



EFECTOS SECUNDARIOS DEL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO

**PENÉLOPE GARRIDO
AMAIA MORENO
SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA
HOSPITAL SANTIAGO APÓSTOL
MIRANDA DE EBRO**



EFFECTOS ADVERSOS

TIPOS

- Efectos originados durante la administración del fármaco:

Extravasación

Reacciones de hipersensibilidad

- Efectos secundarios debido a la citotoxicidad

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

CONCEPTOS BÁSICOS:



- Entidad poco frecuente. Incidencia <5% de los pacientes tratados.
- Ocasionalmente pueden ser graves y comprometer la vida del paciente.
- Ocurren durante la infusión o unas horas después.
- Reacción de hipersensibilidad de tipo I:
 - Manifestaciones cutáneas: urticaria, prurito.
 - Síntomas respiratorios: broncoespasmo, angioedema.
 - Síntomas cardiovasculares: taquicardia, hipotensión, shock.
 - Síntomas prodrómicos: mareo, escalofríos, ansiedad.



REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

CONCEPTOS BÁSICOS:

- La dosis de prueba antes de infundir el fármaco y las precauciones a tomar durante la infusión, reducen el riesgo de hipersensibilidad.
- Protocolos de profilaxis para fármacos con elevada incidencia de reacciones de hipersensibilidad: reducen frecuencia e intensidad de las mismas.
- Fármacos que originan hipersensibilidad:
 - Paclitaxel (Taxol®)
 - Docetaxel (Taxotere®)
 - Etopósido
 - Bleomicina
 - Asparraginasa



REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

ACTITUD:

- Detener de inmediato la infusión del medicamento y mantener la vía con un suero salino.
- Colocar al paciente en posición cómoda.
- Notificar al médico.
- Mantener la permeabilidad de las vías aéreas y monitorizar signos vitales.
- Administrar medicamentos según prescripción (corticoides, antihistamínicos, adrenalina).
- Anotar el incidente en la hoja de enfermería del paciente.



REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD TAXANOS:

■ PACLITAXEL:

Incidencia sin premedicación: 30%. Con profilaxis: <5%.

La mayoría de las reacciones ocurren en la 1ª administración y en los 10 primeros minutos de la infusión.

Profilaxis:

30 minutos antes de iniciar el tto:

Dexametasona 20 mg i.v.

Polaramine 5 mg i.v.

Ranitidina 50 mg i.v.

Si hipersensibilidad previa: prolongación de la infusión (1-3 horas) y aumentar dosis de corticoides



REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD TAXANOS

■ DOCETAXEL:

- Reacciones de HS similares a paclitaxel.
- Síndrome de retención hídrica de predominio en EEII tras administraciones repetidas.
- Profilaxis:

Dexametasona 8 mg v.o. cada 12 horas
durante 3 días (días -1 a +1)

+/-

Polaramine 5 mg i.v.

antes

Ranitidina 50 mg i.v.

} 30 minutos



REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD OTROS FÁRMACOS:

■ ANTRACICLINAS:

- Escasas reacciones de hipersensibilidad.
- Enrojecimiento cutáneo en la zona de infusión, sobre todo tras la 1ª administración.
- Corticoides y antihistamínicos para prevenir recidivas.

■ BLEOMICINA:

- Reacción febril frecuente durante la infusión.
- Ocasionalmente reacción anafilactoide (diaforesis, confusión y disnea). Más común en el 1º o 2º tto.
- Tto: hidratación, corticoides y antihistamínicos.



REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD OTROS FÁRMACOS:

- **EPIDOFILOTOXINAS (ETOPÓSIDO/TENIPÓSIDO):**
 - Infusión rápida puede causar hipotensión. Se evita alargando la administración más de 30 minutos.

- **PLATINOS**
(CISPLATINO/CARBOPLATINO/OXALIPLATINO):
 - Frecuencia de reacciones aumenta con los sucesivos ciclos.
 - Puede probarse tolerancia a otro fármaco del grupo.



REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD ANTICUERPOS MONOCLONALES:

■ RITUXIMAB:

- Reacciones de HS frecuentes en la 1ª infusión, por lo que el ritmo de la misma se aumentará después progresivamente, si no hay incidencias.
- Síndrome pseudogripal. A veces con broncoespasmo e hipotensión.
- Premedicación: Paracetamol 1 gr i.v y Polaramine 1 ampolla i.v.
- Si se reinicia el tto: hacerlo a la mitad del ritmo de infusión con el que ocurrió la reacción y después valorar el aumento progresivo.

■ TRASTUZUMAB:

- 1ª dosis en 90-120 minutos.
- Sigüientes dosis: 30-45 minutos.
- Mayoría de reacciones son leves y se solucionan disminuyendo ritmo de infusión.

■ CETUXIMAB:

- Premedicación con antihistamínicos y corticoides.
- A pesar de profilaxis: 3% de los pacientes tiene reacciones graves (90% en la 1ª infusión).

■ PANITUMUMAB:

- Reacciones graves: 1%.



EFECTOS SECUNDARIOS DEBIDO A LA CITOTOXICIDAD

- ASTENIA
- DIGESTIVOS
- HEMATOLÓGICOS
- CUTÁNEOS
- PULMONARES
- RENALES
- CARDIACOS
- NEUROLÓGICOS
- HEPÁTICOS
- SEXUALES
- ÓRGENOS DE LOS SENTIDOS
- COGNITIVOS
- TARDÍOS



ASTENIA

- Sensación de agotamiento físico, emocional y mental persistente, producido por la propia enfermedad o por el tto.
- Complicación muy frecuente: 90% de los pacientes.
- Situaciones concurrentes que influyen en la percepción del cansancio: anemia, dolor, distrés emocional, insomnio, desnutrición,...



TOXICIDAD GASTROINTESTINAL

- MUCOSITIS
- NAÚSEAS/VÓMITOS
- DIARREA
- ESTREÑIMIENTO
- ALTERACIONES DEL GUSTO
- ANOREXIA



MUCOSITIS

- Resultado de la acción de los citotóxicos sobre las células rápidamente proliferantes del epitelio basal de la mucosa GI.
- Inflamación de la mucosa del tracto digestivo (boca → ano). Estomatitis, esofagitis, enteritis, proctitis.
- Frecuencia:
 - 35-40% de los pacientes que reciben QT.
 - 76% de los pacientes trasplantados M.O.
 - 100% de los pacientes que reciben RT sobre cavidad oral.
- Factores de riesgo: patología dental, boca mal cuidada, tto con RT concomitante,...



MUCOSITIS

■ CLÍNICA:

-Inicio: sensación de quemazón en mucosa oral.

-Eritema de la mucosa oral.

-Ulceración. Dificultad en la deglución.

-Sobreinfección de úlceras por hongos o bacterias, que puede servir de puerta de entrada al resto del organismo (especialmente si se asocia a neutropenia).

