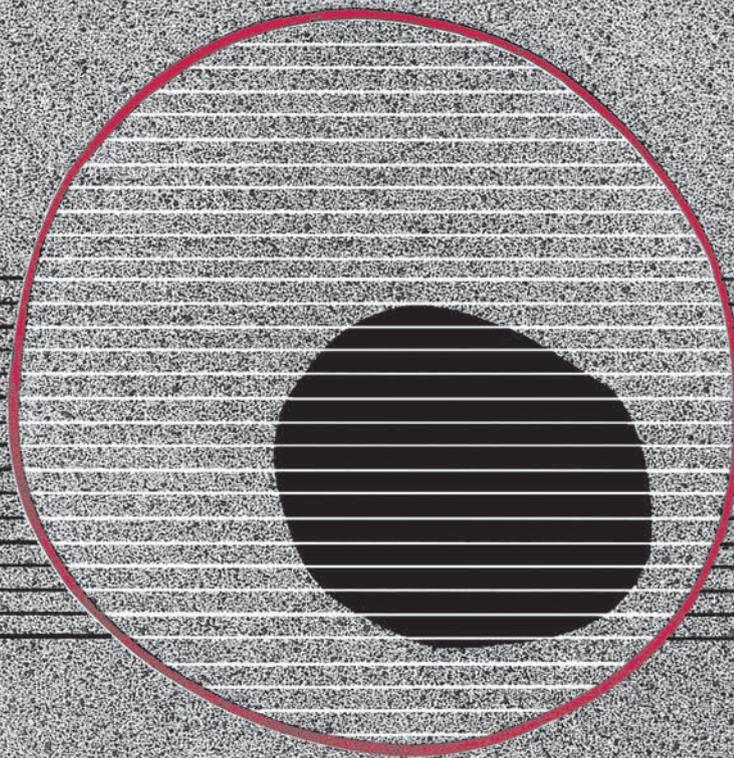


revisiones en

CANCER

EFFECTOS SECUNDARIOS DE LOS TRATAMIENTOS ANTINEOPLÁSICOS II

VOL. 26, NÚM. 4, 2012



revisiones en

CANCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Prof. E. Aranda (Córdoba)	Dr. E. Lizón Giner (Alicante)
Dr. F. Cabanillas (Houston, EE.UU.)	Dr. J. J. López López (Barcelona)
Dr. P. Correa (New Orleans, EE.UU.)	Dr. M. Markman (Nueva York, EE.UU.)
Dr. H. Cortés-Funes (Madrid)	Prof. A. Matilla (Málaga)
Prof. J. Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. J. A. Moreno Nogueira (Sevilla)
Dr. A. Duque Amusco (Sevilla)	Dr. E. Murillo Capitán (Sevilla)
Prof. D. Espinós (Madrid)	Dr. S. Paulovsky (Buenos Aires, Argentina)
Prof. J. Estapé (Barcelona)	Dr. R. Pérez Carrión (Madrid)
Dr. J. M. Fernández Rañada (Madrid)	Dr. G. Pérez Manga (Madrid)
Prof. J. García-Conde Bru (Valencia)	Prof. R. Rosell Costa (Barcelona)
Prof. M. González Barón (Madrid)	Dr. A. Subías (Barcelona)
Dr. C. Herránz Fernández (Valencia)	Prof. T. Taguchi (Osaka, Japón)
Prof. G. N. Hortobagyi (Houston, EE.UU.)	Dr. J. Vicente Fernández (Madrid)
Prof. J. Klastersky (Bruselas, Bélgica)	Dr. P. Viladiú Quemada (Gerona)
Dr. E. Lanzós González (Madrid)	Dr. A. Villar Grimalt (Valencia)
Dr. E. Lasalvia (Montevideo, Uruguay)	Dr. J. Wils (Roermond, Holanda)
Dr. M. de Lena (Bari, Italia)	

© Copyright 2012. ARÁN EDICIONES, S.L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.

Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.

Depósito Legal: M-19548-1987.

ARÁN EDICIONES, S.L.

28006 MADRID - Castelló, 128, 1.º - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87

Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com

Departamento de Editorial: Telf. 91 782 00 35 - e-mail: edita@grupoaran.com

<http://www.grupoaran.com>



revisiones en

CANCER

SUMARIO

VOL. 26

NÚM. 4

Toxicidad genitourinaria de la quimioterapia antineoplásica D. Gutiérrez Abad	153
Toxicidad neurológica de la quimioterapia antineoplásica J. M. Sepúlveda Sánchez	159
Toxicidad dermatológica de los fármacos quimioterápicos M. Ourezábal Moreno, M. R. Burón Fernández	169
Incidencia y manejo de la toxicidad de los nuevos agentes de diana molecular J. Martínez Trufero, I. Torres Ramón, A. Cebollero de Miguel, A. Hernández García, J. Hernando Cubero, M. Álvarez Alejandro	182
Efectos secundarios de los tratamientos antineoplásicos: cáncer inducido por el tratamiento A. Berrocal Jaime, C. Caballero	201

revisiones en

CANCER

SUMMARY

VOL. 26

No. 4

The genitourinary toxicity of cancer chemotherapy D. Gutiérrez Abad	153
Chemotherapy-induced neurotoxicity J. M. Sepúlveda Sánchez	159
Dermatologic toxicity of chemotherapeutic drugs M. Ourezábal Moreno, M. R. Burón Fernández	169
Incidence and management of toxicity of new molecular target agents J. Martínez Trufero, I. Torres Ramón, A. Cebollero de Miguel, A. Hernández García, J. Hernando Cubero, M. Álvarez Alejandro	182
Side effects of cancer therapies: treatment-induced cancer A. Berrocal Jaime, C. Caballero	201

