verweij J, et al. Prospective study on the dose relationship of mitomycin C-induced interstitial pneumonitis. *Cancer* 1987;60(4):756-61.
65. Okuno SH, Frytak S. Mitomycin lung toxicity. Acute and chronic phases. *Am J Clin Oncol* 1997;20(3):282-4.
66. Yoh K, et al. Severe interstitial lung disease associated with amrubicin treatment. *J Thorac Oncol* 2010;5(9):1435-8.
67. Aymard JP, et al. A case of pulmonary alveolar proteinosis complicating chronic myelogenous leukemia. A peculiar pathologic aspect of busulfan lung? *Cancer* 1984;53(4):954-6.
68. Mohr M, et al. Interstitial lung disease--an underdiagnosed side effect of chlorambucil? *Ann Hematol* 1993;67(6):305-7.
69. Segura A, et al. Pulmonary fibrosis induced by cyclophosphamide. *Ann Pharmacother* 2001;35(7-8):894-7.
70. Rondon F, et al. Methotrexate-induced pulmonary toxicity in psoriatic arthritis (PsA): case presentation and literature review. *Clin Rheumatol* 2011;30(10):1379-84.
71. Kim YJ, Song M, Ryu JC. Inflammation in methotrexate-induced pulmonary toxicity occurs via the p38 MAPK pathway. *Toxicology* 2009;256(3):183-90.

72. Dickgreber NJ, et al. Pemetrexed safety and pharmacokinetics in patients with third-space fluid. *Clin Cancer Res* 2010;16(10):2872-80.
73. Gupta N, et al. Gemcitabine-induced pulmonary toxicity: case report and review of the literature. *Am J Clin Oncol* 2002;25(1):96-100.
74. Barlesi F, et al. Gemcitabine-induced severe pulmonary toxicity. *Fundam Clin Pharmacol* 2004;18(1):85-91.
75. Parish JM, Muhm JR, Leslie KO. Upper lobe pulmonary fibrosis associated with high-dose chemotherapy containing BCNU for bone marrow transplantation. *Mayo Clin Proc* 2003;78(5):630-4.
76. Andersson BS, et al. Fatal pulmonary failure complicating high-dose cytosine arabinoside therapy in acute leukemia. *Cancer* 1990;65(5):1079-84.
77. Dimopoulou I, et al. A prospective study of pulmonary function in patients treated with paclitaxel and carboplatin. *Cancer* 2002;94(2):452-8.
78. Binder D, et al. Pulmonary toxicity among cancer patients treated with a combination of docetaxel and gemcitabine: a meta-analysis of clinical trials. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;68(6):1575-83.
79. Duran I, et al. Characterisation of the lung toxicity of the cell cycle inhibitor temsirolimus. *Eur J Cancer* 2006;42(12):1875-80.
80. Maroto JP, et al. Drug-related pneumonitis in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus. *J Clin Oncol* 2011;29(13):1750-6.
81. Porta C, et al. Management of adverse events associated with the use of everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2011;47(9):1287-98.
82. Dabydeen DA, 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.

Toxicidad aguda de la radioterapia

G. GARCÍA ÁLVAREZ

Servicio de Radioterapia. Grupo IMO. Madrid

RESUMEN

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

En la actualidad, el manejo de la enfermedad oncológica se realiza basada 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 son el estado general y nutricional del paciente, tratamientos previos y concomitantes a RT, localización tumoral, dosis por fracción, dosis global y técnica de tratamiento empleada.

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

EFFECTO RADIOBIOLÓGICO DE LA RADIACIÓN SOBRE CÉLULAS Y TEJIDOS

Cuando un fotón choca con una molécula de agua intracelular se generan radicales hidroxilos libres que son los causantes de, aproximadamente, el 60% del daño por radiación sobre el ADN celular. Este daño puede ser suficiente para interrumpir la replicación de la

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 area 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.

célula y causar muerte celular (daño letal) o bien puede ser reparado si la célula dispone del tiempo necesario, que oscila entre 6 y 8 horas (daño subletal), sin alterar la viabilidad de la célula. El ratio terapéutico de la radiación depende, fundamentalmente, de la capacidad de reparación del daño subletal del ADN de los tejidos normales, frente al de los tejidos tumorales con un índice de proliferación mayor.

El efecto agudo de la radiación sobre tejidos sanos es consecuencia de la depleción celular y se puede evidenciar clínicamente si se destruye un porcentaje suficiente de células. Sin embargo, hay que tener en cuenta que las células que constituyen un tejido no son unidades independientes unas de otras sino que interactúan entre ellas para constituir una estructura integrada y compleja. La respuesta o reacción de un tejido a la radiación depende, por tanto, de la organización celular, de la cinética o índice de proliferación de dicho tejido y de la radiosensibilidad de la propia célula.

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 general, el proceso de reparación se produce en días o en unas pocas semanas tras finalizar el tratamiento, por la rápida proliferación de las *stem cells*; y los 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).

La ley de Bergonie y Tribondeau o ley de radiosensibilidad, postulada por dos médicos franceses en 1906, hace referencia a la sensibilidad de los tejidos y las células a la radiación en función de una serie de factores intrínsecos. Observaron que las células maduras y diferenciadas son más radio-resistentes y que 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 del mismo afecta a su funcionamiento por debajo de la zona lesionada (1).

El fraccionamiento estándar de una dosis de radiación, es decir, la administración diaria de pequeñas dosis permite proteger los tejidos sanos adyacentes al

PTV, ya que las células normales poseen mecanismos de reparación más eficaces que las células tumorales. El incremento del tiempo total de radiación y la reducción de la dosis diaria se traducen en una disminución de efectos agudos secundarios al tratamiento. Sin embargo, el aumento de la dosis por fracción administrada en un número pequeño de fracciones, generalmente de 1 a 5, podría resultar en un incremento del riesgo de toxicidad crónica meses o incluso años después, sin observarse toxicidad aguda en el paciente (1).

CLASIFICACIÓN DE LA TOXICIDAD

Tradicionalmente, se han dividido los efectos secundarios de la radioterapia en agudos, cuando aparecen durante el tratamiento o 90 días después y generalmente aparecen 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 (3,4).

