

Quimioterapia: efectos secundarios

Adverse effects of treatment chemotherapy

J. Ferreiro, J.L. García, R. Barceló, I. Rubio

Servicio de Oncología Médica. Hospital de Cruces. Osakidetza. Barakaldo.

PALABRAS CLAVE: Cáncer. Quimioterapia. Efectos secundarios.
KEY WORDS: Cancer. Chemotherapy. Adverse effects.

Actualmente debido al diagnóstico precoz, a los tratamientos quirúrgicos más especializados y a los tratamientos de quimio-radioterapia sobreviven más pacientes oncológicos durante más tiempo. La acción de los tratamientos de radio-quimioterapia sin embargo conlleva una serie de efectos secundarios porque estos tratamientos no sólo van a ejercer su efecto sobre las células tumorales sino también sobre tejidos sanos. La relación entre estas dos acciones (índice terapéutico) determina la toxicidad del fármaco a sus dosis eficaces antitumorales, que hay que asumir al administrarlo. (1)

La toxicidad de los fármacos antineoplásicos es predecible en función de factores dependientes de los fármacos y del paciente. Dentro de los primeros hay que considerar el esquema de quimioterapia administrado, la dosis del fármaco empleada, la vía de administración, la vía de eliminación y el sinergismo de los fármacos. Entre los factores dependientes del paciente, los más importantes a considerar son: el estado funcional (PS), la edad (estudios demuestran que la quimioterapia es similar en pacientes jóvenes y en pacientes ancianos, a excepción de la toxicidad hematológica, que es más grave en mayores de 65 años, y la cardiotoxicidad, que es más frecuente en este grupo (2)); la administración de tratamientos previos de quimioterapia o radioterapia; la patología concomitante del paciente (la enfermedad de base, por ejemplo las metástasis óseas favorecen una mayor toxicidad hematológica; la malnutrición) y finalmente la existencia de insuficiencia hepática o renal o un tercer espacio.

Toxicidad hematológica

La gran mayoría de los agentes quimioterápicos afectan negativamente al sistema

Correspondencia:
 Dra. J. Ferreiro
 Servicio de Oncología Médica
 Hospital de Cruces
 Barakaldo. Bizkaia.

hematopoyético, bien directamente a la médula ósea, bien indirectamente al influir en el microambiente de la médula ósea o al interactuar con las células o los factores que regulan la hematopoyesis. Los fármacos citostáticos pueden aumentar el riesgo de infecciones graves, de fenómenos tromboembólicos o hemorrágicos, o de anemia, dependiendo si afectan a la serie granulomonocítica, la serie megacariocítica, o a la serie roja. También pueden producir neoplasias secundarias en la médula ósea a largo plazo (3,4).

1. Mielosupresión:

Los efectos sobre la médula ósea dependerán del momento del ciclo celular sobre el que actúe el fármaco, si conocemos su mecanismo de acción podremos predecir el momento y la duración de la neutropenia (Tabla 1) (5). Normalmente se inicia a los 7-9 días de la administración del medicamento, adquiriendo su máxima expresión (nadir), durante los 10-15 días y revierte a los 18-21 días.

Las infecciones son la mayor causa de morbi-mortalidad en pacientes con cáncer, puesto que los neutrófilos son los encargados de la defensa frente a infecciones bac-

terianas y fúngicas. El riesgo de infección depende de la intensidad y duración de la inmunosupresión, especialmente cuando el recuento de neutrófilos es inferior a 500 mm³ y se mantiene más de 5 días. Un estudio ha demostrado que el 100% de pacientes con neutropenia severa (<100 G/mL) desarrollan una infección documentada (6). A pesar del riesgo de neutropenia, un estudio reciente ha identificado que la intensidad del nadir leucocitario es un marcador biológico de la eficacia del tratamiento de quimioterapia (7).

2. Alteraciones de la serie roja:

La anemia que aparece en este tipo de pacientes refleja a menudo la gravedad de la enfermedad, y en los estadios en los que no hay diseminación, la incidencia de la anemia depende tanto del lugar del primario como de la carga tumoral. Aunque muchos tratamientos pueden ser responsables de la anemia, numerosos pacientes la presentan mucho antes de la administración del tratamiento citostático, por la hemólisis, el sangrado, la malnutrición con deficiencias nutricionales (hierro, vit. B12, ácido fólico) o la ocupación medular (8). Excepto en los tratamientos prolongados, el tratamiento

TABLA 1

FARMACO	ACTIVIDAD	GRADO DE MIELOSUPRESION	NADIR (DIAS)	RECUPERACION MEDULAR (DIAS)
Antraciclina	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
Dacarbacina	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
Procarbocina	B(S)	++	25-36	35-50

citostático no suele ser causa de anemia grave, por la elevada vida media de los eritrocitos. Los fármacos más anemizantes son el Cisplatino y la Mitomicina C.