Tabla 2. Grados de mucositis según criterios del NCI

Grado 0	No daño
Grado I	Eritema, dolor moderado, úlcera no dolorosa
Grado II	Eritema, úlcera dolorosa, permite ingesta oral
Grado III	No es posible ingesta oral
Grado IV	Requiere apoyo nutricional enteral o parenteral



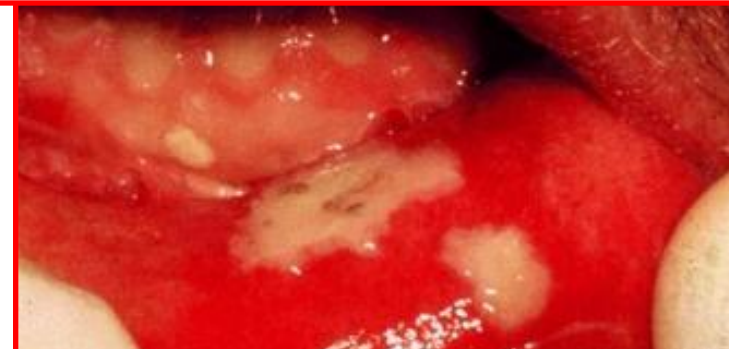
MUCOSITIS

- Predispone a infecciones secundarias y dificultad para la alimentación.
- Duración media: 14 días.
- Mecanismos de producción:
 - Mucositis por toxicidad directa de la QT sobre las célula de la capa basal epitelial de las mucosas. Aparece entre la 2^a y 3^a semana del tto.
 - Mucositis por toxicidad indirecta, producida por el efecto citotóxico sobre la M.O. Aparece a los 7-14 días postQT, se asocia a neutropenia y su recuperación se asocia al aumento de las cifras de leucocitos.

MUCOSITIS



**METOTREXATE, 5-FU, CAPECITABINA, DOXORRUBICINA,
ACTINOMICINA D, MITOXANTRONE, BLEOMICINA,
VINCRISTINA, VINBLASTINA, ETOPOSÍDO**





MUCOSITIS

■ TRATAMIENTO:

- Higiene bucal adecuada. Cepillo suave y enjuagues orales (bicarbonato sódico, agua con sal, evitar colutorios con alcohol).
- Evitar alimentos ácidos, picantes, muy calientes o fríos.
- Evitar sustancias irritantes: tabaco, alcohol, especias.
- Enjuagues con anestésicos tópicos (lidocaína+nistatina+manzanilla+agua).
- Clorhexidina para mejorar higiene oral.
- Nistatina: prevención y tto de la candidiasis.
- Gel de prostaglandinas: favorece epitelización de úlceras.
- Tratamiento de la sobreinfección por hongos o bacterias.
- Analgésicos orales.



NÁUSEAS/VÓMITOS

- **Causas:** toxicidad de la QT y RT sobre región gastrointestinal, hepática o cerebral.

- **Factores predisponentes:**
 - Incidencia y severidad de las náuseas o vómitos en QT previas.
 - Alcoholismo (menor frecuencia).
 - Edad (más frecuente en jóvenes).
 - Sexo (más frecuente en mujeres).
 - Desequilibrios electrolíticos (hipercalcemia, deshidratación,..).
 - Invasión o crecimiento tumoral en región gástrica, hígado o cerebro.
 - Estreñimiento.
 - Fármacos asociados (opioides).
 - Infecciones concomitantes.
 - Alteraciones del estado de ánimo: depresión, ansiedad, miedo.



NÁUSEAS/VÓMITOS

■ Tipos:

- N/V agudos: aparecen desde los primeros minutos de la QT hasta las 24 horas después del tto. Máxima incidencia y severidad en las primeras 4-8 horas.
- N/V diferidos o retardados: a partir de las 24 horas de la QT. Mayor incidencia que los agudos. Máxima incidencia y severidad entre las 48 y 72 horas, pudiendo durar hasta 6-7 días.
- N/V anticipatorios: en pacientes que han presentado N/V severos en ciclos previos.



NÁUSEAS/VÓMITOS

Tabla 3. Problemas asociados a la emesis post-QT

Lesiones mecánicas	Síndrome de Mallory-Weiss
	Aplastamientos vertebrales
	Eventración de cicatrices laparotómicas
Trastornos hidroelectrolíticos y metabólicos	Malnutrición
	Alcalosis hipoclorémica
	Deshidratación
	Secreción inadecuada de ADH/ hiponatremia
Modificaciones del tratamiento quimioterápico	Reducción de dosis de fármacos emetógenos
	Absorción disminuida de los citotóxicos orales
	Interrupción precoz del tratamiento
Efectos psíquicos indeseables	Repugnancia por las comidas
	Emesis anticipatoria

Tabla 4. Neurotransmisores potencialmente implicados en la respuesta emética

Acetilcolina	
Aminas biógenas	Dopamina
	Serotonina
	Histamina
Ácido γ -aminobutírico (GABA)	
Endorfinas y encefalinas	
Péptidos neurointestinales	



NÁUSEAS/VÓMITOS

Tabla 5. Clasificación emetógena de los agentes quimioterápicos

Riesgo emetógeno	Agente	
Riesgo emetógeno alto, nivel 5 (frecuencia de emesis > 90%)	Carmustina ≥ 250 mg/m ² Cisplatino ≥ 50 mg/m ² Ciclosfosfamida ≥ 1.500 mg/m ²	Dacarbazina Mecloretamina Streptozocina
Riesgo emetógeno moderado, nivel 4 (frecuencia de emesis 60-90%)	Amifostina > 500 mg/m ² Busulfán > 4 mg/d Carboplatino Carmustina ≤ 250 mg/m ² Cisplatino < 50 mg/m ² Ciclosfosfamida 750-1.500 mg/m ²	Citarabina > 1 g/m ² Dactinomicina Doxorubicina > 60 mg/m ² Epirubicina > 90 mg/m ² Melfalan > 50 g/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) Doxorrubicina < 60 mg/m ² Epirubicina ≤ 90 mg/m ² Hexametilmelamina Idarrubicina	Ifosfamida Interleucina-1 > 12-15 MU/m ² Irinotecan Lomustina Metotrexato 250-1.000 mg/m ² Mitoxantrone < 15 mg/m ² Oxaliplatino Temozolomida > 100 mg/m ² /d
Riesgo emetógeno bajo, nivel 2 (frecuencia de emesis 10-30%)	Amifostina ≤ 300 mg Bexaroteno Citarabina (dosis baja) < 200 mg/m ² Capecitabina 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 Topotecán
Riesgo emetógeno mínimo, nivel 1 (frecuencia de emesis < 10%)	Alemtuzumab Asparaginasa IFN α Bleomicina Bortezomib Clorambucil Cladribina Dexrazoxana Denileukin diftitox Gefitinib Erlotinib Gemtuzumab ozogamicina	Hidroxiurea Imatinib mesilato Melfalán (oral baja-dosis) Metotrexato ≤ 50 mg/m ² Pentostatina Rituximab Tioguanina Trastuzumab Valrubicina Vinblastina Vincristina Vinorelbina



NÁUSEAS/VÓMITOS

■ TRATAMIENTO:

- El mejor tto es la prevención. Profilaxis antiemética según el riesgo emetógeno de cada fármaco.

Tabla 7. Recomendaciones para la profilaxis de la emesis inducida por QT		
Riesgo de emesis	Aguda (día 1)	Tardía (días 2-5)
Riesgo alto (nivel 5)	Antagonista 5-HT3 + dexametasona + aprepitant	Dexametasona días 2-4 + aprepitant días 2-3 o dexametasona días 2-4 + metoclopramida días 2-5
Riesgo moderado (nivel 3 y 4)	Antagonista 5-HT3 + dexametasona ± aprepitant	Dexametasona días 2-4 ± metoclopramida días 2-5 o antagonista 5-HT3 + dexametasona días 2-4 + aprepitant días 2-3
Riesgo bajo (nivel 2)	Dexametasona o metoclopramida	No
Riesgo muy bajo (nivel 1)	No	No



NÁUSEAS/VÓMITOS

■ TRATAMIENTO:

- Antagonistas de los receptores de dopamina: clorpromacina(largactil®), haloperidol, metoclopramida (primperan®).
- Antagonistas de los receptores serotoninérgicos: ondansetrón (Zofrán®, Yatrox®), Granisetron (Kytril®), Palonosetrón (Aloxi®).
- Corticosteroides: dexametasona.
- Antagonista de la sustancia P: aprepitant (Emend®). Utilidad frente a los QT más emetógenos y en N/V diferidos.
- Benzodiacepinas: para náuseas anticipatorias.