El concepto actual de toxicidad secundaria a radioterapia defiende que se trata de un proceso continuo y progresivo que comienza el primer día de la irradiación y se prolonga a lo largo del tiempo (años). La expresión clínica dependerá del momento en que se evalúe al paciente.

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 posterior reparación del mismo. En tejidos de recambio más lento el mecanismo de daño se produce fundamentalmente por alteraciones de los pequeños vasos (endotelitis) y por tanto reducción de la vascularización del tejido y 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

TABLA I

CLASIFICACIÓN DE LA RADIO-SENSIBILIDAD DE LOS TEJIDOS SEGÚN LA LEY DE BERGONIE Y TRIBONDEAU

Clasificación	Órganos
Sin mitosis y sin renovación celular	Nervios, médula adrenal y muscular, óseo, etc.
Bajo índice mitótico, poca renovación celular	Hígado, tiroides, endotelio vascular, riñón, etc.
Frecuentes mitosis, alto grado renovación celular	Epidermis, médula ósea, gónadas, epitelio intestinal, neoplasias malignas, etc.

complicaciones agudas de los tratamientos de radio 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 permite la clasificación de todos los acontecimientos adversos que presenta el paciente con cáncer durante el tratamiento y seguimiento posterior. 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. Suele observarse a partir de los primeros días de tratamiento y persiste durante varias semanas después. La toxicidad aguda severa es rara por debajo de los 45 Gy y puede observarse a partir de los 50 Gy.

Es muy frecuente en tratamientos por cáncer de mama y tumores de cabeza y cuello, entre otras localizaciones.

Existen una serie de factores dependientes del paciente que condicionan la aparición de dermatitis severas como la desnutrición, edad avanzada, obesidad, consumo de tabaco, enfermedades cutáneas y enfermedades autoinmunes. Otros factores, dependientes del fraccionamiento, dosis total y 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. Por encima de 12 Gy puede verse afectada la función de las glándulas sebáceas, cuando esto ocurre puede presentarse un cuadro de prurito por obliteración de las mismas (8).

Si se alcanzan dosis de 40 Gy puede observarse una pérdida de funcionalidad de las glándulas sudoríparas. Por encima de 50 Gy puede aparecer descamación seca por depleción de células proliferativas basales y en ocasiones puede evolucionar a dermatitis húmeda (9) con dolor, vesículas, ampollas, ulceración con hemorragia y necrosis que, excepcionalmente requiere la suspensión temporal del tratamiento (4,10).

Es importante que la piel del área de tratamiento esté limpia y seca, por lo que es recomendable el uso de jabones neutros y cremas emolientes para prevenir o retrasar la aparición de dermatitis severas. Las curas de la epitelitis húmeda se realizan con suero fisiológico y apósitos hidrocoloides cicatrizantes. El sucralfato administrado profilácticamente reduce la incidencia de dermatitis severas y favorece la recuperación precoz en epitelitis húmedas (11).

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.

Durante el tratamiento no es recomendable el uso de cremas que en su composición contengan metales, ya que provocan efecto boost e incrementan la toxicidad a nivel cutáneo. El empleo de corticoides tópicos como mometasona o prednicarato es controvertido.

Alopecia

La alopecia reversible se produce por afectación del folículo piloso a partir de los 10 a 12 Gy. Cuando aparece fibrosis del folículo la alopecia es irreversible (11). 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 (12).

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 iniciada como consecuencia de la administración de un agente exógeno, generalmente fármacos (taxanos, adriamicina, estatinas, antituberculos-táticos y en ocasiones las radiaciones ultravioleta) (13).

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 asociado a quimioterapia en estadios más avanzados.

El objetivo de la quimioterapia es sensibilizar las células a la radiación y potenciar el efecto beneficioso de la misma, aunque secundariamente se incrementa la toxicidad.

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

Mucosa

La mucositis se produce como consecuencia de la destrucción de las células basales del epitelio de la mucosa oral (14). Suele aparecer aproximadamente a las dos o tres semanas tras el inicio del tratamiento y es frecuente que se produzca una sobreinfección por candidas, que puede exacerbar los síntomas de la mucositis. 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 desarrolla una mucositis severa que, en ocasiones, obliga a suspender temporalmente el tratamiento (15,16). La manifestación clínica de la mucositis consiste en eritema, 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 (17).

El tratamiento consiste en evitar alimentos irritantes (alcohol) y el consumo de tabaco, mantener una higiene bucal adecuada con dentífrico fluorado y colutorios que no contengan alcohol, enjuagues con bicarbonato y evitar el uso de dentaduras postizas (salvo para comer).

Es frecuente el uso de anestésicos tópicos con lidocaína al 2%, que produce 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 (17-19). Existen geles orales bioadherentes que forman una barrera protectora temporal de la mucosa y puede ser útil su administración antes de las comidas.

En estos pacientes es frecuente el empleo de fármacos opioides para 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 candidas 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 (15,17).

Xerostomía

Las glándulas salivares son muy sensibles a la irradiación. 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 reducción en la secreción salivar favorece la sobreinfección, sobre todo por candidas, y el aumento de la frecuencia de caries, por eso es importante mantener una adecuada higiene bucal tras el tratamiento con RT.

Cuando aparece xerostomía es recomendable evitar comidas secas y productos con azúcares que favorezcan la aparición de caries, utilizar chicles sin azúcar, beber

abundante agua y emplear fármacos fluidificantes como la N-acetilcisteína.

La amifostina (agente sulfhidrilo) se utiliza por vía endovenosa o subcutánea como radioprotector antes de la administración diaria de la radiación, con buenos resultados (20,21). 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 a una dosis de 5 mg/8 horas previamente a la fracción diaria y su actividad se mantiene durante unas tres horas. Está contraindicada en enfermedades cardiovasculares, ulcus, asma, glaucoma, tratamiento con betabloqueantes y anticolinérgicos (22).