Algunos agentes (antimetabolitos, algunos alquilantes y la hidroxiurea) pueden producir cambios megaloblásticos y macrocitos, otros producen anemia sideroblástica (busulfán). Se han observado también aparición anemia hemolítica sobre todo con la administración de Mitomicina, Cisplatino y Deoxicoformina, con relación a lesión directa de la membrana del eritrocito. Complicaciones graves son el Sn hemolítico-urémico y la púrpura trombocitopénica trombótica (9).

3. Trombocitopenia:

La trombopenia en un paciente con cáncer es típicamente secundaria al tratamiento administrado de quimioterapia o radioterapia, pero, también puede ser debida a la coagulación intravascular diseminada asociada a algunas neoplasias, a la infiltración de la médula ósea, ser autoinmune (apareciendo sobre todo en la LLC y en los Linfomas) o puede aparecer por distintos medicamentos utilizados en el tratamiento de complicaciones de estos enfermos (penicilina y carbenicilina) (10).

El riesgo de hemorragia se correlaciona de forma lineal con el grado de trombocitopenia hasta las 10-20.000 plaquetas/mm³. Las transfusiones de plaquetas se realizan cuando su concentración en sangre es inferior a las 10.000-20.000 plaquetas, siempre que el paciente no presente fiebre o signos de sangrado, en ese caso se administrarán por debajo de 60.000 plaquetas/mm³. Complicaciones clínicamente relevantes asociadas a la trombopenia son inusuales con las dosis convencionales.

4. Alteraciones de la coagulación:

Los fármacos citostáticos pueden también alterar el sistema de coagulación e incrementar el riesgo de complicaciones hemorrágicas o tromboembólicas.

Varios estudios han publicado un aumento en la frecuencia de complicaciones tromboembólicas, en enfermas con cáncer de mama en tratamiento quimioterápico, en forma de trombosis venosas profundas y tromboembolismos pulmonares.

Toxicidad digestiva

Los fármacos antineoplásicos son capaces de inducir una gran variedad de efec-

tos tóxicos sobre el tubo digestivo, reversibles con el tiempo, pero que pueden contribuir a deteriorar el estado nutricional de los pacientes, ya a menudo comprometido por la enfermedad de base, y son una causa potencial de empeoramiento de la calidad de vida de los enfermos (7).

1. Mucositis:

La mucositis oral es un problema significativo en los pacientes que reciben quimio o radioterapia. La incidencia estimada en pacientes que reciben quimioterapia oscila entre un 40%, elevándose a un 75% en caso de trasplante de médula ósea. La mucositis no sólo produce dolor sino que dificulta la nutrición del paciente y la continuación del tratamiento. El tiempo medio de renovación de la mucosa gastrointestinal es de 5 a 7 días, por lo que la mucositis postquimioterapia se inicia habitualmente tras este periodo de latencia resolviéndose en otros tantos días, produciéndose un restituito ad integrum de las lesiones ulcerativas mucosas.

Clínicamente, la mucositis se inicia con una sensación de quemazón en la mucosa oral que de forma secuencial se vuelve eritematosa por un incremento de la vascularización submucosa producida por la IL-1; posteriormente se reduce el epitelio con atrofia y ulceración de la mucosa que puede dificultar y aún impedir la deglución de sólidos y en casos más graves de líquidos. Estas dos primeras fases ocurren entre los días 0 a 5 después del tratamiento. Las áreas de erosión se recubren por un epitelio fibrinoso que pueden sobreinfectarse por hongos o bacterias y servir de puerta de entrada a infecciones especialmente cuando la mucositis se acompaña de neutropenia (11).

Puede afectar a cualquier tramo del tubo digestivo (glositis, estomatitis, esofagitis, ileitis, colitis, proctitis) (12), pero es más frecuente en la mucosa oral. Las prótesis, las enfermedades periodontales, la flora microbiana, la disfunción de las glándulas salivares, la mala higiene bucal, la susceptibilidad individual, la mielosupresión, la inmunosupresión, la disminución de la Ig A, y las infecciones, predisponen a la aparición de mucositis.