NÁUSEAS/VÓMITOS

Tabla 6. Dosis y esquemas recomendados para la administración

Fármaco		Vías de administración	Dosis diaria	
			Emesis aguda	Emesis tardía
Antagonistas 5-HT3	Ondansetrón	Oral/ev.	12-24 mg/8 mg	
	Granisetrón	Oral/ev.	1-2 mg/1 mg	
	Dolasetrón	Oral/ev.	100 mg/100 mg	
	Tropisetrón	Oral/ev.	5 mg/5 mg	
	Palosetrón	ev.	0,25 mg	
Corticoides	Dexametasona	Oral/ev.	8-20 mg/8-20 mg	4-8 mg días 2-5
	Metilprednisolona	ev.	40-125 mg	
Antagonistas dopaminérgicos	Metoclopramida	Oral/ev.	20 mg/2-3 mg/kg	20 mg 3-4/d días 2-5
	Proclorperazina	Oral/ev.	10-20 mg/10-20 mg 3/d	
Antagonistas NK-1	Aprepitant	Oral	125 mg día 1	80 mg días 2 y 3



DIARREA

- Evaluación de la severidad en función del nº deposiciones/día, presencia deposiciones nocturnas, necesidad de tto i.v, presencia de moco y/o sangre en heces.
- Signos/Síntomas de gravedad: fiebre, neutropenia, sangrado franco, dolor abdominal moderado/severo, deshidratación.

Tabla 8. Grados de gravedad de la diarrea (NCI)

Grados	
I	Menos de 4 deposiciones/d con respecto al basal o leve aumento del drenaje por colostomía
II	4-6 deposiciones/d, aumento moderado del drenaje por colostomía, necesidad de sueroterapia menos de 24 h, no interfiere en la actividad cotidiana
III	Más de 7 días de duración, requiere sueroterapia más de 24 h, requiere hospitalización, interfiere en la actividad cotidiana
IV	Amenaza de vida (complicaciones hemodinámicas)
V	Muerte tóxica



DIARREA

- Tratamiento:
 - Ingerir abundantes líquidos (sueroral®, bebidas isotónicas).
 - Dieta astringente (arroz, manzana, plátano,...)
 - Evitar alimentos con lactosa, cafeína, bebidas gaseosas, alimentos grasos, alimentos con fibra,..
 - Loperamida (Fortasec®): dosis inicial de 2 cápsulas juntas y posteriormente 1 cápsula tras cada deposición, hasta un máximo de 8 al día.
 - Ciprofloxacino: añadir cuando la diarrea persiste más de 48 horas a pesar del tto con loperamida.

**5-FLUOROURACILO. IRINOTECÁN.
TOPOTECÁN. METOTREXATE. DOCETAXEL**



ESTREÑIMIENTO

- Factores de riesgo: mujeres, tratamiento con opioides, fármacos antieméticos, disminución del ejercicio físico, deficiencias nutricionales.
- La identificación precoz del problema contribuye a evitar cuadros potencialmente graves (obstrucción intestinal) así como problemas menores pero muy molestos (hemorroides y fisuras anales).
- Tratamiento:
 - Dieta rica en fibra y abundante agua.
 - Ejercicio físico moderado diario
 - Laxantes: formadores de masa, emolientes, osmóticos, estimulantes.

VINCRISTINA. VINBLASTINA. CISPLATINO



ALTERACIONES DEL GUSTO

- Sabor metálico e insípido.
- Se recomienda ingerir alimentos fríos o templados para enmascarar su sabor.
- Utilizar aderezos (vinagre, limón).
- Tratar problemas dentales.



ANOREXIA

- Puede ser grave, conduciendo a la desnutrición y pérdida severa de peso.
- Tratamiento:
 - Ejercicio suave para estimular el apetito.
 - Comer en compañía y en ambiente atractivo.
 - Comer alimentos variados, altos en proteínas.
 - Comer en cantidades pequeñas y con más frecuencia (5-6 comidas/día).



ENTERITIS NEUTROPÉNICA

- Celulitis agranulocítica en íleon terminal y ciego.
- Relación con invasión bacteriana de la mucosa ileocecal ulcerada por la acción de la QT.
- Clínica: paciente con neutropenia severa y:
 - Fiebre
 - Dolor abdominal en cuadrante inferior derecho.
 - Peritonismo.
 - Diarrea con restos hemáticos.
- Tratamiento:
 - Formas leves: tto conservador (AB amplio espectro).
 - Mala evolución: cirugía.



TOXICIDAD HEMATOLÓGICA

- La gran mayoría de los citostáticos producen mielosupresión, dado que las células hematopoyéticas están en constante renovación y esto las hace muy vulnerables.
- La depresión de la M.O. es la toxicidad limitante de dosis
- ETOPÓSIDO. METOTREXATE. CICLOFOSFAMIDA. DOXORRUBICINA
5-FU. CISPLATINO. MITOMICINA-C
- La duración de la mielosupresión depende del esquema quimioterápico (fármacos, dosis, duración, vía de admon) y del paciente (edad, estado nutricional, tratamientos previos).
- Aparece entre la primera y la tercera semana tras el tratamiento.



TOXICIDAD HEMATOLÓGICA

Tabla 1. Factores que condicionan la mielosupresión

Fármaco	Médula ósea	Paciente
Dosis	Vida media celular	Edad
Vía de administración	Fracciones celulares con división más activa	Reserva medular: tratamientos de QT-RT previos, enfermedad de base, etc.
Esquema de tratamiento		Estado nutricional
Combinación con otros tratamientos: citostáticos, radioterapia, antirretrovirales, etc.		Enfermedades concomitantes: inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, tercer espacio, insuficiencia hepática o renal, etc.
Mecanismo de acción del fármaco: ciclo específico, fase específica, fase G0-reposo		Alteraciones enzimáticas primarias o secundarias



TOXICIDAD HEMATOLÓGICA

Tabla 3. Mecanismo de acción de los agentes citotóxicos

Fármaco	Actividad	Grado de mielosupresión	Nadir (días)	Recuperación medular (días)
Antraciclinas	A	+++	6-13	21-24
Alcaloides de la vinca	B (M)	+ / ++	4-9	7-21
Mostaza nitrogenada	B (G0)	+++	7-14	28
Antifolatos	B (S)	+++	7-14	14-21
Antipirimidinas	B (S)	+++	7-14	22-24
Antipurinas	B (S)	++	7-14	14-21
Podofilotoxinas	B (M)	++	5-15	22-28
Alquilantes	A, B (G0)	++	10-21	18-40
Nitrosoureas	A	+++	26-60	35-85
Taxanos	B (M, G2)	++ / +++	7-14	21
Inhibidores de la topoisomerasa I	B (S)	+++	8-11	21-22
Busulfán	B (G0)	+++	11-30	24-54
Carboplatino	A, B (G1)	+++	16	21-25
Cisplatino	A, B (G1)	++	14	21
Dacarbazina	A	+++	21-28	28-35
Hidroxiurea	B (S)	++	7	14-21
Mitramicina	A	+	5-10	10-18
Mitomicina	A, B (G1, S1)	++	28-42	42-56
Procarbazina	B (S)	++	25-36	35-50

A: ciclo específico, no fase específico; B: fase específico; +: leve; ++: moderado; +++: grave.



