

Toxicidad por quimioterapia: revisión del problema y recogida de datos

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

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

RESUMEN

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

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

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

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

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA QUIMIOTERAPIA. FAMILIAS DE FÁRMACOS ANTITUMORALES

AGENTES ALQUILANTES

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

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

ABSTRACT

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

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

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

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

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

Tipos de agentes alquilantes:

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

Toxicidades más comunes del grupo de los alquilantes

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

ANTIMETABOLITOS (5-7)

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

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

Metotrexato

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

Pemetrexed y raltitrexed

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

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

5-fluorouracilo (5-Fu)

El 5-Fu tiene 3 mecanismos de citotoxicidad diferentes:

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

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

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

Capecitabina

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

Gemcitabina

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

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

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

SALES DE PLATINO (9)

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

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

Cisplatino (11)

Es la sal de platino más antigua.

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

Carboplatino (11)

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

Oxaliplatino (12)

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

INHIBIDORES DE LA TOPOISOMERASA (13,14)

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

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

Inhibidores de la topoisomerasa I

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

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

Camptotecinas: irinotecán y topotecán (15,16)

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

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

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

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

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

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

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

Antraciclinas

Doxorubicina, doxorubicina liposomal, epirubicina, daunorubicina e idarubicina.

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

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

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

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

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

Epipodofilotoxinas

Etopósido (VP-16).

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

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

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

ANTIMICROTÚBULOS (20)

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

Alcaloides de la vinca

Vinblastina, vincristina, vinorelbina y vinflunina (21).

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

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

Taxanos

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

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

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

Paclitaxel

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

Nab-paclitaxel

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

Docetaxel

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

Cabazitaxel

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

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

OTROS

Trabectedina

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

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

CAUSAS DE LA TOXICIDAD. EFECTO SOBRE CÉLULAS SANAS

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

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

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

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

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

TOXICIDAD HEMATOLÓGICA

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

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

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

Toxicidad sobre la serie blanca: neutropenia

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

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

Toxicidad sobre la serie roja: anemia (28)

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

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

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

Toxicidad sobre la serie plaquetar: trombocitopenia

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

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

TOXICIDAD DERMATOLÓGICA

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

Toxicidad cutánea

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

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

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

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

Toxicidad sobre faneras (37)

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

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

TOXICIDAD DIGESTIVA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Trastornos del ritmo intestinal

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

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

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

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

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

TOXICIDAD RENAL Y DE LAS VÍAS URINARIAS

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

Toxicidad renal

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

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

Toxicidad vesical (52)

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

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

TOXICIDAD PULMONAR

La toxicidad pulmonar es infrecuente, pero potencialmente grave.

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

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

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

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

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

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

CARDIOTOXICIDAD (27,55)

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

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

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

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

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

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

TOXICIDAD NEUROLÓGICA (56,57)

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

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

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

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

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

TOXICIDAD GONADAL (58)

En el varón

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

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

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

En la mujer

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

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

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

CLASIFICACIÓN DE LA TOXICIDAD. ACTUALIZACIÓN

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

CONCLUSIONES

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

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

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

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

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

CORRESPONDENCIA:

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

BIBLIOGRAFÍA

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

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