Las medidas que se utilizan para la prevención de la mucositis son la utilización de clorhexidrina o betadine (que reducen la colonización oral por gram+, gram- y cándida), el bicarbonato sódico, y la utilización de hielo durante la administración del tratamiento (demostrado que reduce la incidencia de mucositis por 5-FU). Una vez establecida la mucositis su tratamiento

será sintomático. Deben evitarse comidas calientes, con especias, saladas o ácidas. Se emplearán anestésicos tópicos (xilocaína) antes de las comidas. Cuando la intensidad de la mucositis sea severa será apropiado la utilización de narcóticos vía oral, e incluso si fuera necesario vía parenteral. Si la odinofagia fuese intensa es conveniente suprimir la alimentación oral, suministrando al enfermo hidratación, y opcionalmente, nutrición parenteral hasta la resolución de las lesiones. El sucralfato es un fármaco utilizado en las úlceras gastrointestinales, actúa formando una barrera protectora en la mucosa gastroduodenal, parece ser eficaz para disminuir la toxicidad asociada a la mucositis, incluso en algún estudio se puede ver una disminución de su incidencia. Las prostaglandinas tienen actividad citoprotectora, siendo beneficiosas en las úlceras gástricas y úlceras crónicas en las extremidades. Su utilización de forma tópica pudiera tener efecto terapéutico beneficioso sobre la mucositis, aunque en algún estudio no hay diferencias en la incidencia, severidad ni duración de la mucositis, comparándolas con placebo. Además, se ha observado que su utilización favorece la incidencia elevada de infección por herpes virus que incrementa la severidad de las mucositis. Las vitaminas a dosis farmacológicas han sido también utilizadas en el tratamiento de la mucositis. La vitamina E, los b-carotenos favorecen la resolución de la mucositis comparándolas con placebo. El tratamiento adecuado de las sobreinfecciones por hongos o bacterias es necesario para obtener una rápida resolución del cuadro.

2. Emesis postquimioterapia:

Las náuseas y los vómitos inducidos por quimioterapia representan el efecto tóxico más frecuente, apareciendo aproximadamente en un 70-80% de los pacientes que la reciben, siendo de tipo anticipatorio en un 10-44%, constituyendo uno de los fenómenos que más deterioran la calidad de vida del paciente oncológico. Pudiendo condicionar la modificación del tratamiento o el rechazo del mismo por el paciente (13).

El mecanismo preciso de producción de náuseas y vómitos por la quimioterapia es desconocido. Son varios los mecanismos implicados: la estimulación de la zona gatillo del vómito, mecanismos periféricos (daño en la mucosa intestinal, estimulación de los receptores neurotransmisores intestinales), mecanismos corticales (directos e indirectos o psicógenos), estimulación vestibular y alteraciones del gusto y

olfato. La activación de la zona gatillo cerebral es la mas frecuente. Recientemente se ha implicado un nuevo neurotransmisor, serotonina y receptores 5-HT, que actuaría a nivel periférico y central.

Las causas de emesis en los enfermos neoplásicos pueden deberse a multitud de condiciones comórbidas como hipercalcemia, deplección de volumen, insuficiencia adrenal, metástasis en SNC, peritonitis, metástasis hepáticas insuficiencia renal, obstrucción intestinal, déficit de nutrientes específicos, hambre, mecanismos de saciedad, alteraciones en el olor y gusto y fármacos como los narcóticos.

Los factores pronósticos que se han implicado en el desarrollo de la emesis postquimioterapia son muchos, dependientes del paciente (sexo, edad, PS, ingesta de alcohol, experiencia previa con la quimioterapia), del tipo de antiemético empleado, pero sin duda, el más importante es el tipo de fármaco empleado, pues determina la incidencia y la intensidad de la emesis. La capacidad emetógena de los diversos citostáticos utilizados en monoterapia es muy variable (Tabla 2) y la utilización de fármacos en combinación incrementa la incidencia e intensidad de la emesis.

Diversos fármacos (Tabla 3) se han mostrado eficaces en el control de la emesis inducida por quimioterapia, en particular cuando han sido utilizados a las dosis apropiadas, a menudo más altas que las tradicionales. Los agentes serotoninérgicos (ondansetrón, granisetrón, tropisetrón,