Toxicidad genitourinaria de la quimioterapia antineoplásica

D. GUTIÉRREZ ABAD

Servicio de Oncología Médica. Hospital de Fuenlabrada. Madrid

RESUMEN

Los avances en el tratamiento del cáncer han producido incrementos en la supervivencia, han disminuido la progresión tumoral y han reducido la incidencia global de efectos adversos en algunos casos. Desafortunadamente, la toxicidad renal que producen estos agentes continúa siendo una desafortunada complicación y esto limita la efectividad del tratamiento. Estas drogas pueden causar diferentes daños renales, incluyendo disfunción tubular, daño glomerular con proteinuria, insuficiencia renal aguda y crónica. Algunos factores de riesgo pueden incrementar claramente el riesgo de nefrotoxicidad. La microangiopatía trombótica es menos común, pero es un efecto adverso severo inducido por drogas (gemcitabina, mitomicina), por algunos nuevos anticuerpos monoclonales asociados a la inhibición de VEGF (bevacizumab) y por inhibidores de tirosin kinasa (imatinib). La preservación de la fertilidad es otro factor crítico en el proceso de decisión de tratamiento de pacientes jóvenes con cáncer. Este artículo revisa la toxicidad genitourinaria de los tratamientos antineoplásicos. El éxito de la elección de tratamiento no solo depende de la efectividad sino también de la reducción de la toxicidad.

PALABRAS CLAVE: Quimioterapia. Nefrotoxicidad. Microangiopatía trombótica. Anticuerpos monoclonales. Inhibidores de tirosin kinasa. Fertilidad.

SUMMARY

Advances in cancer therapy have increased survival, decreased tumor progression and reduced severe overall adverse events in some cases. Unfortunately, nephrotoxic effects of these agents remain a significant untoward complication and this limits effective therapy. These drugs can cause different kidney lesions including tubular dysfunction, glomerular injury with proteinuria, acute and chronic kidney injury. Some risk factors can clearly increase the likelihood of nephrotoxicity. Thrombotic microangiopathies are less common but it is a severe adverse event induced by drugs (gemcitabine, mitomycin), some new monoclonal antibodies associated with VEGF inhibition (bevacizumab) and tyrosine kinase inhibitors (imatinib). Fertility preservation is another critical factor in treatment decision-making process for younger cancer patients. This article reviews the genitourinary toxicity of antineoplastic drugs. The success of the treatment choice not only depends on the efficacy but also the reduction of toxicity.

KEY WORDS: Chemotherapy. Nephrotoxicity. Thrombotic microangiopathies. Monoclonal antibodies. Tyrosine kinase inhibitors. Fertility.

INTRODUCCIÓN

Los avances en las técnicas de diagnóstico, tratamientos de soporte y agentes antineoplásicos han mejorado el pronóstico de los pacientes con distintos tipos de tumores sólidos y hematológicos, sin embargo el aumento del número de pruebas diagnósticas que utili-

zan distintos tipos de contrastes, la antibioterapia frecuentemente utilizada para tratar complicaciones de la quimioterapia, el aumento de la esperanza de vida en pacientes con comorbilidades secundarias a diabetes mellitus, hipertensión, y otras enfermedades crónicas y la aparición de nuevos agentes antineoplásicos hacen necesario un mejor conocimiento y control de las toxicidad

dades para evitar complicaciones que limiten ese beneficio terapéutico, bien por reducciones de dosis innecesarias, bien por una mala elección y adecuación de los agentes antineoplásicos a la situación del paciente, bien por no utilizar las medidas preventivas necesarias para evitar o reducir la manifestación de las toxicidades genitourinarias en el paciente con cáncer.

NEFROTOXICIDAD DE LOS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Existen distintos agentes antineoplásicos que pueden producir nefrotoxicidad, y además hay distintos factores de riesgo en relación con la localización del tumor primario y comorbilidades del paciente, que aumentan la probabilidad de daño renal. Los factores de riesgo relacionados con el tumor primario tienen gran importancia, ya que a veces condicionan el uso de determinados agentes de quimioterapia, haciendo imposible la utilización de algunas drogas. La anemia tan frecuente en los procesos neoplásicos, causada por infiltración de la médula ósea o por mecanismos de mala utilización del hierro y mala producción de hematíes, la uropatía obstructiva tan característica de tumores de localización intravesical-intraureteral o tumores de localización pélvica, la afectación hepática metastásica, que produce tercer espacio y depleción de volumen, la infiltración renal por tumor, las glomerulonefritis secundarias y la hipercalcemia, son algunos de los factores de riesgo asociados que aumentan la probabilidad de daño renal al utilizar drogas neurotóxicas (1). Pero hay otros factores que dependen del paciente y también inciden en el riesgo de nefrotoxicidad como son la edad, aumentando el riesgo en pacientes mayores, sexo femenino, vómitos, diarrea, utilización de diuréticos, ascitis, insuficiencia cardíaca, sepsis, hipoalbuminemia, que aumenta la proporción de droga libre circulante, acidosis metabólica, que aumenta la precipitación de cristales tubulares con la utilización de metotrexate, hiperuricemia en el síndrome de lisis tumoral agudo y la insuficiencia renal de base por distintas causas, nefropatía hipertensiva, diabética, glomerulonefritis, etc. (2,3).

Las características intrínsecas de los agentes de quimioterapia también juegan un papel importante en el tipo de toxicidad renal que pueden producir. Tratamientos prolongados a altas dosis como el metotrexate y sus metabolitos insolubles pueden producir daño renal por obstrucción de los túbulos renales o toxicidad directa. Además el riesgo de toxicidad renal aumenta con las combinaciones de fármacos agentes de quimioterapia, antibióticos como aminoglucósidos, antiinflamatorios no esteroideos, radiocontrastes. Los tratamientos antiangiogénicos pueden conducir a una alteración del endotelio fenestrado, alterando el funcionamiento de la membrana basal glomerular, produciendo un daño microvascular que puede conducir a microangiopatía trombótica causando proteinuria, lo que agrava la hipoalbuminemia de estos pacientes que está tan frecuentemente presente (4).

El daño renal se puede producir en distintas localizaciones dependiendo del agente antineoplásico utilizado.

