

XVIII  
CURSO



**PARA RESIDENTES**

EN CONTROL DE SÍNTOMAS Y TERAPIAS DE SOPORTE

**VALENCIA**

del 29 de febrero  
al 1 de marzo de 2024

**HOTEL MELIÁ VALENCIA**

@\_seom #mirSEOM24

**Toxicidad más frecuente de la quimioterapia:  
prevención y tratamiento**

Dra. Miriam Lobo de Mena. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia



## Disclosure Information

- ❑ Speaking: Servier, Leo Pharma
- ❑ Travel, accommodations and expenses: Servier, Novartis, Ipsen, Astra Zeneca, Pharma Mar, Roche.





## Verdaderos conflictos para preparar una charla



## Loeb's Rules of Therapeutics

1. If what you are doing is doing good, keep doing it.
2. If what you are doing is not doing good, stop doing it.
3. If you do not know what to do, do nothing.
4. Never make the treatment worse than the disease.

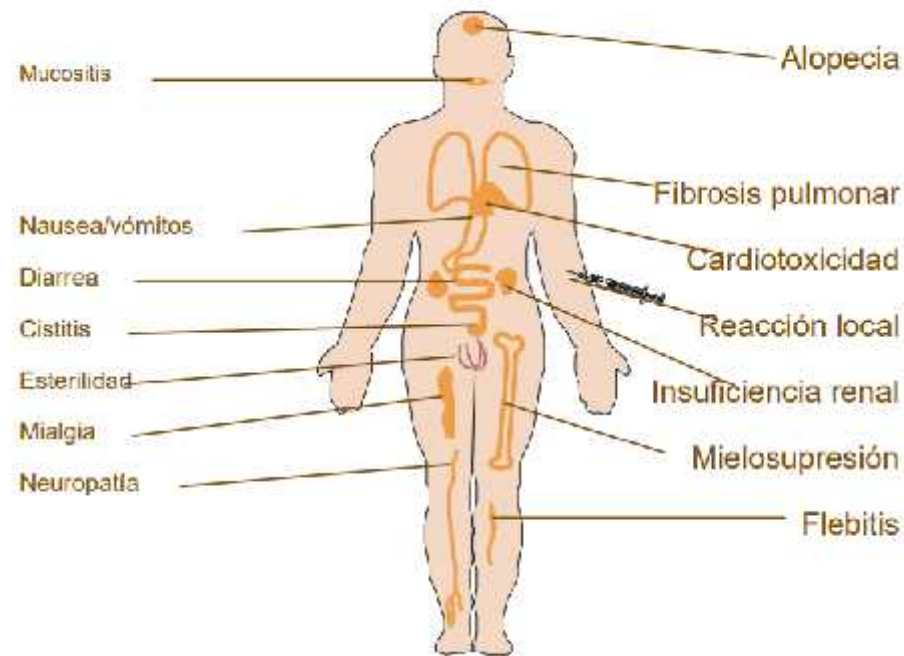


Holland-Frei Cancer Medicine. 6th edition.  
Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al., editors.  
Hamilton (ON): [BC Decker](#); 2003.

Copyright © 2003, BC Decker Inc.



## Efectos secundarios de la quimioterapia

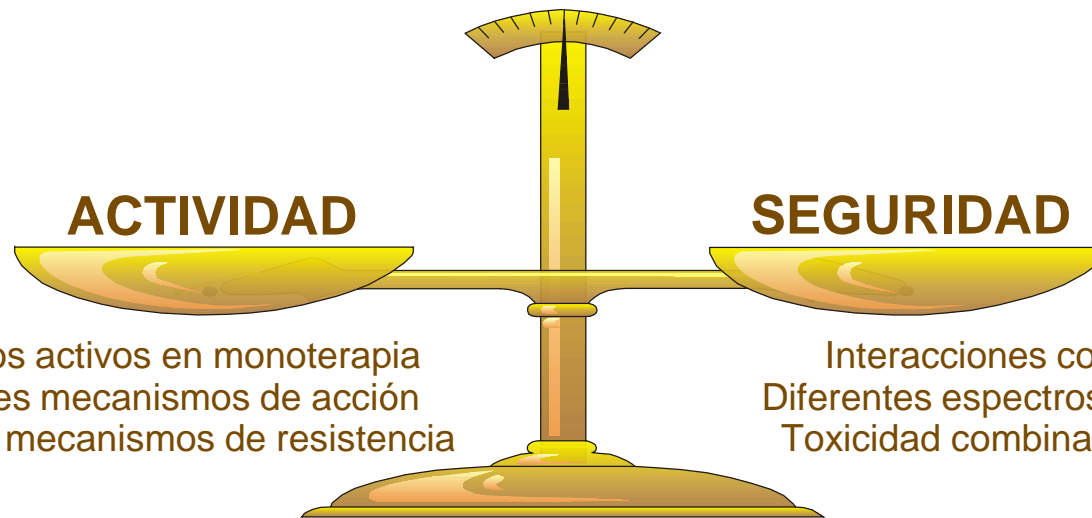


**Largo plazo:**  
Funciones cognitivas  
Segundas neoplasias



## Principios de la poliquimioterapia

### Eficacia



Fármacos activos en monoterapia  
Diferentes mecanismos de acción  
Diferentes mecanismos de resistencia

Interacciones controladas  
Diferentes espectros de toxicidad  
Toxicidad combinada asumible



XVIII  
CURSO



PARA RESIDENTES

EN CONTROL DE SÍNTOMAS Y TERAPIAS DE SOPORTE



## ÍNDICE

1. **Toxicidad hematológica** (neutropenia)
2. **Toxicidad digestiva** (náuseas y vómitos, mucositis, diarrea)
3. **Neurotoxicidad**
4. **Cardiotoxicidad**
5. **Otras toxicidades** (reacciones infusionales, cutánea, renal/vesical, gonadal)



SEOM  
Sociedad Española  
de Oncología Médica

Departamento  
SEOM-SEOM  
Cuidados Continuos

Fundación  
SEOM



## Categorización de la toxicidad

Aunque existen múltiples fuentes para categorizar la toxicidad, la más empleada en ensayos clínicos es la del Departamento de Salud de EEUU



[https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae\\_v5\\_quick\\_reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf)







## Guías clínicas más utilizadas para el manejo de la toxicidad por quimioterapia

- ✓ **SEOM** (España)
- ✓ **ESMO** (Europa)
- ✓ **NCCN y ASCO** (Estados Unidos)
- ✓ **NICE** (Reino Unido)

### Problemas

Nivel de evidencia  
Grados de recomendación  
Heterogeneidad en las guías  
Terrenos sin evidencia científica



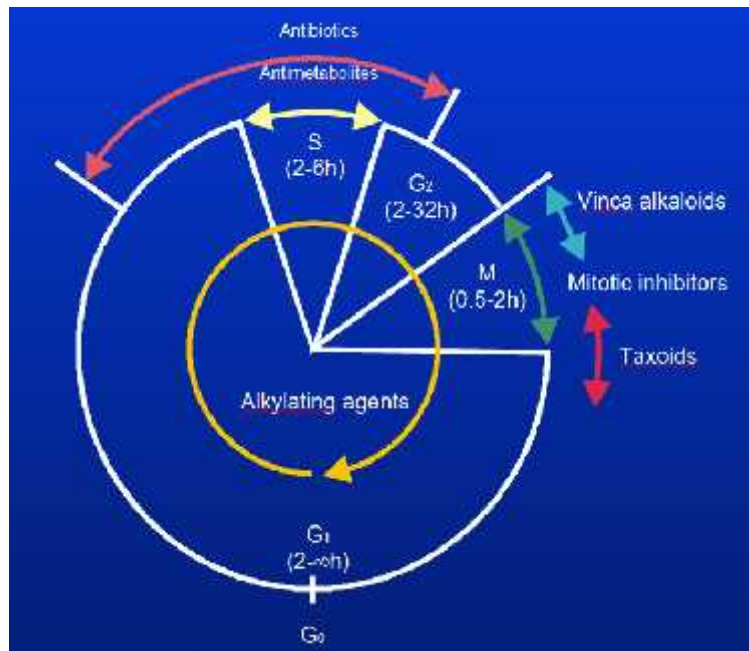


## 1. TOXICIDAD HEMATOLÓGICA

- **Anemia: efecto tardío.** Vida media del hematíe en sangre periférica 120 días.
- **Trombocitopenia: efecto intermedio.** Vida media de la plaqueta en sangre periférica 5-7 días.
- **Neutropenia: efecto precoz.** Vida media del neutrófilo en sangre periférica 4-6 horas.



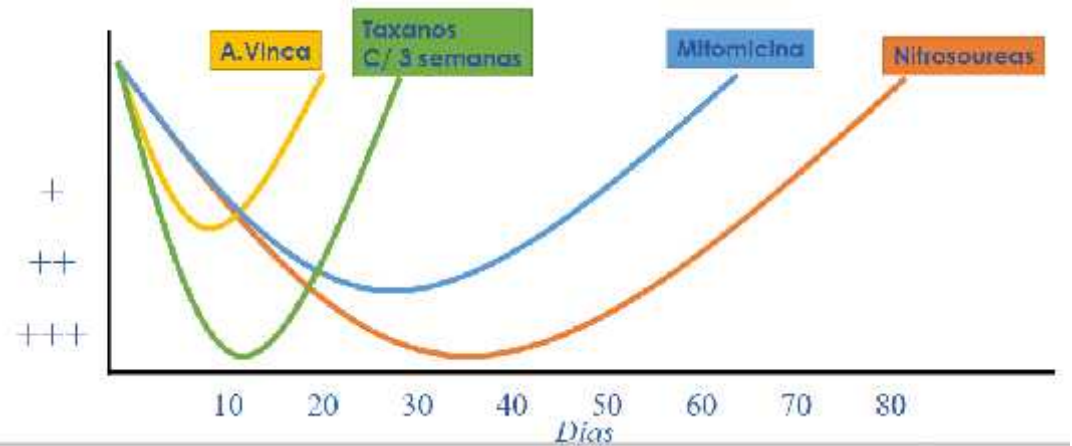
## Efectos de los agentes quimioterápicos sobre la médula ósea



- **Fase-específicos**: citopenias rápidas (típicamente neutropenia) con recuperación rápida (arabinósido de citosina, vinorelbina, metotrexate...)
- **Ciclo-específicos**: patrón intermedio de mielosupresión con inicio precoz pero mayor duración (antraciclinas, actinomicina-D...)
- **No específicos de fase pero activos en G<sub>0</sub>**: nadir y recuperación más tardíos (nitrosoureas, busulfán...)