PULMÓN

La toxicidad pulmonar aguda o neumonitis es frecuente en tratamientos de cáncer de mama, pulmón y otros tumores torácicos. Suele aparecer entre 1 y 3 meses tras finalizar el tratamiento con RT (23,24) y, generalmente, presenta una fase inicial inflamatoria que puede ser autolimitada y suele mejorar con tratamiento médico, aunque ocasionalmente es de desarrollo más grave y con consecuencias fatales para el paciente.

Los factores dependientes del tratamiento que determinan un incremento del riesgo de desarrollar neumonitis son el volumen pulmonar irradiado (el V20 o el volumen de pulmón que recibe 20 Gy es el parámetro dosimétrico más empleado), la dosis por fracción y la administración previa o concomitante de quimioterapia. Otros factores dependientes del paciente como la capacidad pulmonar previa o el consumo de tabaco también predicen el riesgo de neumonitis (25).

La manifestación clínica es inespecífica (tos seca, febrícula, disnea y dolor pleurítico) por lo que es necesario realizar un diagnóstico diferencial con un cuadro infeccioso pulmonar, con un embolismo pulmonar o con progresión de la enfermedad en pacientes con cáncer de pulmón (24).

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

Tanto estudios clínicos como preclínicos con captopril, amifostina o ciclosporina han demostrado resultados esperanzadores en la prevención o tratamiento de la neumonitis, aunque son precisos más estudios concluyentes (26,27).

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 (fig. 1), esófago, pulmón, etc.

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.

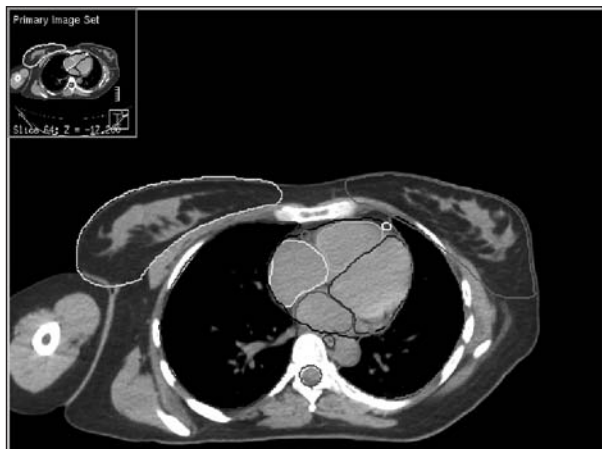


Fig. 1. Contorneo del corazón en tratamiento de cáncer de mama izquierda.

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.

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 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, se produce fibrosis y atrofia de la zona irradiada con consecuencias graves para el paciente (28).

La clínica de la hepatopatía rádica suele aparecer entre 4 a 8 semanas tras 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 (29).

El tratamiento de una hepatitis rádica 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 parecer en el 70 a 80% de los pacientes que reciben tratamiento sobre el abdomen o pelvis, siendo precoz y más intensa en pacientes con quimioterapia concomitante. Es el factor de dosis limitante en la irradiación abdominal y pélvica. 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. Se debe valorar la reposición hidroelectrolítica por pérdidas de K y Na con las heces. Suele 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 colestestamina a dosis de 1 g/12 horas.

Recto

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, vejiga) que requieren dosis más o menos elevadas de radiación para su control locoregional y en ocasiones se asocia a la administración concomitante de quimioterapia (Fig. 2).



Fig. 2. Planificación de un carcinoma vejiga.

Las rectitis agudas afectan aproximadamente al 75% de los pacientes (30,31) y son consecuencia de alteraciones superficiales de la mucosa. Generalmente es un cuadro autolimitado que desaparece entre 4 a 6 semanas después de finalizar el tratamiento (32). El cuadro clínico consiste en diarrea, tenesmo, dolor y con menos frecuencia rectorragia.

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 incluso en caso de rectorragia.

Esófago

La esofagitis aguda puede aparecer aproximadamente entre las 2 y las 4 semanas de iniciada la radioterapia en pacientes con cáncer de pulmón, tumores del área de cabeza y cuello, gástricos o del área esofágica.

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 (33).

El cuadro clínico consiste en disfagia y odinofagia, que puede 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 suspensión temporal de la radioterapia y tratamiento sintomático antiálgico e hidratación y nutrición parenteral.

En determinados ensayos clínicos se ha observado mejoría de la esofagitis con sucralfato, sin embargo, otros no han demostrado diferencias significativas frente a placebo (34).

Estómago

Se conoce poco sobre la fisiopatología de la irradiación gástrica. En la primera semana de irradiación se observa edema y necrosis de las células epiteliales y del estroma, seguido de hiperemia y un infiltrado inflamatorio. La ulceración aguda se produce secundariamente a la descamación de la mucosa (35).

Las células germinales de la mucosa gástrica son más resistentes a la irradiación y son capaces de reparar las lesiones del ADN en una hora y poseen un tiempo de duplicación de 43 horas (36).

Clínicamente, estos cambios se traducen en 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 anti-serotoninérgicos como el ondasetrón, ya que responde mejor que a metoclopramida solo o con corticoterapia (37,38).

APARATO GENITOURINARIO

Vejiga

La vejiga es un órgano de riesgo en la irradiación de tumores localizados en la pelvis (próstata, recto, cervix,

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 (39).

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 (Fig. 3).

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 (40).

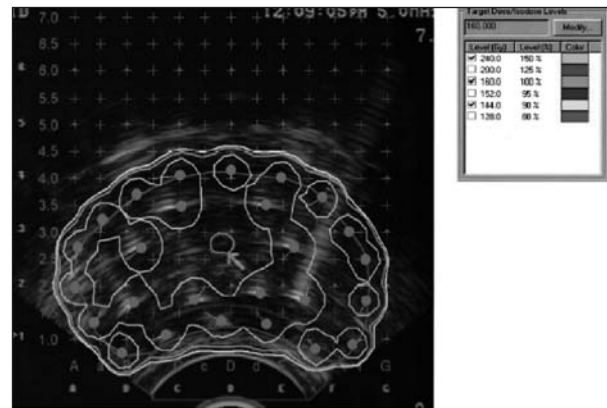


Fig. 3. Implantes permanentes en cáncer de próstata. Se debe evitar la colocación de semillas próximas a uretra (flecha) para evitar toxicidad a ese nivel.