En la tabla I se detalla una lista de fármacos y las localizaciones donde puede producir daño renal.

TUBULOPATÍAS

Algunas drogas, especialmente a dosis altas, pueden causar daño tubular y reducción del filtrado glomerular. Las más frecuentemente utilizadas son cisplatino, azacitidina e ifosfamida. Cetuximab puede producir depleción aislada de magnesio, al igual que imatinib y gefitinib pueden producir depleción de fosfato e hipofosfatemia. Drogas como la vincristina y ciclofosfamida están relacionadas con SIADH que puede producir hiponatremia por retención en exceso de líquidos. Se conoce bien el daño del túbulo proximal que puede producir la ifosfamida y también puede causar diabetes insípida. El riesgo de daño renal aumenta cuando se superan las dosis de 100 g/m² de ifosfamida. El SDR de Fanconi puede aparecer en más del 25% de los pacientes y se caracteriza por hipopotasemia, hipofosfatemia, acidosis renal tubular tipo 2, hipoglucemia y descenso de ácido úrico. A largo plazo conduce a osteomalacia, osteoporosis y arritmias cardíacas en algunos pacientes.

Cetuximab y panitumumab se asocian a hipomagnesemias en aproximadamente un 35% de los pacientes tratados, por lo que se requerirá aporte oral e intravenoso de magnesio para evitar arritmias e hipopotasemia.

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

Algunos agentes antineoplásicos pueden causar daño prerrenal, intersticial parenquimatoso y póstrenal y en muchos casos el daño tubular está relacionado con las dosis del tratamiento utilizado. A veces el daño renal agudo es secundario a microangiopatía trombótica o a precipitación de cristales de metabolitos de la droga empleada.

El cisplatino es una droga nefrotóxica clásica, ampliamente estudiada desde hace años. Debido a que es un pilar fundamental en el tratamiento de muchos tumores es muy importante conocer los mecanismos por los que produce toxicidad renal para poder prevenirla (5). Como se ve en la tabla I, es un fármaco que está implicado en distintas formas de toxicidad renal y el riesgo de que empeore está en relación con las consecutivas exposiciones al fármaco. A más dosis y mayor número de exposiciones, mayor el daño renal y más difícil de revertirlo. Debido a que es un fármaco que se elimina por riñón, puede causar daño tubular proximal. Otros agentes derivados del cisplatino como carboplatino, oxaliplatino y nedaplatino tienen menos riesgo de neurotoxicidad, pero no están exentos de nefrotoxicidad, por lo que son una alternativa en pacientes a los que no se les puede administrar cisplatino, pero precisan un derivado del platino para el tratamiento de su enfermedad de base (6). El daño renal del cisplatino está en relación con la formación de complejos monohidroxilo y reactivos de tiol que son altamente tóxicos para el túbulo proximal. En la prevención de la nefrotoxicidad

TABLA I
AGENTES ANTINEOPLÁSICOS Y LOCALIZACIÓN DEL DAÑO RENAL

	<i>Daño renal</i>	<i>Agente antineoplásico</i>
<i>Tubulopatías</i>	Sdr de Fanconi Depleción de sodio Depleción de magnesio Diabetes insípida SIADH	Cisplatino, ifosfamida, azacitidina, imatinib, gefitinib Cisplatino, azacitidina Cisplatino, cetuximab, panitumumab Cisplatino, ifosfamida Ciclofosfamida, vincristina
<i>Insuficiencia renal aguda</i>	Daño renal prerrenal Necrosis tubular aguda Nefropatía por precipitación de cristales Microangiopatía trombótica	Interleukina 2 Platinos, zolendronato, ifosfamida, imatinib Metotrexate Mitomicina C, gemcitabina
<i>SDR nefrítico y nefrótico</i>	Microangiopatía trombótica Enfermedad de cambios mínimos Glomeruloesclerosis focal segmentaria	Agentes antiangiogénicos, mitomicina C, gemcitabina Interferón, pamidronato Interferón, pamidronato
<i>Insuficiencia renal crónica</i>	Nefritis intersticial crónica Glomeruloesclerosis	Nitrosureas, cisplatino, metotrexate Nitrosureas

por cisplatino son muy importantes una serie de medidas como la expansión de volumen, incluyendo manitol. Amifostina, es un fármaco aprobado en EE.UU. por la FDA para reducir la toxicidad acumulativa por dosis repetidas de cisplatino en pacientes con cáncer de ovario donde el empleo de este fármaco es muy frecuente y en muchas ocasiones prolongado. Desafortunadamente, a pesar de estas medidas preventivas, la toxicidad renal por cisplatino y derivados sigue siendo más frecuente de lo que nos gustaría.

Necrosis tubular aguda

En los últimos años se ha experimentado una utilización claramente en aumento de zolendronato iv para tratar la hipercalcemia tumoral y prevenir los eventos óseos, dolor y fracturas patológicas en pacientes con metástasis óseas. Pero este tratamiento no está exento de toxicidad y la nefrotoxicidad es una de las que es preciso vigilar (7). El zolendronato iv se recomienda administrarlo a dosis de 4 mg en una infusión única de 15 minutos cada 28 días, en pacientes con aclaramientos de creatinina superiores a 60 ml/mn. No se recomienda en pacientes con insuficiencia renal severa y requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada. Al igual que con la utilización de otras drogas nefrotóxicas, la deshidratación y la utilización de otros fármacos potencialmente tóxicos para el riñón aumentan el riesgo de complicaciones graves. Una alternativa al zolendronato iv es el ibandronato, que no requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal moderada y puede utilizarse en insuficiencia renal severa con ajuste de dosis. Otra alternativa son los bifosfonatos orales, incluyendo el ibandronato oral a dosis de 50 mg.