## Patrones de mielosupresión

NADIR (días)	Fármacos
2-5	Hidroxiurea
4-19	Ara-C, Vinblastina, Vindesina, Vinorelbina
7-10	Adriamicina, M-AMSA, taxol, docetaxel
9-14	Topotecán, VP-16 IV, actinomicina-D, carboplatino, procarbazona, 5-azacitidina
7-28	6-mercaptopurina
22-29	VP-16 VO, DTIC
> 29	Nitrosoureas



**Daño a largo plazo** con reducción de CFUs, hipoplasia, daños cromosómicos, síndromes mielodisplásicos y leucemias secundarias

González Barón. Oncología Clínica 2ª edición. 1998. Editorial Mc Graw-Hill



## Patrones de mielosupresión dependientes del paciente

- **Cambios en la distribución del fármaco** (grasa corporal, ascitis, derrame pleural...)
- **Alteraciones en las proteínas transportadoras**
- **Variaciones en el metabolismo y eliminación del fármaco** (alteración hepática, renal, fenotipos enzimáticos...)
- **Interacciones medicamentosas**



## Neutropenia febril

**Se define como la aparición de fiebre (temperatura > 38°C) o signos clínicos de sepsis, en un paciente con cifra de neutrófilos < 500/mm<sup>3</sup> o < 1000/mm<sup>3</sup> pre-nadir**

**Complicación muy frecuente.** Compromete el tratamiento al retrasar ciclos y reducir dosis.

Aproximadamente **8 casos por cada 1000 pacientes** que reciben quimioterapia. El **20-30%** requieren **hospitalización** con un **10% de mortalidad** en ellos.

### Signos/síntomas de la infección:

- Pueden estar ausentes
- Fiebre: puede ser el único indicador de la infección (Solo fiebre en el 55% de las bacteriémicas)
- Neutropénicos sin fiebre con signos / síntomas de infección ( dolor rectal, abdominal) se deben considerar infección
- Hipotermia ( < 35.6º) puede ser signo de infección
- Fiebre por pirógenos (anfotericina, hemoderivados). No se considera infección ( difícil diagnostico diferencial).

Carmona-Bayonas et al. Clin Transl Oncol 2019



## Clasificación de los esquemas de quimioterapia según el porcentaje de neutropenia febril (NF) que producen

- **Riesgo alto > 20%**
- **Riesgo intermedio 10 -20%**
- **Riesgo bajo < 10%**

### Factores a valorar conjuntamente:

1. edad: >65 años / enfermedad cardiovascular / PS malo
2. Indican mal funcionamiento orgánico:
  - MEG
  - Sistema inmune deficiente: VIH
  - Estado nutricional deficiente
  - Función renal o hepática alterada
3. Episodios previos de NF
4. Tratamiento extenso con RT
5. Infecciones activas o heridas abiertas o focos activos de infección

Apro MS. Eur J Cancer 2011





## Riesgo de complicación de la NF

**Table 2.** MASCC Scoring System to Identify Patients With Cancer and FN at Low Risk of Medical Complications

Characteristic	Score
Burden of FN with no or mild symptoms*	5
No hypotension (ie, systolic blood pressure > 90 mmHg)	5
No chronic obstructive pulmonary disease†	4
Solid tumor or hematologic malignancy with no previous fungal infection‡	4
No dehydration requiring parenteral fluids	3
Burden of FN with moderate symptoms*	3
Outpatient status	3
Age < 60 years	2

Valor máximo 26.  
 Una puntuación de  $\geq 21$  predice un riesgo < 5% de complicaciones severas y una muy baja mortalidad (< 1%) en pacientes con neutropenia febril.

Taplitz RA. J Clin Oncol 2018







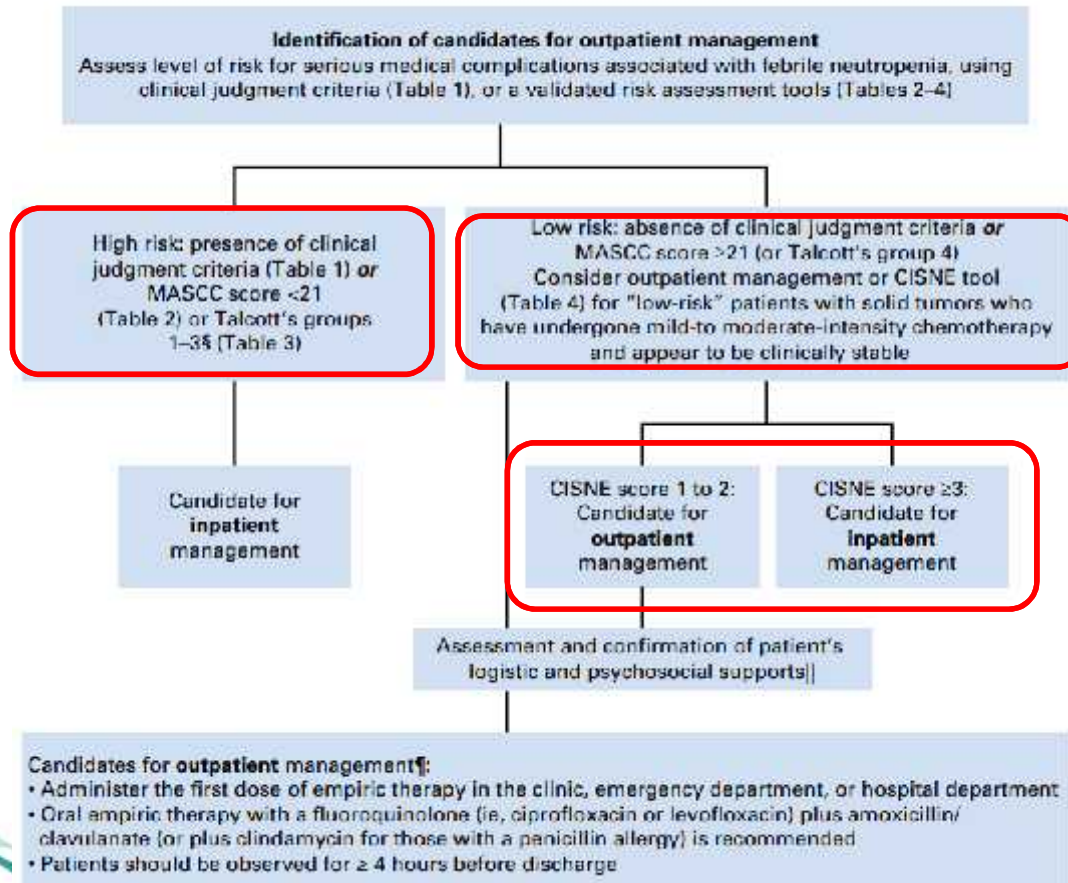
**Table 3** The CISNE score

Characteristics	Weight (points)
ECOG-PS $\geq 2$	2
Stress-induced hyperglycemia	2
Chronic obstructive pulmonary disease	1
Chronic cardiovascular disease	1
Mucositis NCI grade $\geq 2$	1
Monocytes $< 200$ per $\mu\text{L}$	1
CISNE prognostic categories	Score <sup>a</sup>
Low risk	0
Intermediate risk	1–2
High risk	3–8

<sup>a</sup>A CISNE score  $\geq 3$ , equals  $\geq 116$  points on the nomogram, or a risk of  $\geq 13\%$ , on the online calculator

Jiménez-Fonseca et al. Br J Cancer 2016  
Carmona- Bayonas et al. Clin Trans Oncol 2019





Recomendaciones de manejo del paciente ambulatorio con NF

Taplitz RA. J Clin Oncol 2018

## Tratamiento empírico

### ANTIBIÓTICO IV beta-lactámico con actividad anti-pseudomonas

- Piperacilina-tazobactam
- Meropenem
- Imipenem-cilastatina
- Cefepime

### ALTO RIESGO

- Asociar amikacina
- Si foco CVC, cutáneo, neumonía o inestabilidad hemodinámica, asociar vancomicina, linezolid (si foco cutáneo o pulmonar) o daptomicina (pacientes graves con foco cutáneo o CVC)
- Si enterocolitis o infección perirrectal asociar metronidazol iv
- Si P.aeruginosa productora de carbapenemasas: ceftazidima-avibactam o ceftolozane-tazobactam