TABLA 3

ANTIEMÉTICO	ESQUEMAS ORIENTATIVOS
Ondansetrón	0,15 mg/kg. IV x 3 dosis/2-4 horas 32 mg IV x 1 dosis 8 mg IV x 1 dosis Regímenes orales: 8 mg i.v/oral 3 veces al día
Granisetrón	3 mg i.v x 1 dosis, luego 1 mg oral c/12-24 h
Tropisetrón	5 mg i.v x 1 dosis, luego 5 mg oral c/24 h
Dolasetrón	1,8 mg/Kg. i.v x 1 dosis
Tietilperazina	6,5 mg oral 3-4 veces al día
Clorpromazina	25 mg oral 3 veces al día
Haloperidol	1-4 mg i.v/oral 3 veces al día
Droperidol	1-2,5 mg i.v 4-6 veces al día
Metoclopramida	2 mg/Kg. i.v x 5 dosis 3 mg/Kg. i.v x 2 dosis
Dexametasona	12-20 mg i.v x 1 dosis 8 mg/12h (2 días) y 4 mg/12 (2 días)
Metilprednisolona	125-250 mg i.v x 1 dosis
Dronabinol	2,5-5 mg v.o /3-6 horas

dolasetrón, azasetrón y RG 12915) (14) han supuesto un enorme avance en el control de emesis producida por la quimioterapia (10). Sólo están comercializados cuatro de ellos. Actúan como antagonistas de los receptores serotoninérgicos, siendo todos ellos de eficacia máxima, con diferencias insignificantes de potencia relativa a las dosis recomendadas. Su disponibilidad es de probada eficacia por vía oral y parenteral y presentan un excelente perfil toxicológico. Otros fármacos eficaces en el control emético son las fenotiazinas, las butirofenonas, los cannabinoides y los corticoesteroides, actuando todos ellos por otros mecanismos diferentes a los serotoninérgicos. Los canabioideos, naturales o semisintéticos, presentan una indiscutible actividad antiemética, aunque sus efectos sobre todo disfóricos en pacientes de edad dificultan su uso. Las benzodiacepinas por si solas no son eficaces, pero asociadas a otros antieméticos facilitan el control emético porque disminuyen la ansiedad del paciente.

3. *Trastornos del ritmo intestinal:*

A nivel intestinal puede producirse tanto diarrea como estreñimiento, dependiendo del fármaco que estemos administrando. Quimioterápicos que pueden producir diarrea son el 5-fluorouracilo (puede producir diarrea hemática asociada a mucositis; el tratamiento con octreótide puede ser eficaz), el cisplatino, el ftorafur, el UFT y el CPT-11 o irinotecán que puede producir una diarrea aguda inmediata a la administración (en las primeras 24 horas debido a un cuadro colinérgico con salivación, lagri-

meo, sudoración profusa y espasmos abdominales, que responde a atropina), y, una subaguda (a los 6 días del tratamiento, exudativa, que responde adecuadamente a los antidiarreicos de tipo narcótico o narcotico-like; loperamida o codeína 2 mg/2 horas).

Con los alcaloides de la vinca se puede observar estreñimiento pertinaz por neuropatía autonómica, por lo que es importante la administración profiláctica de laxantes; raro es la aparición de un cuadro de íleo paralítico que normalmente se resuelve con tratamiento conservador (primperan), pero que puede obligar a suprimir el medicamento.

4. *Enteritis neutropénica:*

Entre un 40-44% de los pacientes neutropénicos con dolor abdominal que requieren consulta quirúrgica por presencia de abdomen quirúrgico tienen un diagnóstico clínico de enterocolitis necrotizante. La prevalencia de esta entidad es desconocida por falta de confirmación patológica, pero se estima entre un 3-11%, elevándose en pacientes con leucemia a un 32%. Clínicamente se caracteriza por distensión abdominal, dolor en FID, diarrea, fiebre asociada a neutropenia y trombopenia. Aparece mas frecuentemente en pacientes con enfermedades hematológicas (leucemias) (15) y se desarrolla a los 7-9 días después del inicio de la neutropenia. Generalmente esta localizada en íleon terminal y ciego. Se ha denominado también colitis necrotizante, tiftitis, enterocolitis neutropénica y colitis agranulocítica. Su patogenia no esta clara, parece relacio-

TABLA 2
Capacidad emetizante de los citotóxicos en monoterapia

1. Fármacos altamente emetógenos (emesis en el 100% de los enfermos): Cisplatino Dacarbazina Ciclofosfamida altas dosis (>3 g/m ²)
2. Fármacos muy emetógenos (emesis en el 70-90% de los enfermos): Actinomicina D Mostaza nitrogenada Estreptozotocina Carboplatino Ifosfamida CPT-11 Oxaliplatino
3. Fármacos emetógenos (emesis en el 40-70% de los enfermos): Adriamicina CCNU Ciclofosfamida
4. Fármacos poco emetógenos (emesis en menos del 40% de los pacientes): Fluorouracilo Alcaloides de la vinca Etopósido Paclitaxel Docetaxel Bleomicina Mitoxantrone Melfalán Clorambucil

nada con una invasión bacteriana de la mucosa ileocecal, ulcerada por la acción de la quimioterapia, lo que origina una celulitis. El diagnóstico diferencial se plantea con la colitis pseudomembranosa, la colitis isquémica, la diverticulosis y la apendicitis aguda. El tratamiento consiste en dieta, hidratación, soporte nutricional, corrección de la coagulopatía y antibióticos de amplio espectro. En los pacientes que evolucionan mal la resección de parte del intestino afecto (hemicolecotomía con ileostomía) ha sido recomendada, pero su elevada mortalidad no justifica su práctica.