Nefropatía por precipitación de cristales

El metotrexate es un antifolato efectivo como agente antineoplásico, que se utiliza con frecuencia a dosis altas mayores de 1 g/m². La nefrotoxicidad se produce por precipitación de cristales de sus metabolitos a nivel tubular causando un daño tubular directo. La incidencia es del 1,8%, pero puede llegar en algunas series al 12% y por lo general es reversible. Posteriormente a la administración del fármaco se utiliza leucovorin como rescate junto con alcalinización y controles de los niveles séricos del fármaco. Es poco frecuente precisar diálisis si se mantienen las medidas preventivas comentadas y la monitorización adecuada del fármaco (8).

Microangiopatía trombótica

La gemcitabina es otro fármaco ampliamente utilizado en oncología que habitualmente se combina con otros fármacos como cisplatino. Menos utilizado en el momento actual es la mitomicina C. Una dosis acumulativa de estos fármacos puede conducir a una alteración de la función renal en un 10% aproximadamente de los casos con la mitomicina (2-15%) y con menor frecuencia con la gemcitabina (0,25-0,4%). Se produce hipertensión y anemia hemolítica microangiopática con trombocitopenia, como expresión de esta complicación renal llamada microangiopatía trombótica, que se caracteriza por la formación de trombos vasculares en las arteriolas preglomerulares (9). Los subtipos de microangiopatía trombótica son la púrpura trombótica trombocitopénica y el síndrome hemolítico urémico. Aunque no es frecuente la tasa de mortalidad, cuando aparece es muy alta cuando se instaura el daño renal (60-70%). Existen anticuerpos monoclonales que también pueden

producir esta complicación como alemtuzumab y anti-VEGF como bevacizumab ocasionando proteinuria como expresión del daño glomerular (en rango nefrótico en 1-2% de los pacientes tratados con bevacizumab) (10). La combinación de bevacizumab y sunitinib, un inhibidor de tirosinquinasa, puede producir microangiopatía trombótica severa que es muy rara con ambos fármacos por separado. El tratamiento requiere plasma fresco y a veces glucocorticoides o esplenectomía. En el síndrome hemolítico urémico puede ser necesaria la diálisis.

SINDROME NEFRÓTICO-NEFRÍTICO

Algunos agentes de quimioterapia pueden producir hematuria y proteinuria, precediendo a la insuficiencia renal. Los tratamientos antiangiogénicos, como se ha visto, pueden provocar hipertensión y estar relacionados con daño glomerular por microangiopatía trombótica. Otras drogas como pamidronato e interferón pueden estar relacionadas con proteinuria moderada reversible en más del 15% de los pacientes tratados, aunque en raras ocasiones provocan proteinuria en rango nefrótico con insuficiencia renal aguda. La proteinuria que puede causar pamidronato también es reversible tras discontinuar el tratamiento con el bisfosfonato (3).

INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

Tras una exposición prolongada a cisplatino e ifosfamida se puede producir una insuficiencia renal crónica, que a diferencia de la aguda no es reversible. El riesgo de que aparezca aumenta, como se ha comentado previamente, cuando se asocia algunos de estos agentes antineoplásicos nefrotóxicos a otros factores de riesgo como hipertensión, diabetes mellitus o daño renal preexistente por otras causas. A veces, el daño glomerular agudo conduce a glomerulosclerosis y el daño intersticial a fibrosis, ocasionando una insuficiencia renal crónica. Los agentes alquilantes como las nitrosureas (estreptozotocina) pueden ocasionar daños renales irreversibles con dosis altas acumulativas mayores a 1,4 g/m². Menos nefrotóxico es la carmustina. En la mayoría de los pacientes que reciben 6 ciclos de nitrosureas aparece daño renal crónicamente progresivo irreversible.

Los pacientes mayores ancianos son una población que cada vez con más frecuencia se trata con agentes de quimioterapia debido a que la esperanza de vida está aumentando y estos pacientes son diagnosticados de procesos oncológicos en situaciones aceptables para recibir quimioterapia. Sin embargo, esta población es una población de riesgo para desarrollar insuficiencia renal con estos tratamientos ya que su microvascularización está con frecuencia dañada. Por eso es interesante conocer cuáles son los factores que hacen más vulnerables a determinados sujetos de esta población a la toxicidad por la quimioterapia. En 2011 se publicó un estudio prospectivo JCO para determinar cuáles eran

esos factores que hacían a determinados sujetos mayores, más susceptibles a presentar toxicidad por la quimioterapia. De un total de 500 pacientes estudiados con una media de edad de 73 años con distintos tumores sólidos, identificaron tres grupos de riesgo. En el modelo predictivo que obtuvieron, los factores de más peso para poder desarrollar toxicidad por la quimioterapia fueron la presencia de anemia (Hb < 11 g/dl en varones, Hb < 10 g/dl en mujeres) y la presencia de alteración de la función renal con aclaramiento de creatinina < 34 ml/min (11).

TOXICIDAD VESICAL Y URETERAL INDUCIDA POR LA QUIMIOTERAPIA

La toxicidad vesical por agentes antineoplásicos también es bien conocida desde hace tiempo, en especial la cistitis hemorrágica por ciclofosfamida (12,13). La ciclofosfamida es un agente alquilante que se utiliza tanto por vía oral como por vía iv, no solo en procesos oncológicos sino también en enfermedades benignas como vasculitis, lupus, etc. Puede producir cistitis hemorrágica como se ha dicho antes, pero también fibrosis vesical y en algún caso pielocistitis y uretritis hemorrágica fulminante como se describe en la literatura en algunos casos publicados (12). El fármaco se metaboliza por los enzimas microsomales hepáticos generando un metabolito activo y acroleína. Se cree que el daño urotelial vesical está relacionado con este último compuesto, produciendo hematuria macroscópica en 0,6-6% de los casos, pudiendo llegar en algunas series al 22% con una mortalidad del 10%. La aparición de la hematuria no siempre ocurre inmediatamente tras la administración del tratamiento, pudiendo ocurrir incluso años después de la administración del fármaco. El riesgo está asociado con dosis acumulativas de 2,8 g y la incidencia es mayor con el tratamiento iv que con el oral. Sin embargo hay casos descritos de daño vesical y ureteral fulminante con dosis bajas de ciclofosfamida 600 mg/m². Las ifosfamida es otro fármaco que puede inducir cistitis hemorrágica. Para prevenir este indeseable efecto secundario se utiliza mesna asociado a la infusión de ifosfamida y ciclofosfamida a dosis altas.