### ALERGIA A PENICILINA

- Sustituir el betalactámico por aztreonam

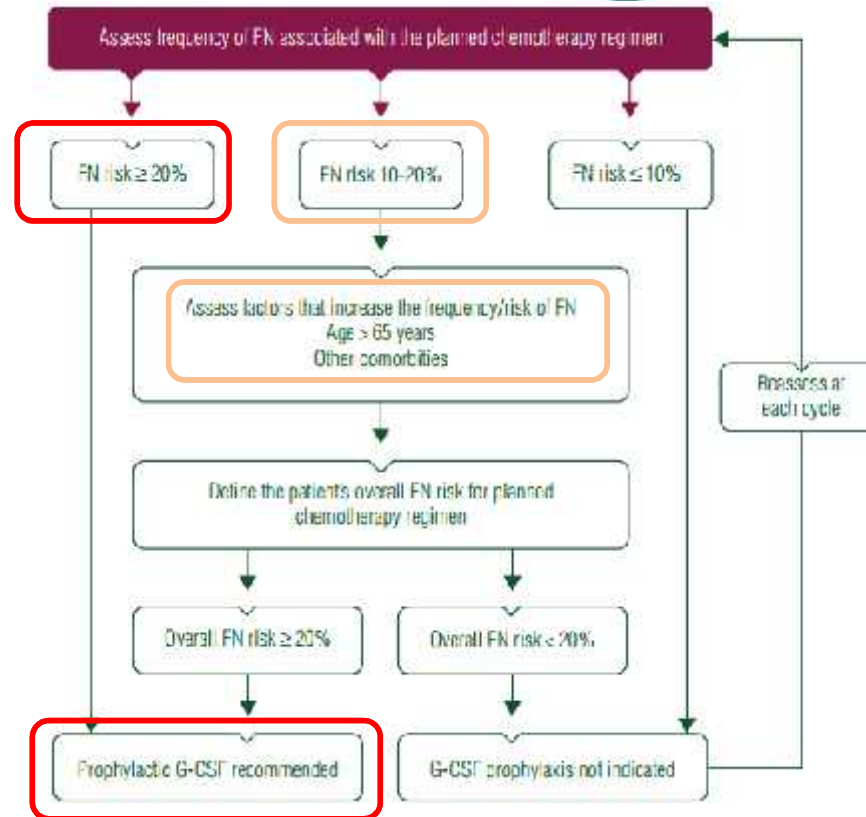
### BAJO RIESGO

- Primera dosis IV
- Amoxicilina-clav. (o clindamicina si alergia) + levofloxacino o ciprofloxacino.

Uso de G-CSF si neutropenia < 100/mm<sup>3</sup> o factores de riesgo

Carmona- Bayonas et al. Clin Trans Oncol 2019

## Indicación de profilaxis primaria con G-CSF



Apro MS. Eur J Cancer 2011



## Indicación de profilaxis primaria

- **La profilaxis primaria con G-CSF** reduce un 50% el riesgo de NF en pacientes con tumores sólidos sin afectar respuesta ni SG
  - Aparte del algoritmo considerar en pacientes con RT extensa previa, HIV o cuando la reducción de dosis o el retraso de ciclo no sea deseable por ser tratamiento con intención curativa.
- **Quimioprofilaxis con fluoroquinolonas** (cipro o levofloxacino) **solo** en pacientes con alto riesgo de infección o tratados con QT intensiva.

Mhaskar R et al. Cochrane Database Syst Rev. 2014  
Carmona- Bayonas et al. Clin Trans Oncol 2019



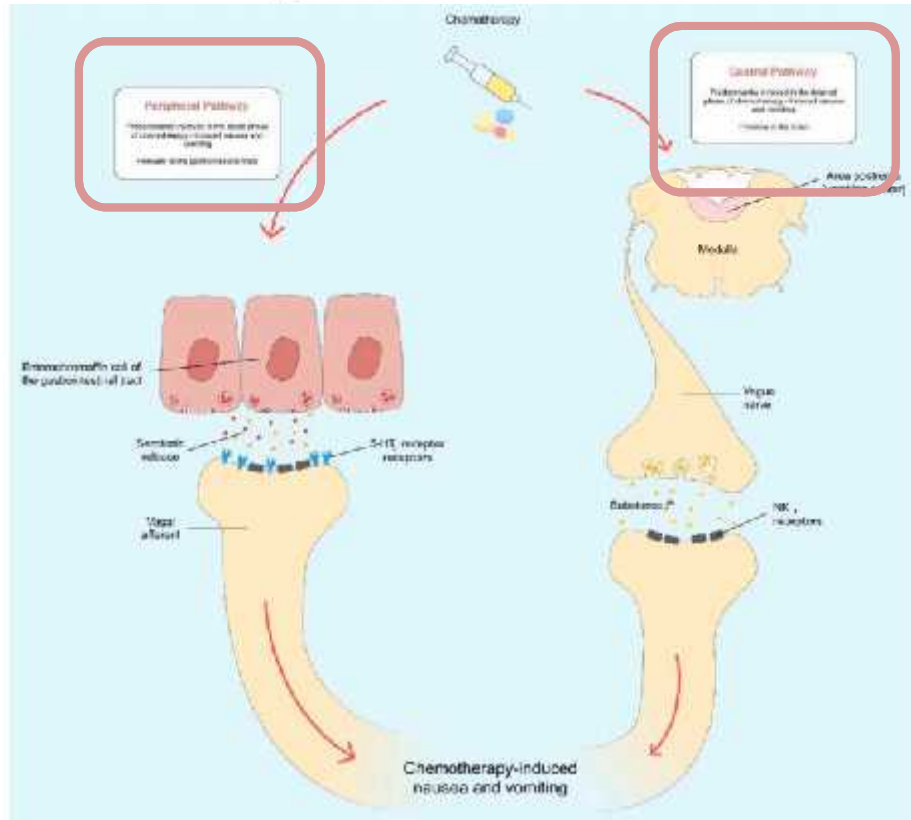


## 2. TOXICIDAD DIGESTIVA

### Náuseas y vómitos

- **Náusea** - sensación desagradable que precede al vómito; fase preexpulsión del reflejo emético con síntomas del sistema nervioso autónomo simpático (palidez, sudoración fría, salivación y taquicardia).
- **Arcada** - movimiento espasmódico y rítmico del diafragma y los músculos abdominales; aparece con la náusea y puede culminar en vómito.
- **Vómito** - salida energética del contenido gástrico a través de la boca; fase de expulsión del reflejo emético que supone la coordinación de complejos reflejos de los sistemas gastrointestinal, respiratorio y musculoesquelético.
- **Reflejo emético** - coordinación compleja de acciones corporales que resulta en arcadas y vómitos; tiene 2 fases: la preexpulsión (náusea) y la expulsión (vómito).





## Náuseas y vómitos

### Fisiopatología

#### VÍA PERIFÉRICA: Asociada a la emesis aguda.

Se origina en el tracto gastrointestinal (estimulación de células enterocromafines por radicales libres de oxígeno de QT que liberan serotonina) ---> vías vagales receptores de 5-HT<sub>3</sub>, NK1, CCK1 y disparan la respuesta emética a través del mediador (5-HT). Estas fibras terminan en el complejo vagal dorsal compuesto por el núcleo del tracto solitario, área postrema (zona gatillo) y núcleo motor dorsal.

#### VÍA CENTRAL: Asociada a la emesis retardada

El CV recibe señales de la zona gatillo (área postrema localizada en el suelo del IV ventrículo) en respuesta a toxinas endógenas y otros estímulos químicos como la quimioterapia.

La QT también produce la liberación de la sustancia P tanto en SNC como SNP lo que resulta en vómitos mediados por el receptor NK1



Zhong, et al. Int. J. Mol. Sci. 2021  
Gupta et al. Cancer Treat Res Commun 2021



Efecto debilitante experimentado **por un 40% de pacientes** que reciben quimioterapia a pesar del tratamiento

## Náuseas y vómitos

### PATRÓN TEMPORAL

<b>Emesis aguda:</b>	En las primeras 24 horas. Principalmente mediadas por 5-HT3. Con profilaxis hay N hasta en el 33% y V en el 13%.
<b>Emesis diferida/retardada:</b>	De 24 horas a 5 días tras la QT. Principalmente medida por sustancia P ligada al receptor NK1 en el SNC. Con profilaxis hay N y V en el 20-50%.
<b>Emesis anticipatoria:</b>	Antes de la QT como respuesta condicionada a N/V en ciclos previos. Mecanismo psicológico complejo.
<b>Emesis irruptiva:</b>	En los 5 días tras la QT a pesar del tratamiento profiláctico. Afecta un 44% de pacientes y requiere rescate antiemético.
<b>Emesis refractaria:</b>	Tras fracaso de medidas profilácticas en ciclos previos.







## Náuseas y vómitos

### Niveles de riesgo emetizante de los fármacos quimioterápicos

Mínimo: < 10% de pacientes

Bajo: 10-30% de pacientes

Moderado: 30-90% de pacientes

Alto: > 90% de pacientes

### Esquemas altamente emetógenos

AC, carboplatino AUC 4, cisplatino, ciclofosfamida > 1500 mg/m<sup>2</sup>, carmustina > 250 mg/m<sup>2</sup>, dacarbazina, doxorubicina 60mg/m<sup>2</sup>, epirrubicina > 90mg/m<sup>2</sup>, ifosfamida 2g/m<sup>2</sup>, sacituzumab govitecan, estreptozocina