5. Hemorragia digestiva:

La mayoría de las HDA en los pacientes oncológicos ocurren fuera del contexto del tratamiento quimioterápico producidas por gastritis o úlceras, esofagitis o varices esofágicas. Cuando surgen en el contexto de tratamientos citostáticos suelen deberse a una lesión mecánica gastroesofágica asociada a la emesis postquimioterapia (Sn de Mallory-Weis) favorecidas por trombopenias y alteraciones de la coagulación. Evolucionan bien con tratamiento conservador aunque en algunos casos es necesario la reparación quirúrgica.

Toxicidad cardíaca

Las antraciclinas son los fármacos cardiotoxicos por excelencia, pudiendo producir como entidad mas grave y característica la miocardiopatía. La insuficiencia cardiaca congestiva aparece en el 30% de los pacientes que reciben más de 550 mg/m² de adriamicina, con dosis acumulativas de 1000 mg/m² aparece en el 50% de los casos.

Hay varias formas de presentación clínica de la miocardiopatía por antraciclinas: aguda, subaguda y tardía. La aguda se presenta como cardiomiopatía, aparece en los días siguientes a la administración del fármaco, pudiendo aparecer arritmias transitorias, derrame pericárdico y disfunción miocárdica, ocasionalmente insuficiencia cardiaca y muerte. La presentación de la forma subaguda es más insidiosa, la clínica se va incrementando hasta mostrar signos de insuficiencia cardiaca congestiva y disminución del rendimiento cardiaco. La mortalidad en estos pacientes con clínica de fallo, oscila en un 60%, pero los pacientes pueden estabilizarse con tratamiento intensivo cardiaco, pudiendo la función cardiaca mejorar con el tiempo. La tardía, que aparece a los años de haber finalizado el tratamiento. Se presenta

como alteración de la función asistólica cardiaca y repuesta anormal al ejercicio. Debe monitorizarse la función cardiaca (EKG, ECO) durante el tratamiento.

Situaciones que aumentan el riesgo de miocardiopatía son la asociación con irradiación mediastínica, la edad (niños y ancianos), el sexo, trisomía 21, existencia de cardiopatía previa, HTA, raza negra, y la combinación con otros citostáticos (amsacrina, ciclofosfamida, taxol, etopósido, dactinomicina, mitomicina, melfalán, vincristina y bleomicina).

Se han diseñado análogos en un intento de mejorar su eficacia y de disminuir su toxicidad (4-Epirrubicina, cuya toxicidad limitante son 900-1100 mg/m²; el mitoxantrone, con toxicidad limitante a 140-160 mg/m²).

Otros muchos agentes pueden producir toxicidad a nivel cardiaco (Tabla 4), que pueden ir desde alteraciones del ritmo, cardiopatía isquémica (anginas, IAM), insuficiencia cardiaca, shok, derrame pleural, pericárdico, disfunción miocárdica transitoria, fibrosis miocárdica, miocarditis hemorrágica, pericarditis e incluso muerte súbita.

Toxicidad renal

El riñón es una de las principales vías de eliminación de los citostáticos, y por ello, fácilmente vulnerable. Si los productos de eliminación son muy reactivos o poco solubles, puede producirse nefrotoxicidad. Los glomerulos y los túbulos distales son los más frecuentemente afectados. Puede cursar de forma asintomática, con elevaciones de la creatinina, proteinuria e insuficiencia renal aguda anurica que requiera diálisis. La administración de antiinflamatorios no esteroideos, el uso simultaneo de varios fármacos nefrotóxicos o los anti-

bióticos aminoglucósidos pueden incrementar el riesgo.

El cisplatino es un fármaco nefrotóxico, siendo dosis dependiente. Para evitar su toxicidad debe hidratarse de forma enérgica al paciente, favoreciendo la diuresis (100 mL/h) si es necesario utilizando furosemida. De entre la multitud de sustancias que se han empleado para evitar la nefrotoxicidad de este fármaco, sólo los estudios con amifostina han demostrado de forma significativa protección frente a la nefrotoxicidad inducida por el platino, sin embargo la hipotensión aguda que puede producir es un inconveniente para su utilización. El carboplatino es una alternativa al cisplatino, porque su toxicidad es menor.