El manejo de la toxicidad urinaria consiste en medidas dietéticas, especialmente evitar el consumo de bebidas con cafeína y alcohol, AINE, antiespasmódicos y los pacientes con síntomas de obstrucción urinaria se pueden beneficiar de fármacos alfa bloqueantes (tamsulosina). Si a pesar del tratamiento los síntomas persisten se debe añadir antibioterapia, ya que con frecuencia se asocian infecciones del tracto génito-urinario.

Toxicidad aguda en 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) (41). 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 tumo-

res pélvicos puedan recibir dosis de radiación no desdeñables.

Se han descrito efectos agudos sobre el cromosoma de los espermatozoides, consistentes en rupturas del ADN y alteraciones de la segregación de los cromosomas durante la meiosis, que provocan alteraciones estructurales y numéricas en los espermatozoides (42).

Dosis relativamente bajas (2,5 Gy) son capaces de provocar azoospermia en un 50% de los casos.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)

La fisiopatología de la toxicidad aguda del sistema nervioso central se relaciona con la disrupción de la barrera hemato-encefálica, secundaria a daño de las células endoteliales (43,44), lo que incrementa la toxicidad cuando se administra concomitante a quimioterapia. El daño por radiación de las células gliales contribuye a incrementar la neurotoxicidad.

La toxicidad aguda en SNC aparece a las pocas semanas de iniciar el tratamiento con RT y consiste en eritema cutáneo, alopecia y astenia. Otros síntomas frecuentes son cefalea, náuseas y vómitos (secundarios a edema cerebral) que, generalmente, responden bien al tratamiento corticosteroideo (dexametasona) y a antieméticos (ondansetrón, granisetron).

En pacientes que presentan aumento de la presión intracraneal antes del tratamiento con radiaciones y reciben dosis elevadas por fracción, pueden desarrollar un cuadro de encefalopatía con síntomas como vómitos, cefalea fiebre, somnolencia, déficits neurológicos focales y, más raramente, herniación cerebral y muerte (45). En estos casos el paciente se beneficia de la administración de tratamiento con corticoides de manera profiláctica antes del inicio de la RT.

En niños sometidos a irradiación holocraneal, entre las dos a 12 semanas tras finalizar el tratamiento con RT puede observarse un cuadro de desmielinización difusa transitoria, que se manifiestan por un cuadro de somnolencia, irritabilidad, astenia, náuseas y cefaleas (46) 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 y la dosis por fracción, otros factores dependientes del paciente como la edad también pueden incrementar la toxicidad aguda, siendo más susceptibles niños y ancianos.

La toxicidad aguda y subaguda sobre la médula espinal es debida 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 Lhermitte, que consiste en una parestesia tipo eléctrico (descarga eléctrica) que irradia por la columna y extremidades y es provocada por la flexión del cuello (47). El tratamiento con corticosteroides mejora la sintomatología, aunque suele remitir espontáneamente en 5-6 meses sin secuelas.

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 del mismo, lo que en determinados tumores puede impactar en el control locoregional de la enfermedad.

En la actualidad, surge con fuerza el concepto de prevención de las complicaciones frente al tratamiento de las mismas. El manejo actual de la toxicidad aguda no deja de ser sintomático, sin embargo, podrían ser fácilmente evitables con técnicas de radioterapia modernas como la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), que permite reducir la dosis de radiación sobre los órganos de riesgo sin comprometer la cobertura, homogeneidad y la dosis sobre los PTVs, la radioterapia guiada por imagen (IGRT) que minimiza las imprecisiones en la localización diaria del target y la simulación funcional con fusión de PET-TC, que permite definir con mayor exactitud el volumen a irradiar.

CORRESPONDENCIA:
G. García Álvarez
Servicio de Radioterapia
Grupo IMO
Madrid

BIBLIOGRAFÍA

- Hall EJ, Giaccia EJ. Clinical response of normal tissues. In: Radiobiology for the radiologist. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 327-44.
- Bentzen SM, Dorr W, Anscher MS, et al. Normal tissue effects: Reporting and analysis. *Semin Radiat Oncol* 2003;13(3):189-202.
- Jung H, Beck-Bonhold HP, Svoboda VH, Alberti W, Hermann T. Quantification of late complications after radiation therapy. *Radiother Oncol* 2001;61:233-46.
- Trotti A, Byhardt R, Stetz J, et al. Common toxicity criteria: versión 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, Phillips TL, Wasserman TH. 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.
- Hopewell JW. The skin: its structure and response to ionizing radiation. *Int J Radiat Biol* 1990;57:751-73.
- Goodman M, Hilderly LJ, Purl S. Integumentary and mucous membrane alterations. In: Groenwald SL, Goodman M, Yarbrow CH (editors). *Cancer nursing principles and practice*. 4th edition. Boston (MA). Jones and Bartlett 1997. p. 768-822.
- Camidge R, Price A. Characterizing the phenomenon of radiation recall dermatitis. *Radiother Oncol* 2001;59:237-45.
- Gottlober P, Krahn G, Peter RU. Cutaneous radiation syndrome: clinical features, diagnosis and therapy. *Hautarzt* 2000;51:567-74.
- Steinert M, Weiss M, Gottlober P, Belyi D, Gergel O, Bebeskko