### Esquemas moderadamente emetógenos

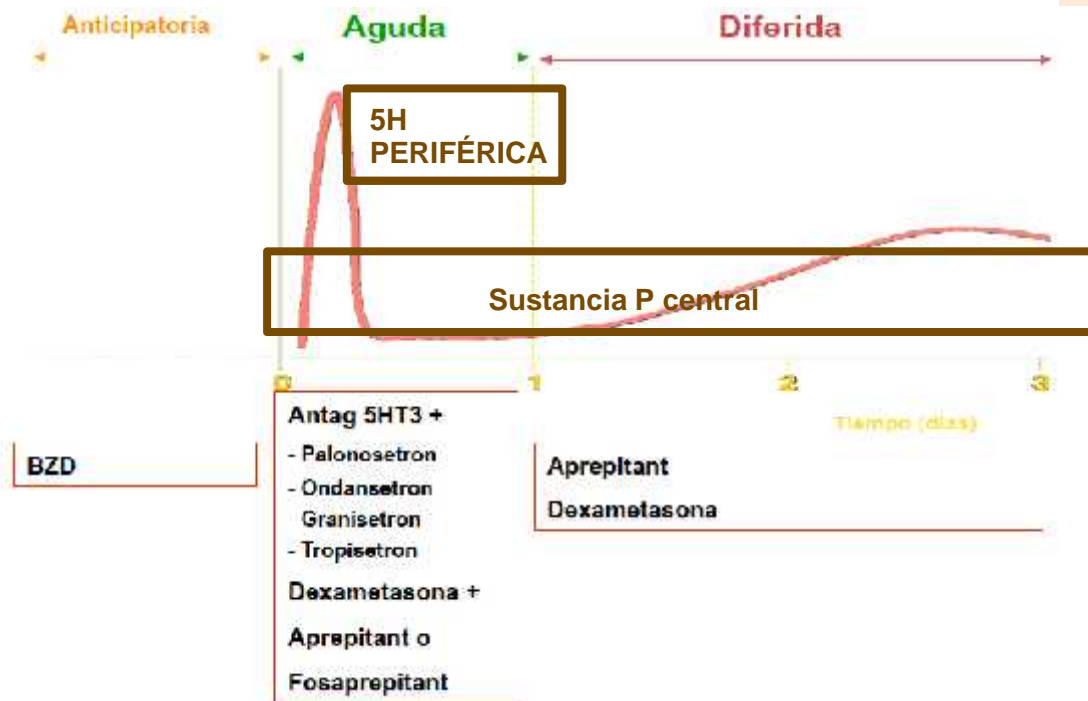
Carbo AUC 4, oxaliplatino, temozolamida, trabectedina, mtx 250 mg/m<sup>2</sup>, irinotecán, irinotecán liposomal



Majem et al. Clin Trans Oncol 2021  
Gupta et al. Cancer Treat Res Commun 2021

## PROFILAXIS DE LA QUIMIOTERAPIA ALTAMENTE EMETÓGENA

### Náuseas y vómitos





## Antagonistas de la serotonina

## Náuseas y vómitos

### 1ª generación: ondansetrón, granisetrón, tropisetron, dolasetron

- Actividad similar
- Fase aguda
- No útiles en fase tardía salvo algo el **palonosetrón (2ª generación)**
- Controlan menos las náuseas que los vómitos

Inhiben la activación de receptores de serotonina en el intestino y en área postrema  
Efecto similar oral e IV. Sinergia con corticoides

Efectos secundarios: cefalea, estreñimiento o diarrea. Alteraciones en ECG con riesgo de arritmias (salvo palonosetrón). Aumento de transaminasas

Gupta et al. Cancer Treat Res Commun 2021





## Antagonistas del receptor NK1

## Náuseas y vómitos

**1ª generación: aprepitant, fosaprepitant. Actúan a nivel central y periférico bloqueando la unión de la sustancia P al receptor NK1.**

**2ª generación: netupitant**

Administrados en combinación con antagonistas 5HT y dexametasona

Efectos secundarios: astenia, cefalea, anorexia, diarrea, hipo, aumento de transaminasas

Aprepitant inhibe CYP3A4 y tras 3 días de tratamiento induce CYP2D9 Y CYP3A4. Potencialmente puede afectar la actividad de CPM, TXT, VP-16, IFO, TXL, TMX, vincas, erlotinib, gefinitib, imatinib, dexametasona, anticoagulantes...

Gupta et al. Cancer Treat Res Commun 2021





## Corticoides

## Náuseas y vómitos

El más estudiado es la **dexametasona**. Igual efectividad oral que IV. **Mecanismo de acción desconocido**, posiblemente actúa a nivel del núcleo del tracto solitario e interacciona con receptores D2 y NK1.

Es sinérgico con los setrones en la fase aguda.

Antes del aprepitant, los corticoides eran los medicamentos más activos en la fase tardía.

Efectos secundarios: insomnio, euforia, problemas digestivos, rash, hiperglucemia...



Gupta et al. Cancer Treat Res Commun 2021



## Otros fármacos

## Náuseas y vómitos

**Antidopaminérgicos (uso relegado a emesis refractaria o cuando hay contraindicación para otros agentes o corticoides):**

- **Fenotiazidas:** procloperacina, tietilperacina, clorpromazina
- **Butirofenonas:** haloperidol
- **Ortopramidas:** metoclopramida

- **Olanzapina:** fármaco antipsicótico atípico que bloquea receptores D2 y 5-HT2. **Régimen antiemético añadido a corticoides, setrones y antiNK1 (4 fármacos)**
- **Benzodiacepinas:** utilizadas en vómitos anticipatorios, irruptivos y refractarios
- **Cannabinoides:** tratamiento coadyuvante de los vómitos irruptivos. Posiblemente los vómitos retardados están mediados por receptores cannabinoides tipo 1.

Gupta et al. Cancer Treat Res Commun 2021





## Protocolos de tratamiento

## Náuseas y vómitos

- Cada organización tiene sus guías clínicas que no siempre coinciden (SEOM, ESMO, ASCO...) y cada Centro utiliza sus protocolos.
- Como norma general se pueden dar las siguientes recomendaciones:

### QT ALTAMENTE EMETÓGENA

- Antagonista de serotonina (preferible palonosetron)
- Inhibidor del receptor NK-1
- Dexametasona

*\*Valorar añadir olanzapina si coexistencia de náuseas*

### QT MODERADAMENTE EMETÓGENA

- Antagonista de la serotonina
- Dexametasona
- +/- inhibidor del receptor NK-1

*\*No se recomienda tto de rutina para emesis retardada salvo en algunos casos (oxaliplatino, antraciclinas, ciclofosfamida): valorar dexametasona días 2-3*

### QT POCO EMETÓGENA

- Dexametasona solo
- Antagonista de la serotonina solo

*\*No se recomienda tto de emesis retardada*

Blasco A, Caballero C. SEOM 2019



## 2. TOXICIDAD DIGESTIVA

### Mucositis

- **La mucositis, inflamación e irritación de la mucosa del tubo digestivo**, afecta hasta el 90% de determinadas poblaciones de pacientes. En pacientes con tumores sólidos 20-40%
- Conlleva **deterioro severo de la calidad de vida** incluso en casos no complicados. En los casos severos hay dolor intenso, infección, sangrado, deshidratación, interrupciones de tratamiento y reducción de dosis.
- Puede producirse a lo largo de **TODO el tracto gastrointestinal** y los síntomas dependen de la zona afectada.
- Multiplica por dos **el riesgo de infecciones** y por cuatro el **riesgo de muerte** con respecto a pacientes sin mucositis.
- La mucositis producida por la quimioterapia y radioterapia es clínicamente distinta de la estomatitis que producen los fármacos antitumorales.

Brown TJ. JCO Oncol Pract 2020





**Fisiopatología**

**Mucositis**

<b>MODELO DE LOS CINCO ESTADIOS DE LA MUCOSITIS ORAL</b>	
<b>INICIACIÓN</b>	La QT produce daño celular en células basales y submucosa a través de la formación de intermediarios reactivos de O <sub>2</sub> . El aspecto de la mucosa es aún NORMAL.
<b>DAÑO PRIMARIO</b>	Se activa p53 y NF-kB.
<b>AMPLIFICACIÓN DE SEÑAL</b>	NF-kB activa citoquinas inflamatorias (TNFalfa, IL-beta1 e IL6). Se produce daño celular y muerte celular. La mucositis es SUBCLÍNICA
<b>ULCERACIÓN</b>	Lesiones aparentes en la mucosa. Riesgo de colonización bacteriana y sepsis.
<b>CICATRIZACIÓN</b>	Al cesar el agente causante del daño

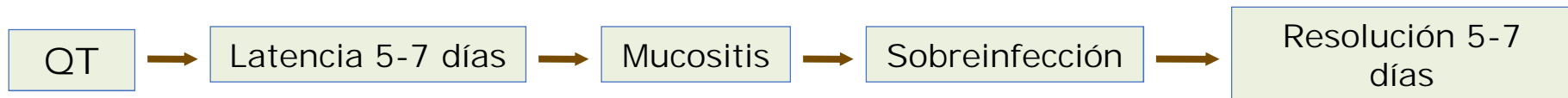


Brown TJ. JCO Oncol Pract 2020



## Fisiopatología

## Mucositis



### **CITOSTATICOS más FRECUENTES**

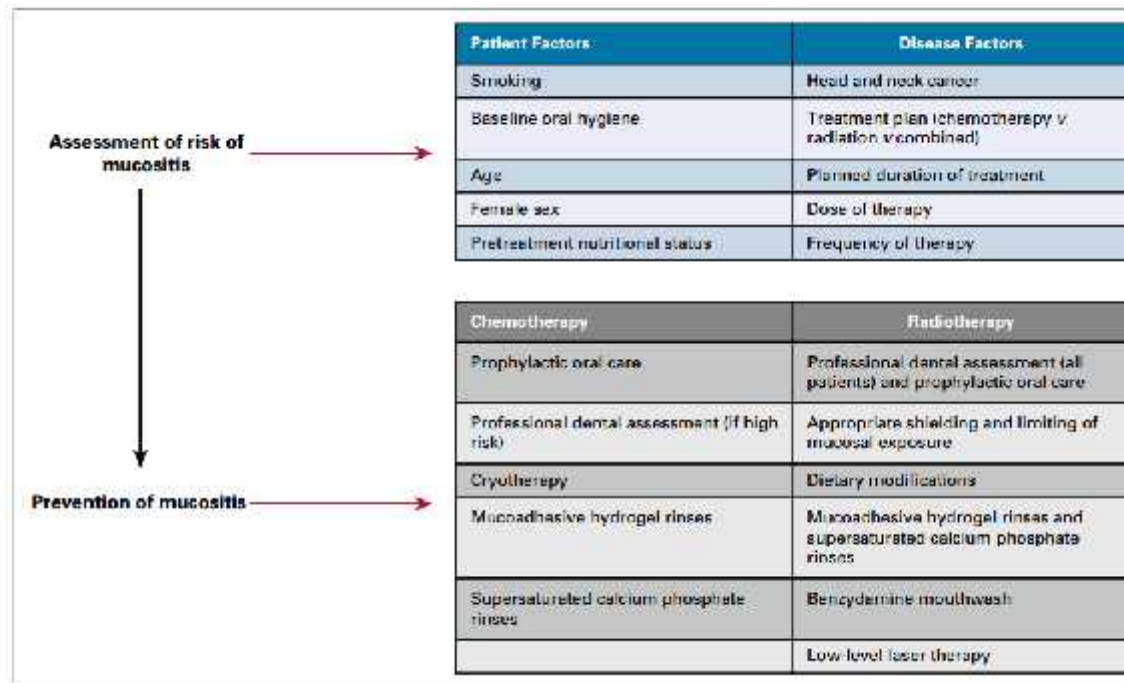
Pirimidinas (5Fu, Capecitabina)  
Antraciclinas  
Docetaxel  
Etopósido  
Metotrexate  
Bleomicina  
Actinomicina-D  
Vinblastina  
Vinorelbina...