ANEMIA

- Disminución de los niveles de Hb por debajo de 12 g/dl.
- 75% de los pacientes en tto con QT o RT presentan anemia moderada (Hb: 8-12 g/dl).
- Factores: tipo y dosis de citostático, tipo de tumor (linfomas, pulmón, ovario,...).

Tabla 6. Grados y clasificación de la anemia

Grado	Definición	OMS (g/dl)	NCI; ECOG
0	No anemia	> 11	
1	Leve	9,5-10,9	10
2	Moderada	8-9,4	8-10
3	Grave	6,5-7,9	6,5-7,9
4	Riesgo vital	< 6,5	< 6,5
5	Muerte		



ANEMIA

- Clínica: palidez, mareos, fatiga, disnea, palpitaciones, irritabilidad, insomnio.
- Tratamiento:
 - Transfusiones de hematíes
 - EPO: en pacientes con $Hb < 10$. Cada 3 semanas.
 - Descartar déficit de hierro.



NEUTROPENIA

- Reducción de la cifra de neutrófilos por debajo de 2000 cels/mm^3 . Neutropenia severa $<500 \text{ neutrófilos/mm}^3$.
- Se observa entre el 7^o y 10^o días tras la QT y dura hasta los 14-21 días.
- Principal complicación: INFECCIÓN. El riesgo aumenta con el grado y la duración de la neutropenia.
- Neutropenia febril: $T^a >38^{\circ}\text{C}$ durante más de 1 hora o una determinación aislada $>38.3^{\circ}\text{C}$ y con un recuento de neutrófilos $<500/\text{mm}^3$.

URGENCIA ONCOLÓGICA!!



NEUTROPENIA

- Factores de riesgo de infección en pacientes neutropénicos:
 - Tipo de cáncer (neoplasias hematológicas).
 - Tipo e intensidad de la QT.
 - Edad ≥ 60 años.
 - Enf. Concomitantes.
 - Mal estado nutricional.
 - Cáncer en progresión.
 - Neutrófilos < 100 .
 - Alteración hepática o renal.
 - Deshidratación.
 - Hipotensión

Tabla 4. Factores de riesgo de neutropenia febril

Neutropenia profunda	$< 100/\text{mm}^2$
Neutropenia prolongada	> 7 días de duración
Enfermedad primaria no controlada	
Edad	> 65 años
Neumonía	
Hipotensión	
Disfunción multiorgánica	Síndrome séptico
Infección fúngica	
Hospitalización en el momento de la neutropenia febril	



NEUTROPENIA

- Factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF):
 - Profilaxis primaria: en pacientes con alto riesgo de desarrollar neutropenia febril (esquema TAC, AT,...).
 - Profilaxis secundaria: en pacientes que desarrollaron neutropenia febril en ciclos previos.

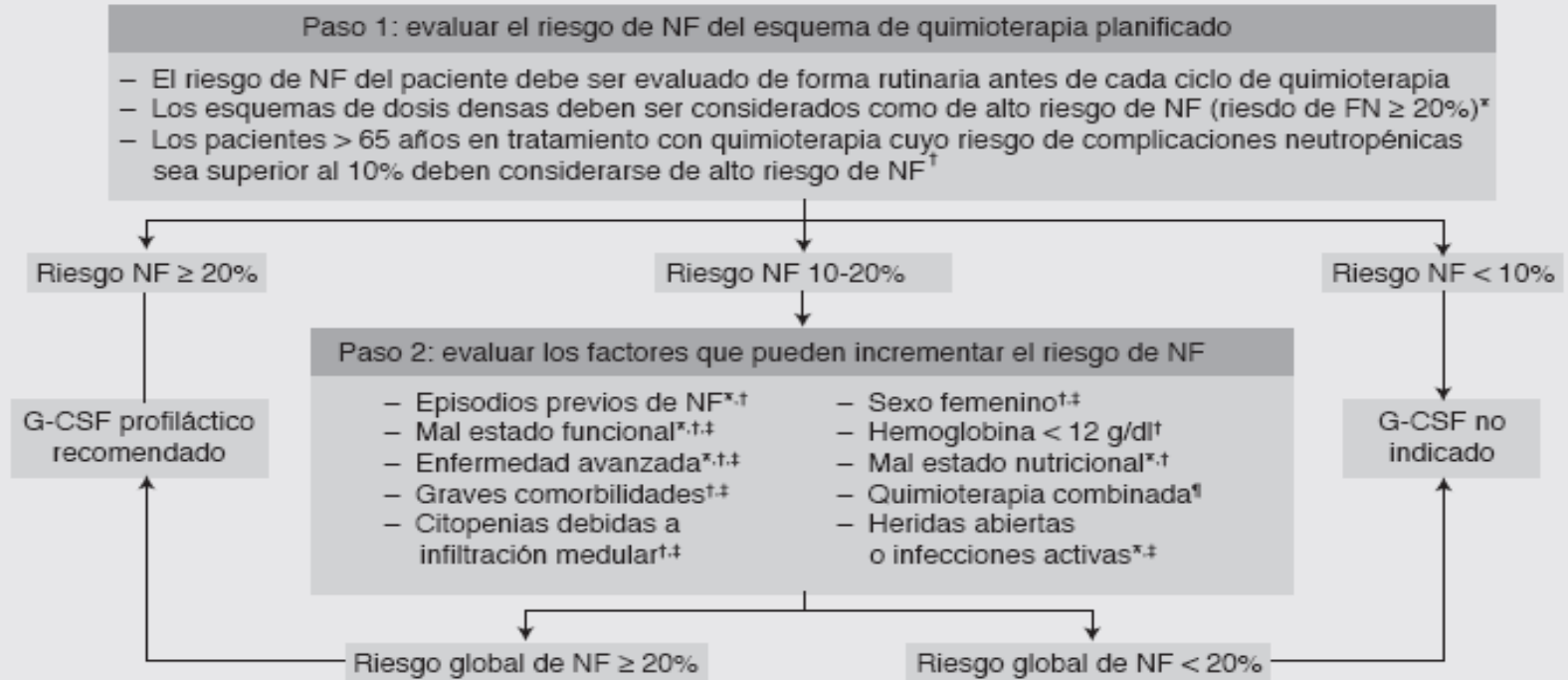


NEUTROPENIA

- Tto neutropenia febril: junto con el tto antibiótico en pacientes en los que se prevea un alto riesgo de complicaciones asociadas a la infección y tengan factores de mal pronóstico (<100 neutrófilos, neutropenia larga duración >10 días, hipotensión, >65 años, enfermedad primaria no controlada, neumonía, disfunción multiorgánica, infección fúngica).
- Viá SC. 24-72 horas tras finalizar el tto de QT.



NEUTROPENIA



^{*}Smith TJ et al. J Clin Oncol, 2006.

[†]Aapro MS, et al. Eur J Cancer, 2006.

[‡]Consenso sobre el Manejo de Factores de Crecimiento, SEOM.

[§]Crawford J, et al. JNCCN 2005.

[¶]Se debe evitar administrar factor cuando se trata con QT-QRT concomitante, sobre todo si el mediastino está incluido en el área irradiada. Este algoritmo representa una combinación de las guías de G-CSF de NCCN 2005, EORTC, ASCO y SEOM 2006.

Figura 3. Algoritmo de actuación para la prevención de neutropenia.