El metotrexate es otro fármaco nefrotóxico por precipitación de sus metabolitos en el túbulo renal. Su toxicidad se evita con la hidratación y la alcalinización de la orina con bicarbonato sódico, debiendo monitorizar los niveles del medicamento después de su administración si se utilizan dosis elevadas. La administración concurrente de antiinflamatorios no esteroideos puede favorecer la disfunción renal producida por el metotrexate.

En la tabla 5 se muestran otros citotóxicos que pueden producir alteraciones renales.

Toxicidad vesical

Cistitis hemorrágica

Se define como una irritación sintomática de la vejiga, manifestada como molestia suprapúbica, disuria y urgencia. En los casos severos aparece incontinencia y hematuria. Es producida por un daño en la mucosa vesical. A veces en los pacientes oncológicos puede aparecer esta entidad en el contexto de irradiación pélvica, administración de penicilina y derivados, trata-

TABLA 4

CITOSTATICOS	MIOCARDIOPATIA	ISQUEMIA CORONARIA	PERICARDITIS	ALTERAC. EKG
Antraciclinas	+	+		+
Amsacrina	+		+	+
Alcaloides de la vinca			+	+
Ácido retinoico	+	+		
Bleomicina			+	
Busulfán	+			
Ciclofosfamida	+	+		
Cisplatino			+	+
Dactinomicina		+		
Etopósido				+
Fluorouracilo			+	+
Ifosfamida				+
Interleukina	+	+		+
Interferón	+	+	+	+
Mostaza nitrogenada				+
Mitomicina	+			
Taxanos				+

TABLA 5
Nefrotóxicos

Alto potencial de nefrototoxicidad Interleukina 2 Cisplatino Metotrexate (altas dosis) Mitomicina Streptozotocina Ifosfamida
Azotemia sin nefrototoxicidad L-Asparaginasa Dacarbacina
Nefrototoxicidad irreversible ocasional Cisplatino Fludarabina Nitrato de Galio Ifosfamida Interferón Lomustina Mitomicina Pentostatin Streptozotocina
Nefrototoxicidad aislada Carboplatino 6-Mercaptopurina Metotrexate (dosis bajas)

miento con danazol o en el contexto de una infección o asociada a trombopenia postquimioterapia. Por último, la cistitis hemorrágica puede aparecer en el contexto de vasculitis paraneoplásica o por depósito de amiloide.

La ciclofosfamida (CTX), ifosfamida (IFX), trofosfamida y sufosfamida son oxazafosforinas cuya toxicidad es a nivel del tracto urinario. La toxicidad vesical se atribuye a los metabolitos de estos compuestos. En el caso de la CTX y la IFX, la acroleína, metabolito de ambos fármacos, es el que produce los efectos tóxicos. El Mesna (2 mercaptoetano sulfonato) contrarresta los efectos tóxicos sin interferir en la actividad antitumoral, uniéndose a la acroleína e inactivándola. EL mesna debe administrarse de forma profiláctica siempre que se administre ifosfamida y ciclofosfamida si existen factores de riesgo (dosis de CTX elevadas 10-15 mg/Kg., administración conjunta con busulfán, antecedentes de hematuria, patología urológica o radioterapia vesical). Otro compuesto como la N-acetilcisteína administrada por vía oral, intravenosa o intravesical, se une en la vejiga a la acroleína y la inactiva. Tiene un problema que para obtener concentraciones eficaces en el tracto urinario, precisamos administrarla vía intravesical o a altas dosis vía intravenosa. Además este compuesto parece que interfiere con el efecto antitumoral e inmunosupresor de la CTX.

También se produce cistitis hemorrágica en un 5-50% de los tratamientos de quimioterapia intravesical (thiotepa, Mitomicina o BCG) o en tratamientos prolongados con otros citostáticos (bleomicina, busulfán).

Toxicidad pulmonar

Se cifra la incidencia de enfermedad pulmonar por citostáticos hasta en un 20%, pero la clínicamente significativa es poco frecuente y se presenta de forma esporádica a excepción de dos toxicidades dosis dependientes como la de la bleomicina (450-500 mg) o las nitrosoureas (BCNU 1100-1200 mg/m²).