Los esquemas **con 5-FU, MTX, VP-16** tienen más riesgo de mucositis pero también los esquemas de dosis densas con otros agentes.





## Evaluación del riesgo y prevención



## Mucositis

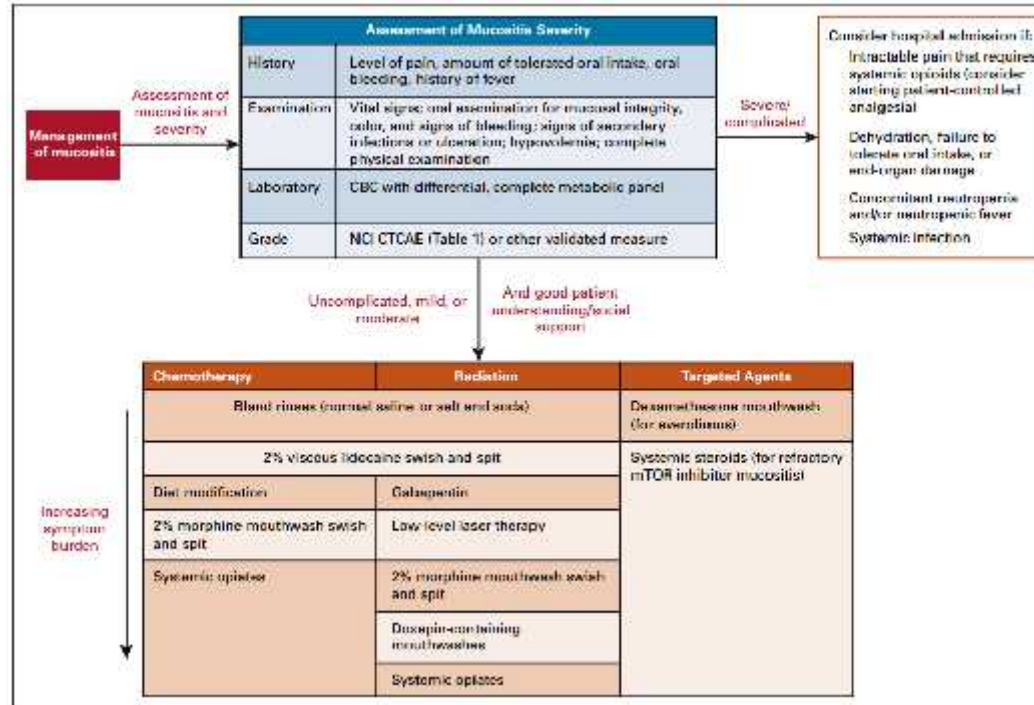
- **Neutrófilos** previos al tratamiento
- **Factores genéticos** (polimorfismos de DPD)





**Tratamiento**

**Mucositis**



## 2. TOXICIDAD DIGESTIVA

### Generalidades

### Diarrea

- ❖ Emisión de **tres o más deposiciones** no formadas en 24 horas.
- ❖ Puede ser una toxicidad muy grave.
- ❖ **Causas potenciales en Oncología:**
  - Ciertos agentes quimioterápicos con incidencia de más de 20% de toxicidad grado 4.
  - Inhibidores de las vías de señalización celular.
  - Inmunoterapia
  - Radioterapia
  - Cirugía





## Diarrea

FÁRMACOS FRECUENTEMENTE ASOCIADOS CON DIARREA	
<b>5-FU</b>	Más frecuente en bolo y si se asocia con leucovorín. <b>Puede ser muy grave sobre todo si hay polimorfismos de DPD.</b>
<b>CPT-11</b>	Aguda: efecto colinérgico y asociada a síndrome colinérgico. Responde a atropina y se puede prevenir. Retardada: generalmente día 6 a 14 tras quimioterapia. <b>Puede ser grave y especialmente con polimorfismos de UGT (uridínglucuronosiltransferasa).</b>
<b>Capecitabina</b>	Riesgo de diarrea de 30-40% y de casos severos 10-20%.
<b>Cabazitaxel y otros taxanos</b>	Hasta 10% de pacientes pueden requerir hospitalización. Con docetaxel / paclitaxel / nab-paclitaxel grados diferentes que pueden llegar a 40% según dosis y esquemas. Peligro de enterocolitis necrotizante.
<b>Antraciclinas</b>	No frecuente la diarrea salvo con la formulación pegilada.
<b>Sales de platino</b>	Incidencia baja salvo con administración peritoneal o en hipertermia.

Frecuencia y severidad de diarrea con esquemas habituales de quimioterapia	
Esquema	% de incidencia de diarrea grado 3 y 4
<b>Cape IRI</b>	47
<b>FOLFOXIRI</b>	20
<b>mIFL</b>	19
<b>5FU en bolo con folínico</b>	16
<b>CPT-11 con 5-FU y folínico</b>	15
<b>TXT Capecitabina</b>	14
<b>FOLFIRI</b>	14
<b>FLOX</b>	10



Bossi P. Annals Oncol 2018



**Manifestaciones clínicas específicas:  
ENTEROCOLITIS NEUTROPÉNICA**

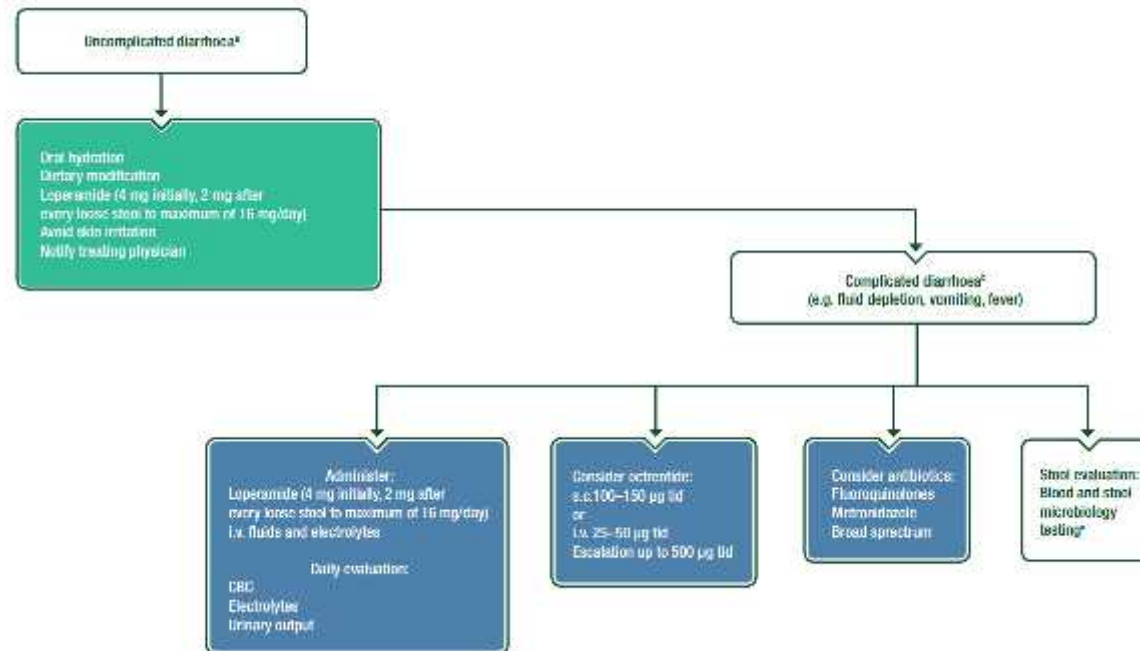
**Diarrea**

- Terapias mieloablativas.
- Terapias no mieloablativas con taxanos.
- Neutrófilos  $<500/\mu\text{L}$ .
- Fiebre / dolor abdominal / vómitos / diarrea /sepsis.
- A veces sin dolor si hay un tratamiento previo con corticoides
- TC: método diagnóstico de elección





**Algoritmo de manejo**



**Diarrea**

**Enterocolitis neutropénica:**

- Tratamiento médico inicial: antibiótico, G-CSF, sueroterapia, dieta absoluta, sonda nasogástrica descompresiva, estudios radiográficos seriados.
- Valorar cirugía en casos graves y refractarios



Bossi P. Annals Oncol 2018



### 3. NEUROTOXICIDAD

- Ocurre hasta en el **60% de pacientes** en tratamiento quimioterápico.
- La **neuropatía periférica** aparece en el **20-30%**
- Depende de:
  - Capacidad del fármaco de alcanzar el sistema nervioso
  - Efecto en el sistema nervioso
  - Disfunción neurológica previa
- Una vez establecida no hay un tratamiento eficaz.