TROMBOPENIA

- Disminución del recuento de plaquetas (<100.000-150.000/l).
- Se manifiesta entre el día 10 y 14 tras la QT.
- Principal complicación: HEMORRAGIA.
- Se debe instruir al paciente sobre los siguientes datos sugestivos de trombopenia:
 - Hemorragia gingival
 - Petequias, hematomas.
 - Epistaxis.
 - Hipermenorrea
 - Hematuria
 - Hematemesis
- Prevención sangrado piel:
 - Presionar fuerte en la zona de venopunción durante 3-5 minutos.
 - Evitar actividades físicas que pueden causar lesiones.
 - Afeitarse con maquinilla eléctrica.



TROMBOPENIA

■ Prevención sangrado mucosas:

- No tomar AAS.
- Utilizar cepillo de dientes blando y no usar hilo dental.
- Usar lociones y lubricantes para la piel, labios y nariz.

■ Indicaciones transfusiones plaquetas:

- Pacientes con leucemia aguda o trasplante de M.O. con plaquetas $<10 \times 10^9/l$ o con plaquetas $10-20 \times 10^9/l$ si existe sangrado, fiebre, mucositis severa, anormalidades de la coagulación.
- Pacientes con tumores sólidos con plaquetas $<10.000/l$. En tumores de vejiga o tumores necróticos con cifras $<20.000/l$.
- Si existe urgencia qca o es necesario realizar procedimiento invasivos, se realizará transfusión profiláctica si la cifra es $<50.0000/l$.

TOXICIDAD CUTÁNEA

ALOPECIA

- Es una de la manifestaciones con más



- Es reversible al cesar la administración del fármaco, pero el pelo puede volver a crecer con un color o textura diferente.



ALOPECIA

Tabla 1. Intensidad de alopecia ocasionada por agentes antitumorales

Grave	Moderada	Leve
Actinomicina D	Mitomicina	Cisplatino
Ciclofosfamida/ ifosfamida	Mecloretamida	5-FU
VP16	Metotrexato	Carboplatino
Vindesina/ vinblastina	Nitrosoureas	Busulfán
Antraciclinas	Bleomicina	Procarbazina
Taxanos	CCNU	Vinorelbina
	Topotecán	Gemcitabina
	Irinotecan	Mitoxantrone
		Pemetrexed



ALOPECIA

- Utilizar champús neutros.
- Usar cepillos suaves.
- No utilizar horquillas, gomas, lacas ni secadores.
- Prescindir de tintes y permanentes.
- Evitar exposición solar.

DOXORRUBICINA. EPIRRUBICINA. PACLITAXEL. CICLOFOSFAMIDA.
VINBLASTINA. DOCETAXEL. CISPLATINO. ETOPÓSIDO. CARMUSTINA



TOXICIDAD CUTÁNEA HIPERPIGMENTACIÓN

- Fotosensibilización
- Utilizar cremas protectoras con alto filtro solar y protectores físicos.
- El 5-FU puede producir hiperpigmentación que puede ser reversible.
- METOTREXATO puede producir hiperpigmentación que puede ser reversible.
- FOSFAMIDA puede producir hiperpigmentación que puede ser reversible.
- Hiperpigmentación horizontal o vertical de la mano: doxorubicina, bleomicina, docetaxel, 5-FU.
- Bandas hiperpigmentadas en el pelo: metotrexate.





TOXICIDAD CUTÁNEA

ERITRODISESTESIA PALMO-PLANTAR

- Disestesias en palmas y plantas (alteración de la sensibilidad superficial)



- DOXORUBICINA, FLUOROURACIL, MITOMICAN, VINCORIBINA, VINOBLASTINA

- Se trata de una reacción dosis-dependiente
- Suele resolverse espontáneamente al finalizar el tratamiento





TOXICIDAD CUTÁNEA

NUEVAS DIANAS TERAPEÚTICAS

- Los agentes que actúan sobre la diana del receptor de crecimiento epidérmico (EGFR) presentan toxicidad dérmica.

- Recomendaciones:
 - Gel de baño con avena o glicerina.
 - Evitar cremas o geles con alcohol.
 - Cremas de protección solar.
 - Crema de corticoides.
 - Manejo de piel seca.
 - Manejo de erupción cutánea.
 - Tto perionixis.



TOXICIDAD CUTÁNEA

NUEVAS DIANAS TERAPEÚTICAS

<u>Efecto adverso</u>	<u>Descripción</u>	<u>Frecuencia</u>	<u>Tiempo</u>
Erupción cutánea (papulopustular)	Pápulas y pústulas sobre base eritematosa. Prurito	60-80%	Inicio: 1-3 sem. Maximo: 3-5 sem
Perionixis y paroniquia	Eritema con descamación alrededor de los dedos. Dolor. Fisuras	6-12%	Inicio: 2-4 meses
Cambios en el pelo	Alopecia. Pelo más corto y fino. Tricomegalia.	5-6%	Inicio: variable. Desde 7 sem a varios meses
Piel seca	Sobre todo en zonas afectadas por la erupción cutánea	4-35%	Después de la erupción
Mucositis			Inicio: durante tto 2-36%



TTO ERUPCIÓN CUTÁNEA INHIBIDORES EGFR



LEVE grado I

- Localizada
- Poco sintomática
- No altera actividades diarias
- No infección

- Continuar con fármaco a igual dosis.
- Monitorizar cambios de grado.
- Corticoides potencia intermedia: prednicartrato (Batmen 1-2 aplic/día) y gel con eritromicina (Loderm gel)
- Reevaluar en 2 sem.



MODERADA grado 2

- Generalizada
- Sintomática
- No sobreinfección

- Continuar fármaco a igual dosis.
- Monitorizar cambios de grado.
- Valorar antihistamínico.
- Corticoides de potencia intermedia: prednicartrato y gel con eritromicina.
- Tetraciclinas orales
- Reevaluar e 2 sem



GRAVE grado 3-4

- Generalizada
- Muy sintomática
- Afecta calidad de vida
- Sobreinfectada

- Reducir dosis o suspender fármaco.
- Monitorizar cambios de grado.
- Antihistamínico.
- Corticoides de potencia intermedia.
- Valorar corticoides orales.
- Antibióticos orales (Amoxicilina-clavulánico) y mupirocina tópica (Bactroban)
- Reevaluar en 2 sem.



TOXICIDAD CUTÁNEA NUEVAS DIANAS TERAPEÚTICAS

- Fármacos con actividad inhibitoria sobre múltiples receptores con actividad tirosinkinasa:

- Imatinib
- Sorafenib
- Sunitinib.

<u>Tipo de lesión</u>	<u>Sunitinib</u>	<u>Sorafenib</u>	<u>Imatinib</u>
<u>Eritema acral</u> <u>S.mano-pie</u>	SI	SI	NO
<u>Hemorragias subungueales</u>	SI	SI	NO
<u>Cambios en color de piel y pelo</u>	SI	NO	SI
<u>Eritema facial</u>	NO	SI	NO
<u>Edema periocular</u>	RARO	NO	COMÚN



TOXICIDAD PULMONAR

■ Toxicidad aguda:

- Aparece en el curso del tto.
- Tos, disnea y febrícula.
- Pneumonitis intersticial inflamatoria

METOTREXATE. BLEOMICINA. PROCARBAZINA.
BCNU. MITOXANTRONE

- Se resuelve con la suspensión del tto. En los casos mas persistentes: corticoides.