Los cambios histopatológicos que se producen son alteraciones de las células epiteliales y endoteliales, daño endotelial con sangrado, exudación y salida de líquido al intersticio y espacio intraalveolar, destrucción y descamación de los neumocitos tipo I, con proliferación de los tipo II, infiltración por células inflamatorias, proliferación fibroblástica y fibrosis.

Los factores de riesgo son la radioterapia concomitante o previa, el uso de oxígeno a altas concentraciones, el tabaco, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la sarcoidosis o la leucemia (estas dos últimas predisponen a la hemorragia pulmonar)(16). Se ha descrito riesgo aumentado de toxicidad en pacientes con LNH y tratamientos con regímenes conteniendo bleomicina si se utilizan conjuntamente con G-CSF, pero no se han confirmado en estudios posteriores (17).

La anomalía más común asociada a la quimioterapia es una reducción de la capacidad de difusión con un defecto ventilatorio restrictivo, y clínica sobre todo asociada al ejercicio. El tratamiento suele ser con dosis altas de esteroides (1 mg/Kg./d).

Toxicidad neurológica

Varios agentes antitumorales son potencialmente capaces de producir efectos tóxicos neurológicos centrales o periféricos. Tabla 6.

Los alcaloides de la vinca, sobre todo la vincristina cuya neurotoxicidad es dosis

TABLA 6
Neurotóxicos

Alto potencial neurotóxico L-Asparaginasa Carboplatino Cisplatino Cytarabina Paclitaxel Fludarabina Ifosfamida	Interferón Metotrexate Procarbacia Alcaloides de la vinca Docetaxel 5-Fluorouracilo
Neurotoxicidad irreversible ocasional Cisplatino Cytarabina Docetaxel	5-Fluorouracilo Ifosfamida Paclitaxel
Neurotoxicidad ocasional Busulfán Dacarbacina	etopósido Tenipósido

limitante produce afectación a nivel central, periférica y en el sistema autonómico (parasimpático). El cisplatino induce neuropatía sensitiva sobre todo, en dosis acumulativa (300-500 mg/m²) y aparece por depósito del platino en los nervios, puede utilizarse para su tratamiento la amitriptilina. La ifosfamida produce afectación sobre todo a nivel central, no es dosis acumulativa y aparece entre las 46 horas y los 5 días de administrado el medicamento. Se trata con diazepam o con azul de metileno. El 5-FU produce sobre todo disfunción cerebelosa, su incidencia aumenta si se utiliza el 5-FU con el levamisol (adyuvancia en carcinoma colon). El paclitaxel y docetaxel introducidos hace poco tiempo en el arsenal terapéutico producen neuropatía periférica

Toxicidad dermatológica

Alopecia

En condiciones normales, en el cuero cabelludo se encuentran en fase de crecimiento activo (anagen) un 85-90% de los pelos, mientras que sólo un 10-15% del total se encuentra en fase de reposo (telogen). Normalmente se pierden cada día entre 75 y 100 pelos en telogen que serán sustituidos por nuevos pelos. La alopecia se debe a una inhibición de la multiplicación celular de los folículos en fase anagen.

La pérdida de pelo se inicia entre la 1ª y 2ª semanas de la administración del quimioterápico y se hace más evidente a los dos meses. El tratamiento durante tiempo también produce disminución del vello pubico, axilar y facial. Es dosis dependiente y reversible con el cese del tratamiento (1 ó 2 meses). En ocasiones se han descrito casos de alopecia definitiva. Cualquier agente citotóxico es capaz de producir alopecia, pero los que la producen más frecuentemente son antraciclinas, paclitaxel, ciclofosfamida, ifosfamida, etopósido. Se puede disminuir dicho efecto utilizando la hipotermia, sin embargo con este método se observa aumento de la incidencia de metástasis en cuero cabelludo.

Toxicidad gonadal

1. En el varón

Los precursores de las células germinales (stem-cells y espermatogonias) son los más susceptibles a la acción de los agentes citotóxicos. Las células de Leydig no

se ven afectadas en su crecimiento, sí en su función. Los espermatozoides y espermatozoides detienen su maduración y a veces presentan daño en su material genético. Durante los dos primeros meses se observa normalidad o ligera reducción del número de espermatozoides, siendo evidente la oligospermia (<20x10) pasados 2 ó 3 meses. La azoospermia es temporal y prolongada dependiendo del agente utilizado y su dosis. Normalmente los niveles se recuperan pasados 3 meses tras finalizar el tratamiento. Durante el tratamiento citotóxico se observa incrementos de los niveles de FSH y LH, con cifras de testosterona normales o ligeramente disminuidas. Antes de la pubertad, sólo los agentes alquilantes y en particular las nitrosureas, parecen producir toxicidad testicular con repercusión posterior.