Síndrome	Agente	Factores riesgo
Encefalopatía aguda	5-fluorouracilo Ciclofosfamida Carmustina Interferón-alfa Interleukina-2 Procarbocina Citarabina i.v. Metotrexato Fludarabina	Hipoalbuminemia Creatinina elevada Tratamiento previo con cisplatino
Encefalopatía crónica	Citarabina i.t. e i.v. Metotrexato i.t. e i.v. Thiotopa i.t. Ifosfomida i.v. Carmustina i.a. Cisplatino i.a.	Radioterapia halo craneal reciente o concomitante
Toxicidad cerebelosa	Citarabina 5-fluorouracilo	Edad > de 50 años Dosis acumulada alta Infusión < 1 hora Alteración de la función renal/hepática Neuropatía previa Radioterapia halo craneal reciente o concomitante
Parálisis nervios craneales	Vincristina Paclitaxel	Desconocidos
Mielopatía	Citarabina i.t. Metotrexato i.t.	
Neuropatía periférica	Fibra larga: cisplatino Fibra corta: vincristina, paclitaxel, etc.	Historia de neuropatía (p.e. diabetes o neuropatía congénita)

## Neurotoxicidad: cinco grupos clínicos

1. Encefalopatía aguda/crónica
2. Toxicidad cerebelosa
3. Parálisis de pares craneales
4. Mielopatía
5. Neuropatía periférica

Valderrama et al. Guía SEOM  
Uso de los Fármacos Antiepilépticos en Oncología, 2006



## Neuropatía periférica

- **Fibra larga:** pérdida de **sensibilidad posicional o vibratoria**. Aparece en **semanas o meses** y **mejora lenta y progresivamente** pero es frecuente que persista indefinidamente.
- **Fibra corta:** pérdida de **sensibilidad dolorosa y térmica**. Instauración más **aguda** y **mejoría más rápida**.
- Ambas producen alteración de sensibilidad en **“guante” y “calcetín”**.





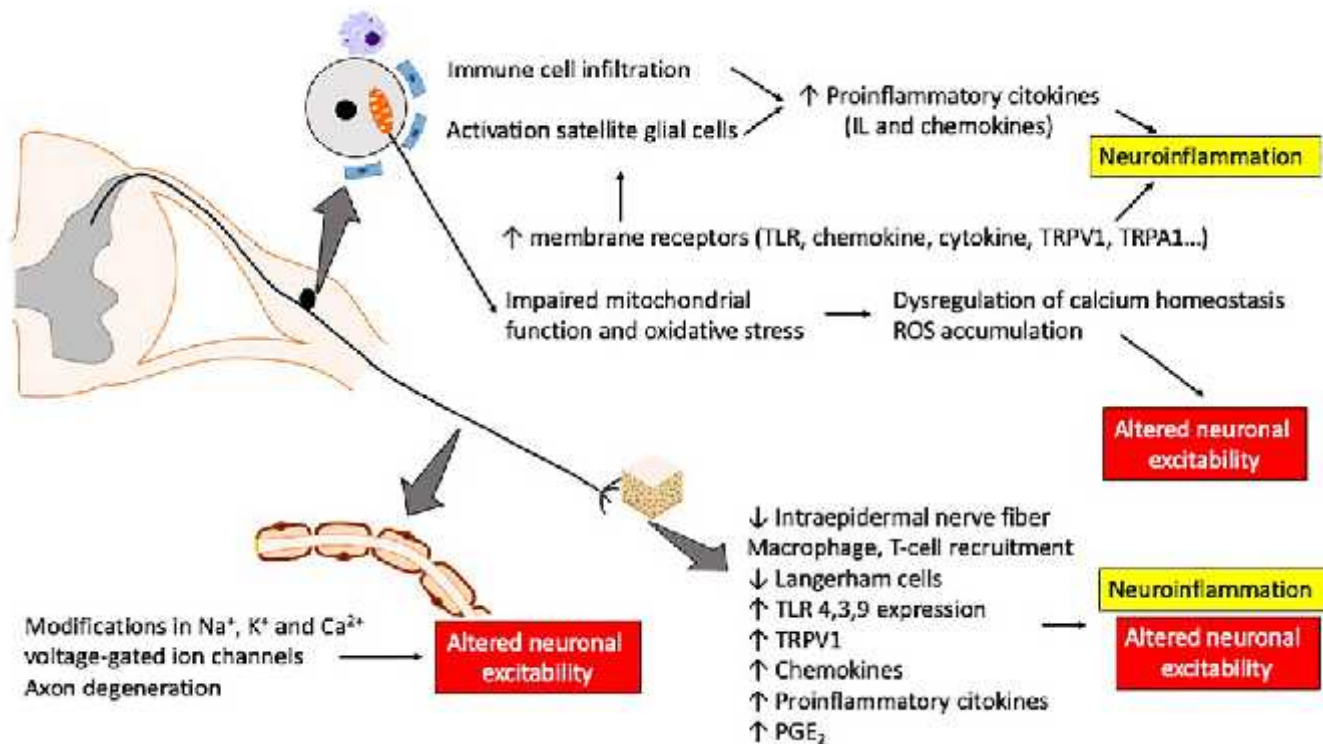
## Agentes quimioterápicos que causan neurotoxicidad

ALTO POTENCIAL DE NEUROTOXICIDAD		
Altretamina	Interferón (altas dosis)	Procarbicina
L-Asparaginasa	Ifosfamida	Talidomida
Carboplatino	Metotrexate	Tretinoína
Cisplatino	Citarabina	Oxaliplatino
Docetaxel	Paclitaxel	Vincristina
Vinblastina	5-fluorouracilo	Pentostatina
NEUROTOXICIDAD OCASIONALMENTE IRREVERSIBLE		
Cisplatino	5-fluorouracilo (con levamisol)	Metotrexate (intratecal)
Citarabina	Ifosfamida	Paclitaxel
Docetaxel		
CASOS AISLADOS DE NEUROTOXICIDAD		
Interleukina-2	Dacarbacina	Irinotecan
Busulfan (altas dosis)	Etopósido (altas dosis)	Melfalán (altas dosis)
Clorambucilo	Interferón (bajas dosis)	Teniposido

Valderrama et al. Guía SEOM  
Uso de los Fármacos Antiepilépticos en Oncología, 2006



## Mecanismos de neurotoxicidad



Was H, et al. Front Pharmacol 2022

### Tratamiento neurotoxicidad periférica

- **Crioterapia** (guantes y calcetines) con taxanos. Guantes compresivos.
- **Ejercicio físico.**
- **Duloxetina** (único agente con evidencia nivel I para el dolor neuropático).
- **Venlafaxina, pregabalina, amitriptilina, tramadol, opioides fuertes** a considerar en dolor neuropático.
- Mentol tópico, acupuntura.... Puede utilizarse.
- Tiosulfato sódico: no recomendado como protector por posible protección del tumor.

Jordan B et al. Ann Oncol 2020  
Loprinzi CL et al. J Clin Oncol 2020

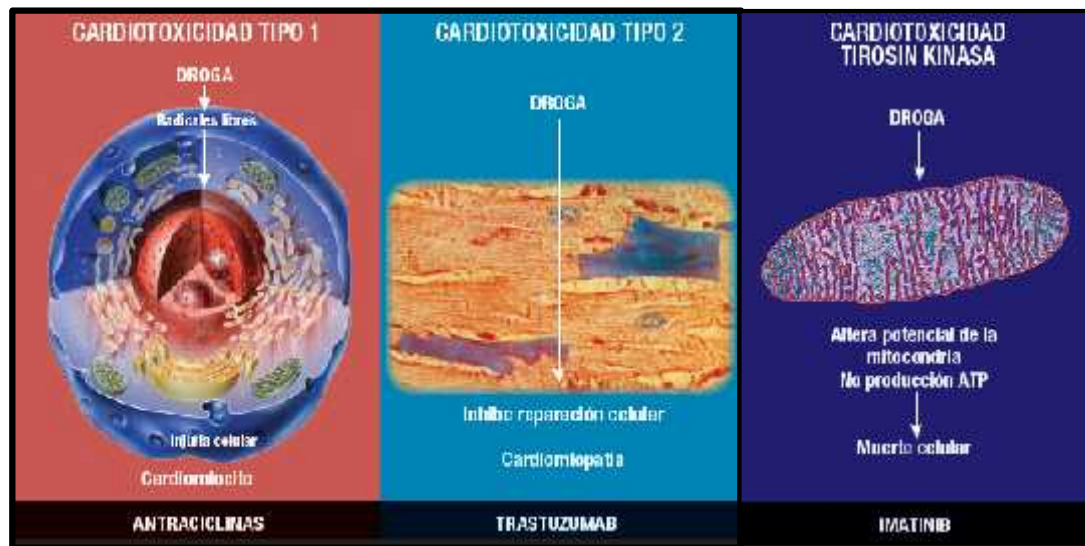
### Tratamiento neurotoxicidad central

- Profilaxis con azul de metileno, tiamina, glucosa 5%, albúmina... no se recomienda.
- **Tratamiento sintomático** (corregir electrolitos, benzodiazepinas...) y suspender la ifosfamida o el fármaco que sea causante.
- **Control estricto de la presión arterial** (especialmente en el síndrome de encefalopatía posterior reversible) y **anticomiciales** si son necesarios.
- No hay tratamiento en el síndrome cerebelar agudo.
- Para la mielopatía considerar **esteroides**. En la producida por MTX considerar altas dosis de folatos.
- Esteroides IT concomitantes para prevenir la meningitis aséptica

## 4. CARDIOTOXICIDAD

La cardiotoxicidad engloba cualquier **efecto adverso cardiovascular** derivado del tratamiento oncológico

Ewer and Lippman. *JCO* 2005



En función del tiempo de aparición se clasifica en:

- **Aguda:** incluso después de la primera dosis.
- **Subaguda:** primer año
- **Crónica:** después del primer año