- V, 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, Castadot P, Culine S, Ychou M, et al. Radiation recall: a well recognized but neglected phenomenon. *Cancer Treat Rev* 2005;31:555-70.
 14. Blanco AI, Chao C. Management of radiation-induced head and neck injury. In: Small W, Woloschak GE (editors). *Radiation toxicity: a practical guide*. New York: Springer Science; 2006. p. 23-39.
 15. 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.
 16. Trotti A. Toxicity in head and neck cancer: a review of trends and issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:1-2.
 17. Viñals H, Chimenos E. *Patología y pseudopatología lingual*. FMC 2001;8:290-306
 18. Carter DL, Hebert ME, Smink K, et al. Double-blind randomized trial of sucralfate vs placebo during radical radiotherapy for head and neck cancers. *Head Neck* 1999;21:760-6.
 19. Maiche A, Isokangas OP, Grohn P. Skin protection by sucralfate cream during electron beam therapy. *Acta Oncol* 1994;33:201-3.
 20. Wasserman T, Mackowiak JJ, Brizel DM, Oster W, Zhang J, Peebles PJ, 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.
 21. Büntzel J, Küttner K, Fröhlich D, et al. Selective cytoprotection with amifostine in concurrent radiochemotherapy for head and neck cancer. *Ann Oncol* 1998;9(5):505-9.
 22. Guchelaar HJ, Vermes A, Meerwald JH. Radiation-induced xerostomia: pathophysiology, clinical course and supportive treatment. *Support Care Cancer* 1997;5:281-8.
 23. Chen Y, Williams J, Ding I, et al. Radiation pneumonitis and early circulatory cytokine markers. *Semin Radiat Oncol* 2002;12(1 Suppl 1):26-33.
 24. Monson JM, Stark P, Reilly JJ. Clinical radiation pneumonitis and radiographic changes after thoracic radiation therapy for lung carcinoma. *Cancer* 1998;82(5):842-50.
 25. Smith LM, Mendenhall NP, Cicale MJ, et al. Results of a prospective study evaluating the effects of mantle irradiation on pulmonary function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16(1):79-84.
 26. Bradley J, Movsas B. Radiation pneumonitis and esophagitis in thoracic irradiation. In: Small W, Woloschak GE (editors). *Radiation toxicity: a practical guide*. New York: Springer Science 2006. p. 42-53.
 27. Komaki R, Lee JS, Milas L, et al. Effects of amifostine on acute toxicity from concurrent chemotherapy and radiotherapy for inoperable non-small-cell lung cancer: report of a randomized comparative trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(5):1369-77.
 28. 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.
 29. Lawrence TS, Ten Haken RK, Kessler ML, Robertson JM, Lyman JT, Lavigne 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.
 30. Denham JW, O'Brien PC, Dunstan RH, Johansen J, See A, Hamilton CS, et al. Is there more than one late radiation proctitis syndrome? *Radiother Oncol* 1999;51:43-53.
 31. Garg AK, Mai WY, McGary JE, Grant 3rd WH, Butler EB, Teh BS. Radiation proctopathy in the treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1294-305.
 32. 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.
 33. Choy H, LaPorte K, Knill-Selby E, Mohr P, Shyr Y. Esophagitis in combined modalito therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *Semin Radiat Oncol* 1999;9:90-6.
 34. Lievens Y, Haustermans K, Van den Weyngaert D, Van den Bogaert W, Scalliet P Hutsebaut L, et al. Does sucralfate reduce the acute side effects in head and neck cancer treated with radiotherapy? A double-blind randomized trial. *Radiother Oncol* 1998;47:149-53.
 35. Streitparth F, Pech M, Böhmig M, Ruehl R, Peters N, Wieners G, et al. In vivo assessment of the gastric mucosal tolerance dose after single fraction, small volume irradiation of liver malignancies by computed tomography-guided, high-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1479-86.
 36. Chen KY, Withers HR. Survival characteristics of stem cells of gastric mucosa in C 3H mice subjected to localized gamma irradiation. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med* 1972;21:521-34.
 37. Tramer MR, Reynolds DJ, Stoner NS, Moore RA, McQuay HJ. Efficacy of 5HT3 receptor antagonist in radiotherapy-induced nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *Eur J Cancer* 1998;34:1836-44.
 38. Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, Kirkbride P, Hesketh PJ, Chinery LW, et al. Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1999;17:2971-94.
 39. Pavlidakey PG, MacLennan GT. Radiation Cystitis. *J Urol* 2009;182:1172-3.
 40. 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.
 41. Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in female patients. *Hum Reprod Update* 2004;10:251-66.
 42. Thomas C, Rousseaux S, De Robertis C, Pelletier R, Sele B, Hennebicq S. Fertilité et aneuploïdies spermatiques après traitement par radiothérapie et/ou chimiothérapie pour cancer du testicule ou lymphome. *Andrologie* 2003;13:403-11.
 43. Cao Y, Tsien CI, Sundgren PC, Nagesh V, Normolle D, Buchtel H, 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.
 44. Kim JH, Brown SL, Jenrow KA. Mechanisms of radiation-induced brain toxicity and implications for future clinical trials. *J Neurooncol* 2008;87:279-86.
 45. Constine LS, Milano MT, Friedman D, et al. Late effects of cancer treatment on normal tissues. In: Halperin EC, Perez CA, Brady LW (editors). *Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology*. 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2007. p. 320-55.
 46. 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.
 47. Jones AM. Transient radiation myelopathy. *Br J Radiol* 1964;37:727-44.

Efectos secundarios de la quimioterapia. El papel de la enfermería oncológica

C. VILA BORRAJO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

El papel de la educación sanitaria llevada a cabo por enfermeras expertas en cuidados del cáncer es importante dentro del equipo sanitario multidisciplinar que atiende a estos pacientes.

Lo es de forma especial programando los cuidados oportunos en la prevención y el manejo de algunos tipos de toxicidad inducida por nuevas terapias, que aparece de forma frecuente y que es diferente a otras ya conocidas.

PALABRAS CLAVE: Enfermería. Equipo multidisciplinar. Nuevas formas de toxicidad. Plan de cuidados.

ABSTRACT

The role of health education carried just by experts in cancer care nurses is important within the multidisciplinary health team that he attends to these patients.

It is in particular programming timely care in the prevention and management of some types of toxicity induced by new therapies, appearing frequently and that is different from others already known.

KEY WORDS: *Nursing. Multidisciplinary team. New forms of toxicity. Care plan.*

INTRODUCCIÓN

Son nuevos tiempos para las terapias anticancerosas, que, en Oncología Médica, ya no se basan solo en esquemas de poliquimioterapia más o menos complejos, sino que incluyen nuevos fármacos que, la investigación ha permitido que se hayan ido sumando a lo largo de estos últimos años de forma veloz (1).