TRASTORNOS DE FERTILIDAD INDUCIDOS POR LA QUIMIOTERAPIA

El cáncer de mama es uno de los tumores sólidos en los que el tratamiento de quimioterapia más ha evolucionado y en el que han aparecido más alternativas de tratamiento, consiguiendo tasas de curación muy altas y reduciendo de forma drástica la mortalidad por esta enfermedad. Uno de los inconvenientes en estos casos es la infertilidad y la insuficiencia ovárica precoz con las complicaciones y riesgos que esto conlleva. La conservación de la fertilidad es con gran frecuencia un factor muy a tener en cuenta en las consultas de los oncólogos que atienden a pacientes con cáncer de mama y es en ocasiones un dato que influye de forma muy activa

en la toma de decisión del tratamiento que se va a administrar. Cada vez es más frecuente la detección precoz del cáncer de mama, con los métodos de screening y las consultas de consejo genético, cuyo objetivo es identificar población de riesgo para un estrecho seguimiento. En muchos casos, estas son mujeres jóvenes con un excelente pronóstico, pero que en muchos casos van a presentar amenorrea temporal o permanente (14).

El riesgo de amenorrea relacionada con la quimioterapia depende de la edad de la paciente, del esquema de quimioterapia empleado y del número total de ciclos administrado. Dentro de las mujeres premenopáusicas son las más mayores las que más riesgo tienen de desarrollar insuficiencia ovárica completa e infertilidad permanente (15). Los agentes alquilantes como la ciclofosfamida son los que más riesgo presentan de inducir fallo ovárico con respecto a otros agentes (16). La incidencia de amenorrea con un esquema clásico CMF (ciclofosfamida, metotrexate, 5FU) es de 60% en pacientes menores de 40 años y de 95% en pacientes mayores de 40 años. Comparando esquemas FEC (5FU, epirubicina 75 mg/m², ciclofosfamida) con CMF la incidencia es mayor para el primer esquema 51 vs 42,6%. Pero la incidencia de amenorrea va sobre todo en relación con la dosis acumulativa de ciclofosfamida del esquema utilizado (17).

Las estrategias que se utilizan de preservación de la fertilidad, además de la buena selección del esquema de quimioterapia a emplear, adecuado al riesgo de recidiva tumoral del cáncer de mama a tratar de forma adyuvante, son la criopreservación embrionaria, criopreservación de ovocitos maduros tras estimulación con gonadotropina, criopreservación de tejido ovárico, maduración in vitro. De todos modos la incidencia de embarazos tras el tratamiento de un cáncer de mama es baja aunque es algo mayor en menores de 35 años que en mujeres entre 35 y 45 años.

La amenorrea inducida por quimioterapia puede ser reversible, sin embargo, la mayoría de las mujeres que continúan en amenorrea tras la quimioterapia tras 1 año de su finalización no recuperarán la función ovárica. Como se sabe bien, los estrógenos ováricos juegan un papel importante en la oncogénesis y desarrollo del cáncer de mama. En los tratamientos adyuvantes el efecto de la supresión ovárica de la producción de estrógenos juega un papel muy importante. Tras un tratamiento de quimioterapia adyuvante en cáncer de mama se administrará tratamiento hormonal con tamoxifeno en pacientes premenopáusicas con receptores hormonales positivos, opción que no tendrá lugar en las mujeres con cáncer de mama con receptores hormonales negativos. Este factor es muy importante a tener en cuenta en la planificación de embarazos futuros en las pacientes tratadas de forma adyuvante de cáncer de mama. En las mujeres en las que regresa la menstruación tras el tratamiento, tienen más riesgo de menopausia precoz.

En el varón la oligospermia aparece en más del 50% de los pacientes con linfoma Hodgkin y cáncer de testículo. Estos pacientes con oligospermia basal tienen mayor probabilidad de tener infertilidad tras el tratamiento de quimioterapia. Además los tratamientos de

radioterapia, cirugías pélvicas, tratamientos hormonales, etc. se asocian a disfunción eréctil en cáncer de próstata, recto, cáncer de vejiga. Asimismo, los tratamientos con agonistas y antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina producen una castración química con impotencia y pérdida de libido, como efectos secundarios de frecuente aparición. En varones adolescentes las dosis altas de alquilantes (ciclofosfamida a dosis > 7,5 g/m²) tienen mayor probabilidad de producir recuentos anormales de esperma (18).

En la prevención de la infertilidad inducida por tratamientos de quimioterapia la medida más eficaz es una buena selección de tratamientos igualmente eficaces con menores efectos secundarios. Por ejemplo, en linfoma Hodgkin, la pauta ABVD conseguirá mantener la fertilidad al contrario que la pauta MOPP (19).

Las técnicas de reproducción asistida como la inseminación artificial, fecundación in vitro e inyección intracitoplasmática de esperma son posibilidades terapéuticas viables para restaurar la fertilidad en parejas con dificultad para concebir tras un tratamiento oncológico.