Mayo Clin Proc. September 2014  
Navarrete Hurtado. Insuficiencia Cardiaca.2011  
Albini A. J Natl Cancer Inst 2010

## Cardiotoxicidad asociada a la quimioterapia convencional

	Arrhythmia	Cardio-myopathy	Arterial vascular disease	Venous thrombo-embolism	Pulmonary hypertension	Systemic hypertension	Pericardial disease	Valvular heart disease
<b>Conventional chemotherapies</b>								
<b>Anthracyclines</b> (doxorubicin, epirubicin)		✓						
<b>Alkylating agents</b> (cyclophosphamide, melphalan)	✓	✓	✓					
<b>Antimetabolites</b> (5-fluorouracil, capecitabine, cytarabine)		✓	✓				✓ Cytarabine	
<b>Microtubule-binding agents</b> (paclitaxel)	✓		✓					
<b>Platinum-based therapy</b> (cisplatin)			✓	✓		✓		
<b>Antibiotic</b> (bleomycin)			✓		✓			
<b>Immunomodulatory drugs</b> (thalidomide)	✓			✓				

Hermann J. Nat Rev Cardiol 2020







### Clasificación fisiopatológica de las cardiomiopatías relacionadas con tratamiento oncológico

Characteristic	Cancer therapy-related cardiomyopathy		
	Type I	Type II	Type III
Definition	Direct impairing effect on the myocardium	Indirect impairing effect on the myocardium	Impairing effect owing to myocarditis
<i>Risk with cancer therapy</i>			
Doxorubicin	Yes	Yes	Yes (toxic or reactive)
Cyclophosphamide	Yes	Yes	Yes (toxic or reactive)
5-Fluorouracil	Yes	Yes	NR
HER2 (ERBB2) inhibitors	Yes	Unclear	NR
VEGF inhibitors	Yes (TKIs)	Yes	Unclear
ICIs	Possible	Possible	Yes (immunomediated)
Radiation therapy	Yes (at high dose)	Yes	Yes (toxic or reactive)

Hermann J. Nat Rev Cardiol 2020



XVIII  
CURSO



PARA RESIDENTES

EN CONTROL DE SÍNTOMAS Y TERAPIAS DE SOPORTE



## APROXIMACIÓN CLÍNICA ANTE LA TOXICIDAD CARDIACA

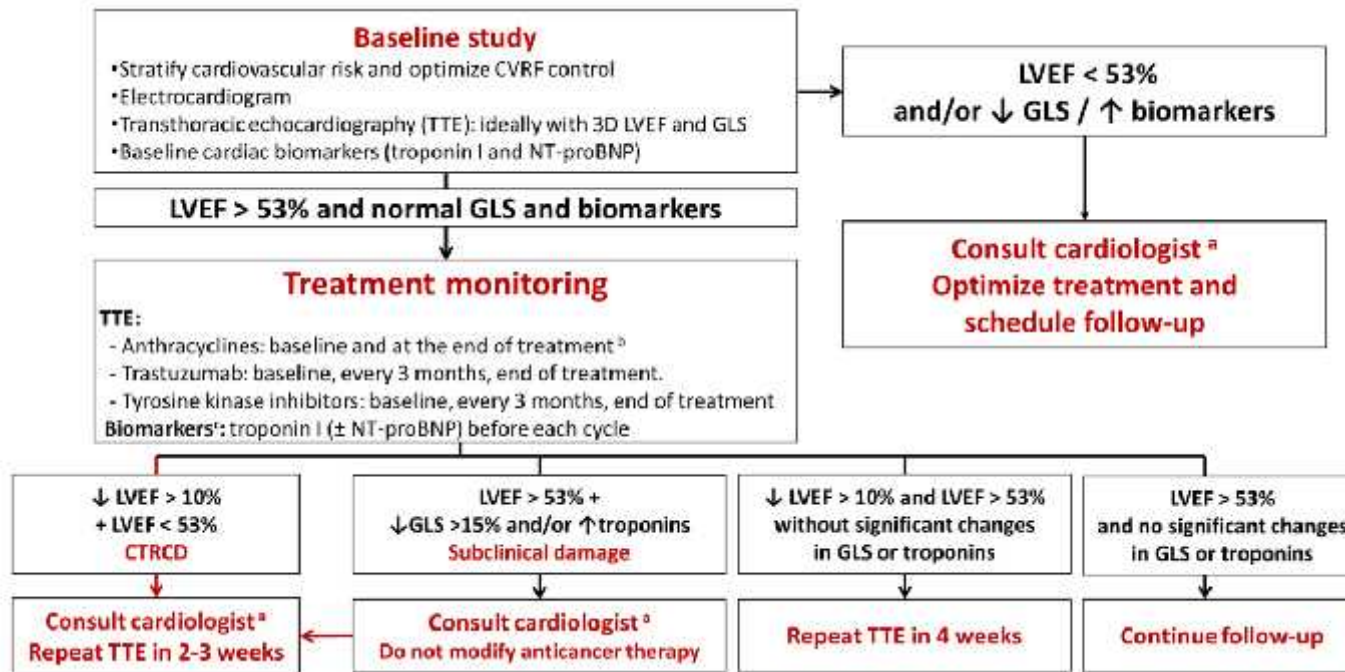


SEOM  
Sociedad Española  
de Oncología Médica

Departamento  
SEOM-SEOM  
Cuidados Continuos

Fundación  
SEOM

ALGORITMO DE MANEJO EN PACIENTES QUE RECIBEN FÁRMACOS CARDIOTÓXICOS





**CLASES DE AGENTES DE TRATAMIENTO CARDIOVASCULAR CON EVIDENCIA CLÍNICA QUE SUGIERE CARDIOPROTECCIÓN DURANTE EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO**

Clase de agente	Ejemplos
<b>IECA</b>	Enalapril
<b>ARA-2</b>	Candesartán
<b>MRA</b>	Espironolactona
<b>Estatinas</b>	Pravastatina, Atorvastatina
<b>Quelantes de hierro / inhib. TOPO II</b>	Desrazoxano
<b>Antiagregantes plaquetarios</b>	Aspirina
<b>Anticoagulantes</b>	Enoxaparina / Rivaroxaban / Apixaban
<b>Betabloqueantes</b>	Carvedilol / Nevivolol
<b>Combinación IECA / Betabloqueante</b>	Enalapril / Carvedilol

Curigliano G, et al. Annals Oncol 2020





## 5. OTRAS TOXICIDADES

### Reacciones infusionales

Agente	Mayor riesgo	Reacciones cruzadas	Profilaxis	Posibilidad de retratamiento
<b>Docetaxel</b> <b>Paclitaxel</b>  <i>Cabazitaxel</i>	1 <sup>a</sup> o 2 <sup>a</sup> dosis	Sí  posible	Dexametasona + anti-H1 + anti-H2	Sí, tras corticoides y anti-H1. Si recurrencia: Desensibilización
<b>Cisplatino</b> <b>Carboplatino</b> <b>Oxaliplatino</b>	Múltiples ciclos (> 5 ciclos)	Sí	No	Desensibilización
<b>Asparaginasa</b>	Múltiples ciclos o reinducción	Sí:	No	Cambiar de Asparaginasa
<b>Etopósido</b> <b>Tenipósido</b>	Primeras dosis o tras múltiples ciclos	Sí	No	Sí, Etopósido oral o etopósido fosfato Pocos datos





## SIGNOS y SÍNTOMAS

## Reacciones infusionales

### Reacciones “estándar”

- Rubor, picor, alteraciones ritmo cardiaco y presión sanguínea, disnea, dolor abdominal, **dolor muscular, fiebre**, escalofríos, náuseas, vómitos, diarrea, rash cutáneo, hipoxia, mareos, síncope...

### Reacciones anafilácticas

- **Urticaria**, angioedema, **tos repetitiva**, falta de aliento, **jadeo, opresión garganta/cambios voz (broncoespasmo)**, debilidad, taquicardia, **hipotensión**, náuseas, vómitos, dolor abdominal, sensación de muerte inminente, vértigo, convulsiones...
- Deben considerarse potencialmente graves:
  - Tendencia a recurrir y empeorar con la re-exposición.





## 5. OTRAS TOXICIDADES

### Toxicidad cutánea

Drug Class	Agents Within Class	Dermatologic Toxicities
Alkylating Agents	Classic alkylating agents: cyclophosphamide, ifosfamide, thiotepa	Hyperpigmentation Type I hypersensitivity reactions Alopecia Radiation recall
	Platinum agents: cisplatin, carboplatin, oxaliplatin	
Antimetabolites	Clevidine, gemcitabine, pemetrexed, fludarabine, 5-fluorouracil, tegafur, capecitabine	Maculopapular or bullous reactions HFS Hyperpigmentation Nail changes Alopecia
Antitumor Antibiotics	Anthracyclines: doxorubicin, daunorubicin	HFS Extravasation injury (vesicant type)
	Bleomycin	Flagellate dermatitis Localized scleroderma Raynaud's phenomenon
Mitotic Inhibitors	Taxanes: paclitaxel, docetaxel	Atypical (taxane-induced) HFS Nail changes Alopecia
	Vinca alkaloids: vincristine, vinblastine, vinorelbine	HFS Maculopapular rash Alopecia
Topoisomerase Inhibitors	Topoisomerase I inhibitors: topotecan, irinotecan	Reversible hair loss HFS (type II inhibitors) Paronychia (type II inhibitors) Perianal irritation (type II inhibitors)
	Topoisomerase II inhibitors: etoposide, teniposide, azsacrine	

- Alopecia
- Hiperpigmentación
- Exantema maculopapular
- Eritrodisestesia palmo-plantar
- Alteraciones ungueales
- Extravasación