■ Toxicidad tardía:

BLEOMICINA. BUSULFAN. BCNU. MITOMICINA-C.
CICLOFOSFAMIDA. IFOSFAMIDA.

severa instaurada: trasplante pulmonar.

peso.
monar



TOXICIDAD RENAL

- Muchos de los fármacos quimioterápicos o sus metabolitos se eliminan total o parcialmente vía renal y pueden producir lesiones en cualquiera de las estructuras que componen esta vía.
- Prevención: asegurar correcta hidratación y ajustar la dosis de QT según función renal.
- Toxicidad renal:
 - Insuficiencia renal
 - Prevención: hidratación al tto.
- Toxicidad vesical:
 - Cistitis hemorrágica
 - Prevención: hidratación (y evitar fármacos tóxicos).
- Síndrome hemolítico-urémico:
 - Fallo renal progresivo
 - Aparece 6 meses después
 - Dosis-dependiente.

SALES DE PLATINO. METOTREXATE.
IFOSFAMIDA. NITROSUREAS.

CICLOFOSFAMIDA. IFOSFAMIDA.

MITOMICINA C



TOXICIDAD CARDIOVASCULAR

- Toxicidad cardiaca
- Toxicidad vascular:
 - Enfermedad venooclusiva pulmonar.
 - Enfermedad venooclusiva hepática.
 - Síndrome microangiopático trombótico.
 - Síndrome de Raynaud.
 - Accidente cerebrovascular.
 - Isquemia coronaria.
 - Alteraciones de la tensión arterial.



TOXICIDAD CARDÍACA

Tabla 1. Tipos y grados de toxicidad cardíaca (National Cancer Institute)

Cardíaca	Ausente	Leve Grado I	Moderada Grado II	Grave Grado III	Con peligro para la vida Grado III
<u>Arritmia</u>	No	Asintomática, transitoria. No requiere tratamiento	Recidivante o persistente. No requiere tratamiento	Requiere tratamiento	Hipotensión, taquicardia, fibrilación ventricular. Requiere monitorización
<u>Función cardíaca</u>	No	Asintomático. Disminución de la FEVI \leq 20% del valor basal	Asintomático. Disminución de la FEVI \geq 20% del valor basal	ICC leve, con respuesta al tratamiento	ICC grave o resistente al tratamiento
<u>Isquemia cardíaca</u>	No	Aplanamiento onda T	Alteraciones asintomáticas de las ondas ST y T	Angina de pecho sin signos de infarto	Infarto agudo de miocardio
<u>Pericardio</u>	No	Derrame asintomático	Pericarditis (roce, dolor, alteraciones ECG)	Derrame sintomático, drenaje	Taponamiento. Requiere drenaje urgente



TOXICIDAD CARDIACA

Tabla 2. Tipo de toxicidad cardíaca por agentes antitumorales VEGFR/PDGFR: receptores factores de crecimiento vascular y derivados de las plaquetas

Agente	Toxicidad miocardio	Toxicidad pericardio	Isquemia coronaria	Alteraciones ECG
Antraciclinas	+	+	+	+
Mitoxantrone	+			+
Amsacrina	+		+	+
Alcaloides de la vinca			+	+
Ácido retinoico	+	+		
Bleomicina			+	
Busulfán	+			
Ciclofosfamida	+	+		
Cisplatino			+	+
Dactinomicina		+		
Etopósido				+
Fluorouracilo			+	+
Ifosfamida				+
Interleucina	+	+		+
Interferón	+	+	+	+
Mostaza nitrogenada				+
Mitomomicina	+			
Granisetron				+
G-CSF; GM-CSF		+		
Herceptin	+			
Taxanos				+
Vinorelbina			+	+
Inhibidores VEGFR y PDGFR			+	+



TOXICIDAD CARDÍACA

- Miocardiopatías quimioinducidas.

ANTRACICLINAS. TRASTUZUMAB. CICLOFOSFAMIDA

- Arritmias cardiacas o procesos isquémicos.

IFOSFAMIDA. 5-FU. PACLITAXEL. INTERLEUKINA.



TOXICIDAD CARDÍACA

PRESENTACIÓN CLÍNICA

■ Toxicidad aguda:

- Aparece de forma inmediata o en los días siguientes a la administración de la QT.
- No relación con la dosis administrada o acumulativa.
- Miopericarditis 2ª a la exposición directa del fármaco y los efectos de los picos de secreción de catecolaminas e histamina provocados por el mismo.
- Arritmias, prolongación del QT, anomalías en el segmento ST, extrasistoles auriculares y ventriculares, derrame pericárdico, fallo cardíaco.

■ Toxicidad subaguda:

- Puede aparecer hasta varios meses después de la última dosis. Frecuentemente en los 6 primeros meses.
- Taquicardia y/o disnea progresiva, pudiendo evolucionar a ICC y EAP.

■ Toxicidad tardía o diferida:

- Años después de haber completado el tto.
- Descompensación de una miocardiopatía subaguda o instauración súbita de una insuficiencia cardíaca.



PREVENCIÓN DE LA TOXICIDAD CARDIACA POR ANTRACICLINAS

- Mecanismo más importante y sencillo: **NO SOBREPASAR LA DOSIS UMBRAL TÓXICA ACUMULATIVA** a partir de la cual el riesgo de daño cardíaco es significativo.
- Utilizar antraciclinas liposomales: daunorrubicina liposomal, doxorubicina liposomal no pegilada y pegilada.

ANTRACICLINAS	DOSIS MÁX RECOMENDADA (DOSIS POR CICLO)
Doxorrubicina	450-550 mg/m ² (40-75 mg/m ²)
Daunorrubicina	550 mg/m ² (20-120 mg/m ²)
Epirubicina	900 mg/m ² (75-90 mg/m ²)
Mitoxantrone	160 mg/m ² (10-12 mg/m ²)



TOXICIDAD VASCULAR

Tabla 5. Fisiopatología de la toxicidad vascular por quimioterapia

Lesión endotelial

Citostáticos vesicantes: alcaloides de la vinca, antraciclinas, taxanos
Microangiopatía trombótica: bleomicina, mitomicina
Enfermedad venooclusiva hepática: mitomicina, dacarbazina, ciclofosfamida

Vasospasmo

Angina inestable: fluorouracilo
Fenómeno de Raynaud: bleomicina, cisplatino, alcaloides de la vinca
Accidente cerebrovascular: cisplatino

Descenso de la actividad fibrinolítica

Disminución de proteínas C y S: ciclofosfamida, metotrexato, fluorouracilo
Disminución de antitrombina III: tamoxifeno, L-asparaginasa

Alteraciones de la función plaquetaria

Aumento de la agregación plaquetaria: fluorouracilo
Aumento del factor de Willebrand: cisplatino
Alteración del factor de Willebrand: vincristina, L-asparaginasa, prednisona



ENFERMEDAD VENOOCLUSIVA PULMONAR

- Estrechamiento u oclusión de vénulas pulmonares por material fibrinoso rico en tejido conectivo: Hipertensión pulmonar.
- Clínica: insuficiencia respiratoria por hipoxia progresiva.
- RX: infiltrado pulmonar difuso.
- En linfomas, carcinoma de cabeza y cuello, carcinoma gástrico y glioblastoma tratados con combinaciones de QT a base de bleomicina, mitomicina, carmustina u otras nitrosureas.



ENFERMEDAD VENOOCLUSIVA HEPÁTICA

- Oclusión no trombótica de las ramas intrahepáticas de las venas debido a un engrosamiento de la íntima por tejido colágeno reticular.
- Clínica: dolor abdominal, hepatomegalia, ictericia y ascitis.
- Mecanismo de producción desconocido:
 - Lesión vascular directa por un citotóxico o metabolitos.
 - Vasculitis alérgica.
- 20% de los pacientes con trasplante de M.O. tratados con busulfán, carmustina y ciclofosfamida.
- Complicación grave.
- Mortalidad: 50%.