CORRESPONDENCIA:

D. Gutiérrez Abad
Servicio de Oncología Médica
Hospital de Fuenlabrada
Madrid

BIBLIOGRAFÍA

1. Sahni V, Choudhury D, Ahmed A. Chemotherapy-associated renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol* 2009;5:450-62.
2. Perazella MA. Renal vulnerability to drug toxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1275-83.
3. Perazella MA, Moeckel GW. Nephrotoxicity from chemotherapeutic agents: clinical manifestations, pathobiology, and prevention/therapy. *Semin Nephrol* 2010;30:570-81.
4. Izzedine H, Massard C, Spano JP, Goldwasser F, Khayat D, Soria JC. VEGF signalling inhibition-induced proteinuria: Mechanisms, significance and management. *Eur J Cancer* 2010;46:439-48.
5. Miller RP, Tadagavadi RK, Ramesh G, Reeves WB. Mechanisms of cisplatin nephrotoxicity. *Toxins* 2010;2:2490-518.
6. Esteban-Fernández D, Verdaguer JM, Ramírez-Camacho R, Palacios MA, Gómez-Gómez MM. Accumulation, fractionation, and analysis of platinum in Toxicologically affected tissues after cisplatin, oxaliplatin, and carboplatin administration. *J Anal Toxicol* 2008;32:140-6.
7. von Moost R. Bisphosphonate treatment recommendations for oncologists. *Oncologist* 2005;10(suppl 1):19-24.
8. Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist*. 2006 Jun;11(6):694-703.
9. Blake-Haskins JA, Lechleider RJ, Kreitman RJ. Thrombotic microangiopathy with targeted cancer agents. *Clin Cancer Res* 2011;17:5858-66.
10. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2008; 358;1129-36.

11. Hurria A, Togawa K, et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: A prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2011;29:3457-65.
12. Wong TM, Yeo W, et al. Hemorrhagic pyelitis, urethritis and cystitis secondary to cyclophosphamide: case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2000;76:223-5.
13. Levine LA, Richie JP. Urological complications of cyclophosphamide. *J Urol* 1989;141:1063-9.
14. Maltaris T, Weigel M, Mueller A, et al. Cancer and fertility preservation: fertility preservation in breast cancer patients. *Breast Cancer Res* 2008;10:206.
15. Minton SE, Munster PN. Chemotherapy-induced amenorrhea and fertility in women undergoing adjuvant treatment for breast cancer. *Cancer Control* 2002;9:466-72.
16. Meiorin D. Ovarian injury and modern options to preserve fertility in female cancer patients treated with high dose radiochemotherapy for hemato-oncological neoplasias and other cancers. *Leuk Lymphoma* 1999;33:65-76.
17. Warne GL, et al. Cyclophosphamide-induced ovarian failure. *N Engl J Med* 1973;288:1159.
18. Stuart NS, et al. Long term toxicity of chemotherapy for testicular cancer- the cost of cure. *Br J Cancer* 1990;61:479.
19. Santoro A, et al. Long term results of combined chemotherapy-radiotherapy approach in Hodgkin's disease: Superiority of ABVD plus radiotherapy versus MOPP chemotherapy. *J Clin Oncol* 1987;5:27.

Toxicidad neurológica de la quimioterapia antineoplásica

J. M. SEPÚLVEDA SÁNCHEZ

Unidad Multidisciplinar de Neuro-Oncología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

RESUMEN

La neurotoxicidad es una complicación frecuente y potencialmente grave de múltiples fármacos quimioterápicos. Estos agentes pueden afectar al sistema nervioso a cualquier nivel aunque la polineuropatía es la complicación más frecuente. La polineuropatía inducida por quimioterapia (NIQ) es una toxicidad limitante de dosis de múltiples agentes antineoplásicos como: cisplatino, oxaliplatino, paclitaxel, epotilonas, alcaloides de la vinca, bortezomib y talidomida. Aunque se han probado muchos fármacos para el tratamiento y prevención de la NIQ, no existe aun una terapia generalmente aceptada.

La encefalopatía es otra complicación frecuente y puede ser provocada por distintos fármacos como cisplatino, citarabina, 5-fluouracilo, capecitabina, ifosfamida, metotrexate o corticoides. También puede generarse un síndrome cerebeloso por citarabina, 5-fluouracilo y capecitabina.

El diagnóstico y el tratamiento de estos cuadros neurotóxicos inducidos por quimioterapia son un problema clínico frecuente e importante tanto para neurólogos como para oncólogos. El reconocimiento de estos cuadros neurotóxicos es importante pues pueden ser confundidos con síndromes paraneoplásicos o enfermedad metastásica que no requieren ni la reducción ni la discontinuación del agente citotóxico.

En la presente revisión se discutirán las complicaciones, y su manejo, tanto de los citotóxicos clásicos como de los nuevos agentes útiles en el tratamiento del cáncer.

PALABRAS CLAVE: Neuropatía. Quimioterapia. Taxanos. Cisplatino. Encefalopatía.

INTRODUCCIÓN

Las complicaciones neurológicas derivadas de la quimioterapia son cada vez más frecuentes porque el número de fármacos, tanto en oncología médica como en hemato-

ABSTRACT

Neurotoxicity is a common and potentially severe complication of cancer chemotherapy. Any portion of the nervous system can be damaged but neuropathy is the most common neurologic complication of these treatments. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) is a dose limiting side effect of many active antineoplastic agents, including cisplatin, oxaliplatin, paclitaxel, epothilones, vinca alkaloids, bortezomib and thalidomide. Although many therapies have been investigated for the prevention and/or treatment of CIPN, there is no well-accepted proven therapy.

Encephalopathies are produced by cisplatin, cytarabine, 5-fluouracil, capecitabine, ifosfamide, methotrexate and corticosteroids. Cerebellar syndromes may complicate the administration of cytarabine, 5-fluouracil and capecitabine. Diagnose and treatment of chemotherapy-induced neurotoxicity is becoming a frequent and important clinical problem for neurologist and oncologists. Recognition of any neurologic complication of anticancer therapy is important because of potential confusion with paraneoplastic syndromes or metastatic disease that does not require dose reduction or discontinuation of the cytotoxic agent.

This review will discuss the common complications and theirs management of both established and novel agents used to treat cancer.