Deutsch A.  
 2020 ASCO Educational Book





**Toxicidad cutánea**



**Síndrome mano-pie. Capecitabina**



**Hiperpigmentación. Docetaxel**



**Parches eritematosos. Paclitaxel**



Deutsch A.  
2020 ASCO Educational Book





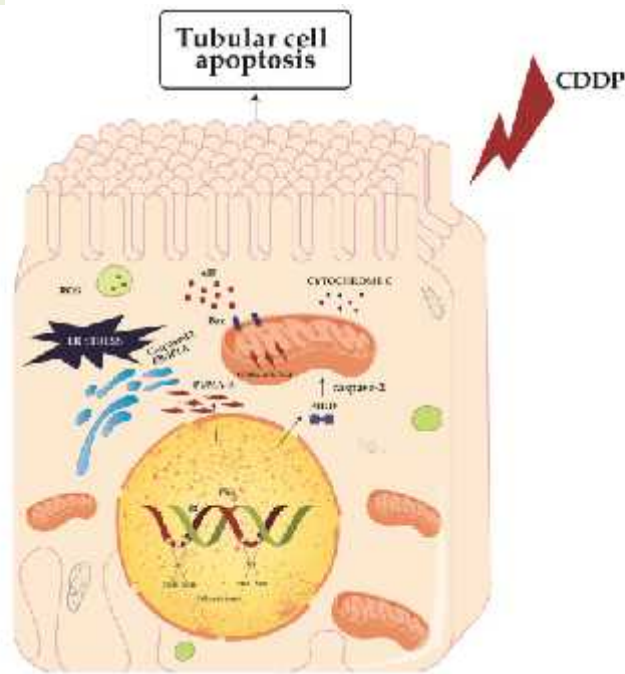
## 5. OTRAS TOXICIDADES

## Toxicidad renal/vesical

Agente quimioterápico	Mecanismo de nefrotoxicidad
<b>ALQUILANTES</b> - Ciclofosfamida - Ifosfamida	Daño en el túbulo distal y proximal por metabolitos e incremento del estrés oxidativo celular
<b>CITOTÓXICOS</b> - Cisplatino - Carboplatino	Acumulación del fármaco en los túbulos proximales ocasionando disfunción tubular
<b>ANTIMETABOLITOS</b> - Metotrexato - Pemetrexed - Gemcitabina	Vasoconstricción de arterias aferentes, reducción del filtrado glomerular, precipitación de cristales en túbulos
<b>ALCALOIDES DE LA VINCA</b> - Vincristina - Vinblastina	Efecto neurótico en el eje hipotálamo-hipofisario resultando en alteración del control osmótico de la ADH
<b>ANTIBIÓTICOS ANTITUMORALES</b> - Doxorubicina - Mitomicina C	Apoptosis de células endoteliales glomerulares y podocitos
<b>INHIBIDORES DEL PROTEASOMA</b> - Bortezomib	Descenso de síntesis de VEGF ocasionado microangiopatía trombótica

Adaptada de Chiruvella et al. Am J Cancer Res 2020

## Cisplatino



## Toxicidad renal/vesical

### Presentaciones clínicas

1. Daño renal agudo: elevación de creatinina
2. Alteraciones hidroelectrolíticas: hipomagnesemia, síndrome Fanconi-like, acidosis tubular distal, hiponatremia
3. Microangiopatía trombótica
4. Anemia

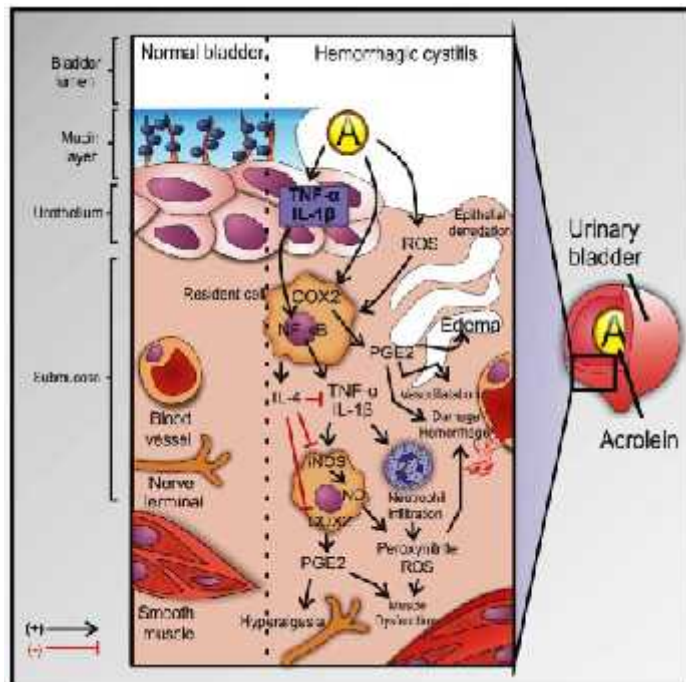
### Prevención de la nefrotoxicidad

1. **Administración de SSF** para forzar diuresis, suplementado con **cloruro potásico** y **sulfato de magnesio** (1000 mL SSF+ 20 mEq de ClK + 2 g sulfato Mg: 2-3 horas previas y 500 mL las 2 horas siguientes-> flujo de orina 100 mL/hora)
2. **Evitar potenciales nefrotóxicos** (AINEs...)
3. **Disminuir dosis de cisplatino**
4. **Uso de análogos del cisplatino** (carboplatino)
5. **Uso de manitol** Controvertido (usar en casos seleccionados, altas dosis de cisplatino 100mg/m<sup>2</sup>)

Volarevic et al. Journal of Biomedical Science 2019



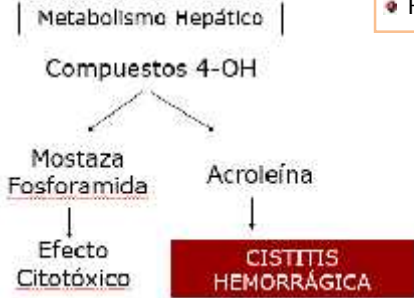
## Ifosfamida/Ciclofosfamida



## Toxicidad renal/vesical

- Factores predisponentes:**
- Velocidad de infusión
  - Dosis
  - Estado de hidratación
  - Volumen de orina
  - Radioterapia pélvica

**Ciclofosfamida AD  
Ifosfamida**



- Prevención:**
- Forzar diuresis salina
  - Mesna

Ribeiro et al. Journal of Experimental and Integrative Medicine 2012



## 5. OTRAS TOXICIDADES

## Toxicidad gonadal

Todos los pacientes con cáncer en edad reproductiva deben ser informados de la potencial **toxicidad gonadal** secundaria al tratamiento y de las opciones para preservar la fertilidad

Risk of infertility	Males	Females
High risk (>80% risk of permanent amenorrhea in women; prolonged azoospermia in men)	Radiation >2.5 Gy to testis Chlorambucil (1.4 g/m <sup>2</sup> ) Cyclophosphamide (19 g/m <sup>2</sup> ) Procarbazine (4 g/m <sup>2</sup> ) Melphalan (140 mg/m <sup>2</sup> ) Cisplatin (500 mg/m <sup>2</sup> ) BCNU (1 g/m <sup>2</sup> ) and CCNU (500 mg/m <sup>2</sup> )	Hematopoietic stem cell transplantation with cyclophosphamide Total-body irradiation or cyclophosphamide/busulfan External beam radiation to a field that includes the ovaries CMF, CEF, CAF, TAC × 6 cycles in women ≥40 years
Intermediate risk (40–60% risk of permanent amenorrhea in women; likelihood of azoospermia in men)	Busulfan (600 mg/kg) Ifosfamide (42 g/m <sup>2</sup> ) BCNU (300 mg/m <sup>2</sup> ) Nitrogen mustard Actinomycin D	BEACOPP CMF, CEF, CAF, TAC × 6 cycles in women age 30–39 AC × 4 cycles in women ≥40 years AC or EC × 4 → Taxanes

Muñoz M et al. Clin Transl Oncol 2016

## Toxicidad gonadal

### MUJERES:

- **Criopreservación de embriones/ovocitos:** métodos establecidos
- Posibilidad de trasposición ovárica si se realiza RT pélvica/ criopreservación de tejido ovárico (cuando no se puede demorar tratamiento)
- **Discutir la evidencia de la supresión ovárica**

### VARONES:

- **Criopreservación de espermatozoides:** método establecido.



## CONSIDERACIONES FINALES

- ❖ El rango terapéutico de la quimioterapia (intervalo entre dosis ineficaz y dosis tóxica) es estrecho y casi siempre se produce alguna toxicidad.
- ❖ Los oncólogos tenemos obligación de conocer a fondo los fármacos que utilizamos y hay que prevenir o actuar de inmediato ante la aparición de toxicidad estableciendo el tratamiento que corresponda (profiláctico, sintomático o terapéutico), sin asumir nunca que es algo inevitable o de importancia secundaria.
- ❖ **La “tolerancia” del oncólogo a la toxicidad debe estar en consonancia con la intención del tratamiento (curativo, coadyuvante con alto beneficio o bajo beneficio esperable y paliativo).**
- ❖ Es imprescindible el seguimiento a largo plazo y la educación de los pacientes para afrontar toxicidades que puedan aparecer años después del tratamiento.



XVIII  
CURSO **SEOM** PARA RESIDENTES  
EN CONTROL DE SÍNTOMAS Y TERAPIAS DE SOPORTE



**SEOM**  
Sociedad Española  
de Oncología Médica

Departamento  
SEOM-SEOM  
Cuidados Continuos

Fundación  
**SEOM**

XVIII  
CURSO



**PARA RESIDENTES**

EN CONTROL DE SÍNTOMAS Y TERAPIAS DE SOPORTE



**Muchas gracias por vuestra atención**



SEOM  
Sociedad Española  
de Oncología Médica

Departamento  
SEOM-SEOM  
Cuidados Continuos

Fundación  
SEOM