Los objetivos de estas nuevas terapias son cada vez más específicos: las vías de posible control del crecimiento celular incontrolado, las metástasis, la formación de nuevos vasos, la resistencia a fármacos, la diferenciación celular (2).

También han cambiado las formas de administración; frente a la más clásica administración intravenosa, la vía intramuscular, las infusiones continuas, infusiones intraperitoneales y la vía oral se han revelado como opciones también muy utilizadas (3-5).

Puesto que hablamos de terapias cada vez más complejas e individualizadas, no es posible comprender la atención óptima a los pacientes sin poner en valor la labor de un equipo multidisciplinar, donde enfermería tiene un papel destacado (6).

Finalmente, junto a los efectos secundarios ya conocidos, surgen nuevas formas de toxicidad en relación con estos nuevos fármacos que han de obligar al personal de enfermería a conocerlos para poder prevenirlos, controlarlos o, al menos, minimizarlos (7,8).

ENFERMERÍA ONCOLÓGICA

En la mayoría de servicios de Oncología Médica actuales, el papel de enfermería en la administración de quimioterapia en Hospitales de Día está muy consolidado (9).

A lo largo de los últimos años del pasado siglo se sentaron las bases para asegurar la administración segura de los tratamientos antineoplásicos más estandarizados.

Los Hospitales de Día y las unidades de pacientes ingresados de Oncología están dotados de personal de enfermería en parte novel, pero en la mayoría de los casos, experto y, excepcionalmente, de nivel avanzado, que garantizan la seguridad en la administración de los tratamientos (10).

La mayoría de los tratamientos antineoplásicos pueden ser administrados con seguridad en régimen ambulatorio y tan solo de forma excepcional, los pacientes necesitan ser ingresados. Citaremos como ejemplo, problemas técnicos como la imposibilidad de que un catéter venoso central haya sido implantado y el paciente necesite una infusión continua, practicar una infusión intraperitoneal de quimioterapia, o más recientemente la administración de fármacos en pacientes politratados que requieren pauta desensibilizante (11,12).

AVANCES EN EL PAPEL DE ENFERMERÍA EN ONCOLOGÍA MÉDICA EN RELACIÓN CON LA TOXICIDAD DE LOS TRATAMIENTOS ACTUALES

LA IMPRESCINDIBLE LABOR DE EQUIPO

El personal de enfermería tiene identificada la necesidad de trabajar en equipo desde hace ya mucho tiempo, pero, además, en los últimos años los pacientes y familiares la han reivindicado de forma muy clara, conscientes también ellos mismos de la complejidad de las terapias actuales y desde la perspectiva, en muchos casos, afortunadamente de su propia experiencia como largos supervivientes.

Es decir, hemos pasado de una primera etapa en que enfermería invirtió gran cantidad de energía por capacitarse para administrar de forma correcta quimioterapias, a esta etapa que vivimos, donde, además ha de resolver nuevos y diversos problemas en cuanto a los tratamientos.

Asistimos a un cambio cultural radical, donde la figura del paciente toma un especial relieve como parte imprescindible, central, importante, en la toma de decisiones en cuanto a los tratamientos, con una alta demanda de información en cuanto a los mismos y su evolución (13,14).

En base a esta realidad y en un intento de optimizar la atención al paciente, para que realmente sea integral como ellos demandan, desde la división de enfermería se adoptan medidas adaptadas a la realidad y posibilidades de cada centro (15,16).

VALORACIÓN ENFERMERA DEL PACIENTE

Hemos documentado cómo el paciente y familia reclaman cada vez una mayor atención a los diversos aspectos de su tratamiento, que se implican, en la mayoría de casos, de forma proactiva (Fig. 1).

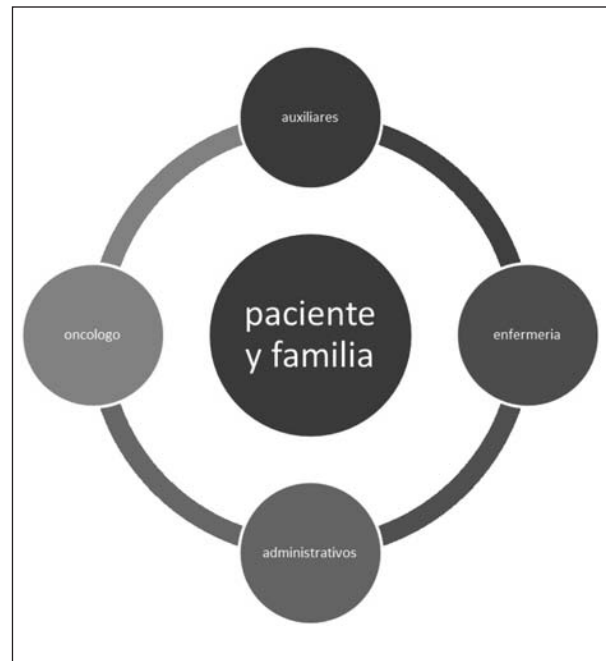


Fig. 1. El paciente y familia, siempre en el centro de los planes de cuidados.

Idealmente, tras la visita con el oncólogo que le propondrá el plan terapéutico a seguir, el paciente debe tener la oportunidad de que otro miembro del equipo sanitario compruebe hasta qué punto la información ha sido comprendida, si ha de ser reforzada o traducida a un lenguaje que realmente sea comprendido por el paciente y su cuidador principal.

Encontramos en la literatura múltiples publicaciones que explican las dificultades de comprensión, sobre todo debidas al impacto emocional, al estrés que conlleva el diagnóstico de cáncer para el paciente y su entorno. Por tanto, cuantas medidas de refuerzo se empleen en contribuir a una mejor comprensión de la información dada por el oncólogo, más contribuiremos a que el paciente se adhiera de forma adecuada a su terapia (17-19).

Una de las nuevas fórmulas que se han implantado en los servicios de oncología y se desarrollan con gran aceptación por parte de pacientes y familiares es la Consulta de Enfermería. Si bien esta fórmula no es la única válida y otros modelos de atención a las necesidades del paciente y su entorno pueden resultar igual de válidos dentro de cada realidad individual (20).