KEY WORDS: *Neuropathy. Chemotherapy. Taxanes. Cisplatin. Encephalopathy.*

oncología, está creciendo de forma muy significativa (1). También está aumentando el número de pacientes con cáncer que se tratan de forma activa, gracias a la eficacia creciente de estos fármacos, incluso aunque tengan comorbilidad importante o sean ancianos, lo que contribu-

ye al desarrollo de alteraciones neurológicas complejas en los pacientes oncológicos. Mientras que se han desarrollado tratamientos eficaces para complicaciones como los vómitos (aprepitant o sentrones), la neutropenia (factores de crecimiento) o la anemia (eritropoyetinas sintéticas), los efectos tóxicos neurológicos no tienen tratamiento eficaz y son la toxicidad limitante de dosis de un número importante de quimioterápicos.

La neurotoxicidad por quimioterapia se puede manifestar prácticamente a cualquier nivel del sistema nervioso, siendo la polineuropatía la complicación más frecuente. En la tabla I se exponen, de forma resumida, las alteraciones neurológicas relacionadas con la quimioterapia.

TABLA I
COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS DE LA QUIMIOTERAPIA

Síndrome	Fármaco
Polineuropatía	Vincristina, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel, ixabepilona, patupilona, cisplatino, oxaliplatino, talidomida, bortezomib
Mielopatía	Cisplatino (signo de Lhermitté frecuente), metotrexate en administración intratecal (aguda o subaguda)
Cerebelopatía	Ara-C, 5-fluoruracilo, capecitabina
Encefalopatía aguda	Ifosfamida, metotrexate (intravenoso o intratecal), busulfan (dosis altas), clorambucilo (dosis altas), 5-fluoruracilo y capecitabina (alteraciones transitorias en RM), imatinib
Leucoencefalopatía posterior reversible	Bevacizumab (Avastin®), cisplatino
Encefalopatía de instauración tardía	Metotrexate
Somnolencia	Talidomida (dosis dependiente)

Las alteraciones neurológicas relacionadas con los tratamientos antineoplásicos pueden ser difíciles de identificar y tratar porque muchas veces la experiencia con diver-

sos fármacos es pequeña y los pacientes suelen presentar importante comorbilidad. Por otro lado, su diagnóstico es importante pues pueden ser difíciles de diferenciar de una progresión tumoral, alteraciones metabólicas e incluso intoxicación por otros fármacos. A la hora de suspender o reducir la dosis de un citotóxico, que está produciendo neurotoxicidad, tenemos que tener en cuenta, no solo los problemas neurológicos que presenta sino también el beneficio que está consiguiendo o puede conseguir dicho fármaco. Para ello es importante la formación de neurólogos especializados en neuro-oncología y que estén familiarizados con los tratamientos oncológicos.

SÍNDROMES NEUROLÓGICOS INDUCIDOS POR QUIMIOTERAPIA

POLINEUROPATÍA

Es la complicación neurológica más frecuente de la quimioterapia (2). A su vez, en un paciente con cáncer, la quimioterapia es la causa más frecuente de polineuropatía. Sin embargo, la incidencia exacta de neuropatías inducidas por quimioterapia (NIQ) no se conoce debido a diversos problemas metodológicos en la valoración de este síndrome (3-6). Además, las discrepancias entre los distintos estudios son grandes y también la variabilidad inter-observador a la hora de aplicar diferentes escalas neurológicas (7), hacen difícil interpretar los datos publicados sobre NIQ. Con el objetivo de simplificar y hacer reproducibles los datos sobre esta cuestión se están desarrollando estudios que tratan de encontrar la mejor forma de evaluar la NIQ, como por ejemplo el estudio CI-PERINOMS (8). En la mayoría de los casos, los conocimientos clínicos de la NIQ provienen de los ensayos clínicos con los diversos quimioterápicos, donde la neurotoxicidad se evaluó de una manera puramente clínica, con escalas como la NCI-CTC.

La quimioterapia puede causar diferentes tipos de polineuropatía que se muestran en la tabla II. Dentro de estos tipos, la polineuropatía sensitiva distal es la más frecuente.

TABLA II
TIPOS DE NEUROPATÍAS INDUCIDAS POR AGENTES ANTITUMORALES

Tipo	Características	Fármacos
Neuropatía sensitiva	Sensibilidad profunda aislada: ataxia; táctil, vibratoria, posicional	Cisplatino, oxaliplatino
Neuropatía sensitiva axonal	Todas las modalidades sensitivas Dolorosa distal, predominio MMII	Taxanos (paclitaxel, cabazitaxel, docetaxel) Bortezomid, talidomida, taxanos, epotilonas
Neuropatía sensitivo-motora axonal	Parestesias distales, arreflexia, pérdida de fuerza de predominio distal	Alcaloides de la vinca, talidomida
Disautonomía	Estreñimiento, hipotensión postural, etc.	Alcaloides de la vinca, vinflunina, taxanos, talidomida
Neuropatía motora	Paresia predominio proximal	Taxanos
Mononeuropatía única o múltiple	Pie caído, parálisis de pares craneales	Alcaloides de la vinca

Clínica

La mayoría de las NIQ son sensitivas, distales y dependientes de la dosis acumulada. Los primeros síntomas en aparecer son disestesias distales en miembros inferiores que asocian progresivamente hipoestesia y dolor neuropático. Inicialmente la distribución es en guante y calcetín pero puede llegar hasta la raíz de los miembros. A medida que el cuadro progresa, se desarrolla una ataxia sensitiva debido a la pérdida de inervación propioceptiva. Más infrecuente es la aparición de prurito, fenómeno de Raynaud y dolor muscular, que se observan particularmente con los taxanos.

Aunque la mayoría de las NIQ ocurren de forma progresiva, según se va acumulando dosis de los citotóxicos, dos fármacos, el oxaliplatino mediante una canalopatía como mecanismo y el paclitaxel, causando un daño mitocondrial y de fibra fina, pueden producir una toxicidad inmediata, aguda, incluso desde la primera dosis.

Las alteraciones motoras son poco frecuentes en las NIQ excepto las secundarias a alcaloides de la vinca donde puede haber una polineuropatía motora, pero también mononeuropatías que pueden afectar a nervios oculomotores y otros pares craneales.