SÍNDROME MICROANGIOPÁTICO TROMBÓTICO

- Anemia hemolítica micrioangiopática, púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome hemolítico urémico.
- Clínica: insuficiencia renal, fiebre, alteración neurológica, trombopenia y anemia.
- Mecanismo de producción inmune, por depósitos de inmunocomplejos del tumor o de los agentes citotóxicos.
- En un 10% de los pacientes tratados con mitomicina con dosis acumulativas de 60 mg/m².
- Otros fármacos: CDDP, bleomicina y vinblastina.



SÍNDROME DE RAYNAUD

- Episodios transitorios de vasoconstricción de los dedos en respuesta a cambios de temperatura.
- Estenosis arterial con fenómenos de arteritis y vasculitis.
- Relación directa con la dosis acumulativa de bleomicina.
- Cisplatino: alteraciones en los niveles de Mg que ocasionan vasoespasmo repetitivo con traumatismo en la luz vascular.
- Alcaloides de la vinca: modifican el tono vascular.
- Puede aparecer hasta 10 meses después de la QT y puede durar años.



ISQUEMIA CORONARIA

- Incidencia en relación con 5-FU: 1.6-2.8%.
- Otros fármacos: alcaloides de la vinca y etopósido.



ALTERACIONES DE LA TENSIÓN ARTERIAL

- Hipertensión arterial:
 - CDDP, vinblastina, VP-16 y bleomicina.
 - Anticuerpos monoclonales y moléculas con acción sobre receptores de factores de crecimiento endotelial (anti-VEGFR) o su dominio tirosina-kinasa intracelular:
 - Bevacizumab
 - Sunitinib
 - Sorafenib



TOXICIDAD NEUROLÓGICA

- Clínica neuropatía:
 - Ampliación base de sustentación al caminar.
 - Inestabilidad al caminar.
 - Dolor al caminar.
 - Debilidad en parte distal de extremidades.
 - Pérdida de fuerza en dedos de manos, dificultad para realizar tareas que requieran precisión.
 - Debilidad al flexionar tobillos.
 - Pérdida de sensibilidad.
 - Disestesias (percepción dolorosa de estímulos no dolorosos) o parestesias (hormigueo).
 - Desaparición reflejos osteotendinosos.



TOXICIDAD NEUROLÓGICA

- El daño depende del fármaco empleado, duración del tto y dosis acumulada del fármaco.
- Los efectos neurotóxicos pueden aparecer inmediatamente o diferidos (incluso tras largos periodos desde la finalización del tto).
- No existe un tto eficaz que prevenga la aparición de neuropatía, y cuando aparece, no hay tto eficaz que la revierta, salvo el cese del tto QT (aunque en ocasiones el daño es irreversible).



TOXICIDAD NEUROLÓGICA

■ Encefalopatía aguda:

Se inicia durante el tto.

Confusión
alucinacio

5-FU. CICLOFOSFAMIDA. IFOSFAMIDA.
CARMUSTINA. INTERFERON. INTERLEUKINA

ocasionalmente convulsiones y coma.

Se resuelve entre 10-14 días tras el cese del tto.

■ Encefalopatía crónica:

Instauración progresiva de una demencia.

Se inicia e
tto.

CITARABINA. METOTREXATE. IFOSFAMIDA.
CARMUSTINA. CISPLATINO

Puede progresar hasta el coma y la muerte.



TOXICIDAD NEUROLÓGICA

■ Toxicidad cerebelosa:

- Ataxia, dismetría, disartria, nistagmo.
- Inicio súbito
- Pueden quedar daños irreversibles.

CITARABINA. 5-FU

■ Parálisis de los nervios craneales:

- Parálisis facial, movimientos oculares rápidos.
- Se inicia

VINCRISTINA. PACLITAXEL.



TOXICIDAD NEUROLÓGICA

■ Mielopatía:

- Incontinencia urinaria o fecal, alteraciones sensitivas o motoras a un determinado nivel de la médula.
- Su inicio puede ser a las horas o días del tto. Curso progresivo.

CITARABINA. METOTREXATE.

■ Neuropatía periférica:

- Daño neurológico + frecuente.
- Alteraciones en las fibras de conducción nerviosa.
- Pérdida de sensibilidad (pérdida de sensibilidad térmica), generalmente en los pies (dedos y calcetín).
- Hormigueos (parestesias) en dedos de manos y pies, que a medida que progresan se vuelven dolorosas (disestesias).
- Aparecen a las semanas de tto, son dosis dependientes y presentan una mejoría lenta y progresiva tras el cese de la QT.
- Reducción de dosis o suspensión de la QT si el daño produce algún grado de incapacidad para realizar actividades de la vida diaria.

CISPLATINO. OXALIPLATINO. VINCRISTINA.
VINOURELBINA. TAXANOS.



TOXICIDAD NEUROLÓGICA

■ Neuropatía periférica:

□ Oxaliplatino:

- Toxicidad aguda muy frecuente (85-95% de los pacientes) en forma de alteraciones sensitivas en zona perioral y zona distal de extremidades.
- En el 2% de los pacientes, durante la admon. aparecen alteraciones sensitivas faringolaríngeas intensas con dificultad para tragar o respirar. Es importante informar al paciente que NO se trata de una obstrucción de la vía aérea. Ceden espontáneamente en las horas siguientes, se repiten en los siguientes ciclos y se agravan con la ingesta de bebidas o alimentos fríos.

□ Consejos para pacientes:

- Proteger manos y pies de temperaturas extremas (guantes y calcetines).
- Controlar la T^a del agua para evitar quemaduras.
- No usar agua muy caliente o fría para ducharse o lavarse las manos o lavar platos.
- Utilizar ropa ancha y calzado cómodo.



DISFUNCIONES SEXUALES

■ Disfunción gonadal en mujeres:

□ Amenorrea transitoria:

- Ausencia de menstruación durante un periodo igual o superior a 6 meses.
- Duración variable (meses-años).
- Independiente de la edad.

□ Amenorrea permanente o menopausia:

- Ausencia de menstruación durante un periodo superior a 12 meses de manera irreversible.
- Su incidencia aumenta con la edad de la paciente en el momento del tto.

MELFALÁN. CLORAMBUCILO. BUSULFÁN. MITOMICINA.
CISPLATINO. PROCARBACINA. ETOPOSÍDO. CICLOFOSFAMIDA.
HORMONOTERAPIA: TAMOXIFENO. ANASTROZOL. LETROZOL.
EXEMESTANO. GOSERELINA,



DISFUNCIONES SEXUALES

■ Disfunción gonadal en varones:

- Disminución de la células madre germinales, lo que hace que los espermatozoides detengan su maduración, pudiendo presentar alteraciones en su material genético.
- Oligoespermia (disminución n^o espermatozoides). Atrofia y disminución del tamaño testicular. Disminución de la testosterona.
- La recuperación de la función gonadal suele ocurrir en los 3 primeros años del fin del tto. Puede ser permanente.
- En pacientes jóvenes que van a recibir QT se recomienda la conservación de semen en Unidades de Andrología.