Para valorar qué necesidades individuales presenta cada familia, establecemos en una primera Consulta de Enfermería:

— Establecer si existe o no cuidador principal, siempre muy necesario, quizá en algunos casos menos, pero realmente imprescindible, dada la clara alteración ya descrita del estado emocional de los pacientes.

— Qué grado de comprensión tienen acerca del tratamiento, de su posible toxicidad, cómo prevenirla, manejarla y proponer formas de resolverlos.

—Tener en cuenta medicación o patologías concomitantes y considerar su posible interferencia con la nueva terapia oncológica.

—Explicar gradación según criterios C.T.C, a su nivel para hacer comprender en qué grado y en cuál no, hay que consultar o regresar al hospital.

—Reforzar esta información por escrito y dar la oportunidad al paciente y familia de debatir acerca de cómo han comprendido las instrucciones dadas.

—Considerar y consensuar el estilo de vida más adecuado a cada régimen de quimioterapia establecido.

—Identificar barreras, como patologías psiquiátricas, que pueden comprometer seriamente el cumplimiento del plan terapéutico y reforzar el papel de apoyo del cuidador principal.

—Un registro validado y universal de enfermería sigue siendo un asunto pendiente, pero no por ello creemos que menos importante y por tanto hacemos hincapié de nuevo en este sentido, debe llevarse a cabo para facilitar el seguimiento de los pacientes (21,22).

EJECUCIÓN DE CUIDADOS Y SEGUIMIENTO DEL PACIENTE

Una de las demandas más reiteradas por parte de las asociaciones de pacientes de las diversas patologías que se aglutinan entorno a la denominación común de cáncer es la de tener posibilidad de consultar de forma individualizada y ágil las dudas que surgen a lo largo del proceso frecuentemente largo, de las terapias (23).

Es competencia de enfermería también, garantizar este derecho en la medida que las posibilidades reales de las unidades lo permitan.

En nuestra realidad y de forma muy tradicional, se ha facilitado la posibilidad de contacto telefónico a los pacientes y familiares. Con el desarrollo de nuevas tecnologías, el correo electrónico y aun más recientemente, la posibilidad de citas programadas con la Consulta de Enfermería.

El entrenamiento desde la primera consulta con enfermería y a lo largo de las siguientes debe hacer comprender al paciente porqué ocurren y cuál es la secuencia en la que aparecen efectos secundarios y a desarrollar estrategias personales para manejarlos y poder continuar con una adecuada calidad de vida (24).

NUEVAS TERAPIAS, DIFERENTES TOXICIDADES Y UN RETO MÁS PARA ENFERMERÍA ONCOLÓGICA

Enfermería ha jugado un importante papel a lo largo del tiempo, dentro del equipo y a su nivel, ayudando a prevenir o paliar efectos secundarios que vienen acompañando desafortunadamente a las terapias y entre los que destacaremos el riesgo de fiebre neutropénica, las náuseas, los vómitos, el riesgo de extravasación, la alopecia, los problemas intestinales.

En el siglo XXI las terapias de cáncer han experimentado un gran cambio (25,26), como hemos descrito en la introducción y enfermería se adapta a estos nuevos tiempos jugando un papel adaptado a estos nuevos tiem-

pos y desempeñando un importante papel en relación con nuevas toxicidades y su posible control (27-32), de las que destacamos: diarrea, reacciones acneiformes, eritrodisestesia palmoplantar, hipertensión arterial y las cada vez más frecuentes reacciones infusionales a fármacos, esto último en pacientes generalmente politratados (Fig. 2).

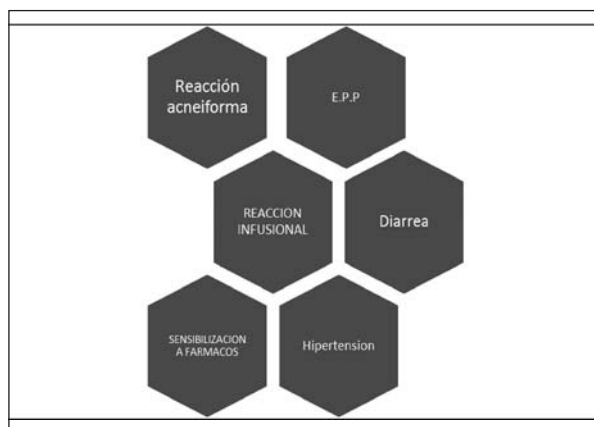


Fig. 2. Enfermería juega un papel destacado en la prevención y control de algunas de las nuevas toxicidades.

El valor terapéutico del plan de cuidados establecido desde la primera consulta de enfermería no ha podido ser evaluado aun con datos, porque la creación de Consultas de Enfermería es relativamente reciente, pero ha sido bien valorado por pacientes y familiares en encuestas realizadas al respecto, como ya hemos anotado anteriormente.

Las enfermeras oncológicas saben que los tratamientos de cáncer evolucionan rápidamente y presentan constantes y nuevos retos.

No olvidamos aquí, que también existe enfermería implicada en ensayos clínicos, fuente de avances, pero también de nuevos hallazgos en el campo de la toxicidad y que nos hace estar permanentemente en alerta ante nuevos hallazgos, resolver con agilidad y seguridad para el paciente los problemas. Es decir, el espíritu que debe animar a la enfermería oncológica, lejos del inmovilismo, debe estar siempre dispuesto a desafiar nuevos retos, puesto que la investigación es incesante.

CONCLUSIONES

En Oncología Médica las terapias sufren cambios dramáticos en poco tiempo, debido fundamentalmente al rápido desarrollo de nuevos fármacos.

El personal de enfermería de estos servicios ha de mostrar una actitud proactiva y realizar el esfuerzo de adaptar sus conocimientos a las nuevas terapias, cómo administrarlas con seguridad y conocer sus efectos, tanto locales, como a nivel sistémico para poder atender adecuadamente las necesidades del paciente.

Podremos valorar positiva la intervención de enfermería, si el plan de cuidados individualizado establecido desde la Consulta de Enfermería (educación sanitaria) es llevado a cabo por el paciente y/o su cuidador principal y comprobamos en posteriores citas que la adherencia del paciente a su terapia es la adecuada para cumplir su plan terapéutico.