2. En la mujer

La quimioterapia induce amenorrea, por disfunción temporal resultado de un daño directo sobre el ovario y alteración consiguiente del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal, con disminución de los estrógenos. Se puede ver favorecido por el stress, la malnutrición y la pérdida de peso. Algunas pacientes pueden mostrar síntomas menopausicos, estos síntomas usualmente están asociados a fallo ovárico permanente. La destrucción de los folículos primordiales y la amenorrea temporal es independiente de la edad, pero la incidencia de amenorrea permanente por fallo ovárico se incrementa con la edad. Las

pacientes durante la terapia deben tomar medidas anticonceptivas. En las mujeres pueden producir fallo gonadal permanente la ciclofosfamida, el clorambucil, el busulfan y la mitomicina C.

Reacciones de hipersensibilidad

Existen fármacos en los que las reacciones de hipersensibilidad se desconocen o son excepcionales. Otros, que desencadenan reacciones de hipersensibilidad cuya frecuencia o severidad no obliga a prevención sistémica y otros (L-Asparaginasa, taxanos) que su administración de forma parenteral desencadena reacciones de hipersensibilidad en todas las ocasiones siendo preciso su prevención siempre. En el caso del taxol es debido a su excipiente, el cremofor.

Referencias bibliográficas

1. H. Cortés Funes. (eds) *Oncología Médica*. Ed 2. Volumen 2. Madrid. 1999. Cap. 20.1.1; 1583.
2. Kimmick GG, Fleming R, Muss HB, Balducci L. Cancer chemotherapy in older adults. A tolerability perspective. *Drugs and Aging*. Vol 10 (1); 1997; 34-49.
3. Pedersen-Bjergaard J, Rowley JD. The balanced and the unbalanced chromosome aberrations of acute myeloid leukemia may develop in different ways and may contribute differently to malignant transformation. *Blood* 1994; 83: 2780.
4. Pedersen-Bjergaard J, Daugaard G, Hansen SW y col. Increased risk of myelodysplasia and leukaemia after etoposide, cisplatin and ble-

omycin for germ-cell tumours. *Lancet* 1991, 338; 356.

5. H. Cortés Funes. (eds) *Oncología Médica*. Ed 2. Volumen 2. Madrid. 1999. Cap. 20.1.1; 1586.

6. Vincent De Vita. (ed). Lippincot-Raven. *Cancer. Principles & Practice of oncology*. 5ª Edición. 1993; 52: 2660.

7. Martín Jiménez M, Díaz-Rubio E, Blázquez Encinar JC y col. Tolerancia, toxicidad y aceptación del tratamiento quimioterápico adyuvante CAF en el cáncer de mama. *Análisis de 100 enfermas consecutivas*. *Neoplasia* 1988, 5; 8-14.

8. Anemia y cáncer. *Pharmaceutical Research institute*; 1995: Cap 2: 16.

9. M González Barón, (ed). *Interamericana. Oncología clínica. Fundamentos y patología general*. Volumen 2. 1998; 38, 467-485.

10. Vincent De Vita. (ed). Lippincot-Raven. *Cancer. Principles & Practice of oncology*. 5ª Edición. 1993; 46: 2405.

11. Vincent De Vita. (ed). Lippincot-Raven. *Cancer. Principles & Practice of oncology*. 5ª Edición. 1993; 53.1.2: 2714.

12. H. Cortés Funes, (ed). *Oncología Médica*. Ed 2. Volumen 2. Aula Médica. Madrid. 1999. Cap. 20.1.2; 1588.

13. Díaz-Rubio E, Martín M, (eds). *Antiemetic therapy; Current status and future prospects*. Creaciones Elba SA, Madrid, 1992; 57-68.

14. Vincent De Vita. (ed). Lippincot-Raven. *Cancer. Principles & Practice of oncology*. 5ª Edición. 1993; 53.1.1: 2705.

15. Sloas M, Flynn P, Kaste S, et al. Thpilitis in children with cancer: a 30 year experience. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 484.

16. H. Cortés Funes, (ed). *Oncología Médica*. Ed 2. Volumen 2. Aula Médica. Madrid. 1999. Cap. 20.1.e; 1616.

17. Vincent De Vita. (ed). Lippincot-Raven. *Cancer. Principles & Practice of oncology*. 5ª Edición. 1993; 53: 4: 2729.

18. Weiss RB, Donehower RH, Wiernik PH, et al. Hypersensitivity reactions from taxol. *JCO* 1990; 12:73.