CLORAMBUCIL. CICLOFOSFAMIDA. IFOSFAMIDA. MELFALAN.
BUSULFÁN. BCNU. CCNU



DISFUNCIONES SEXUALES

■ Disfunción sexual:

- Origen multifactorial: alteraciones hormonales inducidas por los ttos, trastornos psicológicos (reacciones de ansiedad y depresión adaptativas a la enfermedad y su tto, pérdida de autoestima), trastornos funcionales relacionadas con el deterioro físico.
- Disfunción eréctil 2ª a los ttos quirúrgicos o radioterápicos.
- La QT produce disfunción sexual 2ª a la aparición de una disfunción gonadal: reducción de la libido y de la capacidad de alcanzar el orgasmo, disfunción eréctil, alteración de la eyaculación y disminución de la actividad sexual.
- En la mujer:
 - Tto qco o RT sobre zona genital: disminución o ausencia de deseo sexual, sequedad vaginal, dispareunia, estenosis vaginal.
 - Factores psicológicos.



TOXICIDAD ÓRGANOS DE LOS SENTIDOS

■ Conjuntivitis:

- Aparece por a CITARABINA. 5-FU., aunque también se ve favorecida por la caída de las pestañas.
- Tto: colirios con corticoides y antiinflamatorios.

■ Pérdida de visión:

- Alteraciones de CISPLATINO. BCNU.
- Cambios en la percepción de los colores.

■ Alteraciones auditivas:

- Inicialmente pérdida de audición en las frecuencias altas. CISPLATINO
- Relacionada con la neurotoxicidad.
- Toxicidad dosis acumulada.



EFECTOS SECUNDARIOS COGNITIVOS

- Cambios en la conducta asociados a estado de confusión mental.
- Tasa de incidencia: 30-45%. Mayor en las últimas fases de la enfermedad, debido a la enfermedad y otras medicaciones concomitantes. Los causados por QT son muy poco frecuentes.
- Trastornos cognitivos (demencia, déficit de memoria, delirio), alteraciones del estado de ánimo, ansiedad, trastornos del sueño, alteraciones del sentido de la realidad (psicosis, alucinaciones).
- Síntomas: disminución de la concentración, pérdida de memoria, desorientación temporo-espacial, trastornos de la emoción, alteración del ritmo sueño-vigilia.

CISPLATINO. IFOSFAMIDA. 5-FU. METOTREXATE.
INTERFERÓN. INTERLEUKINA.



TOXICIDAD TARDÍA

<u>Efecto tardío</u>	<u>Agentes causantes</u>	<u>Signos y síntomas</u>
Déficit cognitivo	Cisplatino, Ifosfamida, 5-FU, Metrotexate, Taxanos, Interferón, Interleukina. RT	Alteraciones del comportamiento. Pérdida de memoria, alteraciones de concentración y atención. Demencia
Pérdida de visión	BCNU, Cisplatino. RT	Pérdida progresiva de agudeza visual, cataratas.
Alt. glándulas lacrimales	5-Fluoruracilo. RT	Disminución de la producción de lágrimas: ojo seco, irritado. Fibrosis del conducto lacrimal: lagrimeo
Pérdida de audición	Cisplatino, carboplatino. RT	Pérdida de audición de frecuencias altas bilateral
Fibrosis o cirrosis hepática	Metrotexate.	Ictericia, alteraciones de coagulación, varices esofágicas, encefalopatía
Cardiomiopatía	Antraciclinas, dosis altas de ciclofosfamida	Fatiga, tos, disnea de esfuerzo, edemas en extremidades
Fibrosis pulmonar	Bleomicina, Busulfan, BCNU, Mitomicina-C, Ciclofosfamida, Ifosfamida.	Fatiga, tos, disnea de esfuerzo, mala tolerancia al ejercicio
Insuficiencia renal	Cisplatino, carboplatino	Fatiga, anemia, disminución de orina, edemas
Enteritis	Actinomicina D, Doxorubicina	Dolor abdominal, diarrea, pérdida de peso.
Osteonecrosis	Esteroides, bifosfonatos	Dolor en articulación afectada
Osteopenia	Esteroides, antiestrógenos	Fracturas, dolor
Insuficiencia ovárica	Melfalán, Clorambucilo, Busulfán, Mitomicina, Cisplatino, Etopósido, Procarbina, Tamoxifeno, Anastrozol, Letrozol, Exemestano, Goserelina, Leuprolina	Amenorrea (ausenta de menstruación), acné, sofocos, sequedad vaginal, dispareunia (dolor durante el coito), disminución de la libido, infertilidad.
Oligoespermia, azoospermia	Ciclofosfamida, CCNU, BCNU, Procarbina, Busulfan, Ifosfamida, Etopósido	Atrofia testicular (más blandos y pequeños), infertilidad



TOXICIDAD TARDÍA

SEGUNDOS CÁNCERES PRIMARIOS

- Las células que se ven más afectadas son aquellas más sensibles a los efectos de la QT: células de la M.O., células epiteliales del tracto digestivo y folículos pilosos.
- Los principales tumores relacionados con la aparición de segundas neoplasias son aquellos que obtienen unas tasas de curación mayores y una SV más prolongada.
- En los primeros 10 años es mayor el riesgo de desarrollar neoplasias hematológicas, aumentando posteriormente de forma exponencial el riesgo de aparición de tumores sólidos.

NITROSUREAS (CCNU, BCNU). CLORAMBUCIL.
CICLOFOSFAMIDA. MELFALAN. BUSULFAN.
ETOPÓSIDO. IRINOTECAN. DOXORRUBICINA.
EPIRRUBICINA. DAUNORRUBICINA
ACTINOMICINA D



TOXICIDAD TARDÍA

SEGUNDOS CÁNCERES PRIMARIOS

<u>Tumor primario</u>	<u>Segunda neoplasia</u>
Linfoma de Hodgkin	Leucemias agudas no linfocíticas, linfoma no Hodgkin, leucemia mieloide, cáncer de vejiga
Linfoma no Hodgkin	Cáncer vejiga, leucemia mieloide aguda
Cáncer testículo	Leucemia mieloide aguda, melanoma, linfoma no Hodgkin, tumores sólidos
Cáncer ovario	Cáncer colorrectal, mama, vejiga, leucemia.
Cáncer mama	Cáncer mama contralateral, endometrio, leucemias
Mieloma	Leucemias
Tumores pediátricos	Linfomas, leucemias, tiroides, cerebrales



TOXICIDAD ANTICUERPOS MONOCLONALES

■ Rituximab:

- Anticuerpo monoclonal murino/humano.
- Reacciones anafilácticas.
- Arritmias, angina.
- Síndrome liberación citoquinas/lisis tumoral (broncoespasmo, urticaria, fallo renal,..).
- Durante la infusión el paciente debe ser controlado cada 30 minutos.
- En las reacciones leves se reduce la velocidad de perfusión y se administra Paracetamol o un antihistamínico. En las graves, administrar corticoides, broncodilatadores y oxígeno, según criterio médico.

■ Trastuzumab:

- Anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor de membrana HER2.
- Fiebre, escalofríos, broncoespasmo.
- Cardiotoxicidad. Disminución FE
- Toxicidad hematológica leve.
- Ocasionalmente infiltrados pulmonares.
- Incompatible con soluciones glucosadas.
- Se debe observar a los pacientes durante 6 horas tras el comienzo de la primera perfusión y durante 2 horas tras el inicio de las siguientes.



TOXICIDAD ANTICUERPOS MONOCLONALES

■ Cetuximab:

- Se une a la porción extracelular del EGFR.
- Reacciones graves durante la infusión (3%).
- Toxicidad cutánea.
- Diarrea.
- Enfermedad pulmonar intersticial.

■ Bevacizumab:

- Se une al VEGF.
- Hipertensión arterial (50%).
- Proteinuria (S. nefrótico 0.5%).
- Perforación GI.
- Dehiscencia de heridas.
- Sangrado (epistaxis, sangrados tumorales).
- Eventos tromboembólicos.