Una buena coordinación del equipo asistencial: Oncólogo, Consulta de Enfermería, Hospital de Día, Unidad de ingresados, Unidad de Ensayo Clínico, redundan en un mejor control de los posibles efectos secundarios y garantiza la confianza del paciente en el equipo que le atiende.

CORRESPONDENCIA:

C. Vila Borrajo
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico San Carlos
Calle del Profesor Martín Lagos
28040 Madrid

BIBLIOGRAFÍA

- XIV Simposio de Rev. Cancer 2012;26(Supl I).
- Gregory A. Curt. 10th NCI-EORTC Symposium on New Drugs in Cancer Therapy: Dutch Treat. Revisited. The Oncologist Meeting Summary. Disponible en: www.theoncologist.alpha-medpress.org by guest on april 12, 2012.
- Díaz-Rubio, E. La Oncología Médica en el siglo XX. El siglo de la Oncología. Madrid. You & Us. 2000. p. 1-5.
- Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. Gastrointestinal Tumor Study Group. *N Engl J Med* 1985;312:1465-72.
- Douglass HO Jr, Moertel CG, Mayer RJ, Thomas PR, Lindblad AS, Mittleman A, et al. Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *N Engl J Med*. 1986;315:1294-5.
- I Jornadas de Humanización y Confortabilidad en el entorno Sanitario. Servicios de Salud del Principado de Asturias. Gijón 2005.
- Gail M. Wilkes, Margaret Barton-Burke. *Oncology Nursing Handbook*. Jones and Barlett Publishers. Sudbury Massachusetts. 2010.
- Chu E, de Vita Jr V. *Cancer Chemotherapy Drug Manual*. Jones and Barlett Publishers. Sudbury Massachusetts. 2005.
- Vila Borrajo C. Papel de la enfermera ante el paciente con cáncer. *Rev Cáncer* 2000;14(3):108-13.
- El por qué de una nueva especialidad. *Enf Oncológica* 2007;10(2):5-7.
- Schultze-Werninghaus G, Merget R, Zachgo W, Muthorst T, Mahlesa D, Lisson R, et al. Platinumsalts as occupational allergens: a review. *Allergologie* 1989;2:152-7.
- Saunders MP, Denton CP, O'Brien MER, Blake P, Gore M, Witshaw E. Reacciones de hipersensibilidad al cisplatino y al carboplatino. Comunicación de seis casos. *Ann Oncol* 1992;9:722-4.
- Fundación José Laporte. Evaluación de la calidad de la asistencia en Oncología en España. Barcelona: Publicaciones Universidad de los Pacientes; 2007. Disponible en: <http://www.universidadpacientes.org/docs/estudiovaloraterapeuticoFJL.pdf>
- Moriano Bejar MJ. La familia y los amigos: objetivo de cuidados para enfermería, soporte para el enfermo oncológico. En: VII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Enfermería Oncológica. Bilbao: Sociedad Española de Enfermería Oncológica, 1999.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Atributos de la Calidad Asistencial. Informe 2005. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005. Disponible en: <http://www.msc.es/organizacion/sns/informeAnualSNS/docs/general2005/informeSNS2005ParteGeneralCompleta>
- Enfermería pone en marcha dos nuevas Consultas en Oncología y Nefrología. Clínico Expresión: Revista de Atención Especializada del Área 7. 2005;34:8-10
- Vila Borrajo C. Papel de la enfermera en la Consulta de Enfermería Oncológica. Situaciones complejas en la comunicación, información y apoyo. En: Iª Jornadas de Consultas de Enfermería Oncológica. Oviedo 2008, 18 y 19 de sept.
- Sánchez N, Sirgo A, Hollenstein MF, León C, Lacorte TM, Salamero M. Preferencia de comunicación y apoyo de pacientes oncológicos españoles. *Psicooncología* 2005;2(1):81-90.
- Norum J, Grev A, Moen MA, Balteskard L, Holthe K. Information and communication technology (ICT) in oncology. Patients' and relatives' experiences and suggestions. *Supportive Care Can* 2003;11(5):286-93.
- Hubbard G, Kidd L, Donaghy E. Preferences for involvement in treatment decision making of patients with cancer: A review of the literature. *Eur J Oncol Nurs* 2008;12(4):299-318.
- Vila Borrajo C. Modelo de Consulta de Enfermería en Oncología Médica. Madrid. Universidad Complutense. 2011.
- Henke C. Emerging roles of the nurse in oncology. *Semin Oncol* 1980;7:4-8.
- Hilkemeyer R. A historical perspective in cancer nursing. *Oncol Nurs Forum* 1985;12(1 Suppl):6-15.
- Yarbro CH, Frogge MH, Goodman M (editors). *Cancer symptom management*, 2nd ed. Boston, MA: Jones and Bartlett. 1999.
- Fundación Joseph Laporte. El valor terapéutico en Oncología. Barcelona: Publicaciones Universidad de los Pacientes; 2009. Disponible en: <http://www.universidadpacientes.org/docs/estudiovaloraterapeuticoFJL>
- Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F, Normanno N. Epidermal growth factor related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995;19(3):183-232.
- Shawver LK, Slamon D, Ullrich A. Smart drugs: tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *Cancer Cell* 2002;1:117-23.
- Oncology Nursing Society. Position on the role of the advanced practice nurse in oncology care. Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society. 2001.
- Hogan CM. The nurse's role in diarrhea management. *Oncol Nurs Forum* 1998;25(5):87.
- Segaert S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncology* 2005;16:1425-33.
- Kurtin SE. Targeting the epidermal growth factor receptor in colorectal carcinoma. *Cancer Nursing*. 2007;30(4):S1-S9
- Basti S. Ocular toxicities of epidermal growth factor receptor inhibitors and their management. *Cancer Nursing* 2007;30(4):S10-S6.
- Van Halteren H, Jatoi A. Nutrition and Cancer. *ESMO Handbook Series* 2011. Disponible en: www.esmo.org