Algunos quimioterápicos, especialmente los alcaloides de la vinca, pero también el cisplatino, pueden causar una neuropatía autonómica con hipotensión ortostática y estreñimiento, que puede llegar a convertirse en íleo paralítico.

En la exploración física se aprecia pérdida de reflejos tendinosos además de disminución en la sensibilidad algésica, vibratoria, táctil epicrítica y propioceptiva. Si la intensidad del cuadro es importante puede haber incoordinación motora en las pruebas dedo-nariz y talón-rodilla, además de ataxia de la marcha.

Los taxanos, especialmente asociados a gemcitabina, que generalmente producen polineuropatía, también pueden causar afectación muscular con dolor, calambres e incluso rabdomiolisis (9).

En la polineuropatía por platinos, y más raramente por taxanos y vincristina, se puede presentar el fenómeno de arrastre ("coasting") que consiste en un empeoramiento del cuadro, meses después de haber finalizado el tratamiento e incluso tras haber mejorado al suspender el tratamiento. El arrastre puede durar semanas o meses y la recuperación es muy lenta.

Diagnóstico

El diagnóstico de la NIQ es fundamentalmente clínico, basándose en los síntomas compatibles con la toxicidad esperable por los fármacos causantes. Los estudios neurofisiológicos apoyan el diagnóstico y pueden valorar la gravedad. La velocidad de conducción suele mostrar cambios de perfil axonal de predominio sensitivo. Sin embargo, no hay una buena correlación con la clínica. La biopsia de nervio sural muestra pérdida axonal sin datos específicos y en la biopsia cutánea se encuentra reducción de las terminales nerviosas amielínicas. Ninguna de estas pruebas se realiza de forma habitual en el diagnóstico.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la NIQ se basa fundamentalmente en la historia clínica (síntomas de presentación, tipo de cáncer y tratamientos recibidos) y la exploración física (pérdida de sensibilidad, pérdida de reflejos tendinosos). Sin embargo, existen una serie de cuadros neurológicos de los que puede ser difícil diferenciar:

—La *polineuropatía paraneoplásica* que también es de predominio sensitivo, distal y rápidamente progresiva, pero suele aparecer en las primeras fases del cáncer, incluso antes del diagnóstico, mejora con el tratamiento si este controla el tumor y suele asociarse a anticuerpos onconeuronales como anti-Hu.

—El *síndrome de Guillain-Barré* y la polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica (CIDP) pueden aparecer en pacientes con linfomas (Hodgkin y no Hodgkin) en las primeras fases de la enfermedad, son en realidad polineuropatías paraneoplásicas en estos casos, y no se asocian con la dosis de neurotóxicos recibidos.

—La *carcinomatosis meníngea* puede cursar como una polirradiculopatía progresiva muy difícil de diferenciar de las NIQ, sobre todo si ocurre en pacientes que están siendo tratados con quimioterapia neurotóxica. La carcinomatosis produce afectación radicular parcheada y no un cuadro sensitivo ascendente. Además, la carcinomatosis puede asociar pérdida de fuerza, afectación de pares craneales, cefalea, crisis comiciales, meningismo y otras alteraciones como focalidad supratentorial. En el estudio del líquido cefalorraquídeo se pueden demostrar células tumorales en la carcinomatosis meníngea y no en la NIQ.

—Las *lesiones en la cauda equina* pueden producir alteraciones sensitivas ascendentes, pero suele existir afectación esfinteriana que no ocurre en la NIQ.

—La *neurolinfomatosis* es un tipo muy infrecuente de infiltración nerviosa por células linfoides, que puede ser de difícil diagnóstico aunque en la RM puede apreciarse captación de contraste en los nervios y raíces afectados.

Pronóstico

La duración y recuperación de estas polineuropatías depende fundamentalmente del grado de toxicidad que llegue a desarrollar el paciente durante el tratamiento. En los casos leves, la recuperación suele ser completa tras la suspensión del fármaco, al cabo de semanas o meses. Sin embargo, cuando el grado de afectación es grave, con limitación funcional y dolor, la recuperación suele ser lenta y raramente completa.

Manejo

En el momento actual no existe ningún tratamiento etiológico de la NIQ y los tratamientos preventivos solo podrían ser eficaces en la neuropatía por oxaliplatino, como se verá más adelante.

En la mayoría de los casos, la aparición de una polineuropatía grado III supone la suspensión del agente causal, a pesar de prescindir de fármacos que pueden ser útiles en el control de diferentes neoplasias. La aparición de una polineuropatía grado II supone el retraso y reducción de dosis, pero generalmente no conlleva la suspensión del tratamiento. Sin embargo, es muy probable que si se mantiene el tratamiento finalmente se desarrolle una polineuropatía grado III al cabo del tiempo.

MIELOPATÍA

La toxicidad sobre la médula espinal es mucho menos frecuente que la NIQ y también menos frecuente que las encefalopatías. Es una complicación típica del cisplatino y su patogenia es desconocida, aunque podría deberse a una desmielinización focal de los cordones posteriores a nivel de la médula cervical. Además del cisplatino, también puede ser causada por oxaliplatino y carboplatino de forma excepcional.

Se caracteriza por una lesión de los cordones posteriores, con clínica sensitiva, en la que típicamente aparece un síndrome de Lhermittè (sensación de descarga eléctrica descendente desde la región cervical o dorsal superior hacia abajo al flexionar el cuello). Suele ser reversible y puede no haber alteraciones en la RM. En caso de que existiesen, las alteraciones radiológicas consisten en hiperintensidad de señal medular en las secuencias de TR largo. El tratamiento es sintomático, con fármacos activos frente al dolor neuropático, como pregabalina, amitriptilina o gabapentina.

ENCEFALOPATÍA AGUDA

La encefalopatía tóxica por quimioterápicos es un cuadro poco frecuente, caracterizado por síndrome confusional de instauración aguda o subaguda. Como la mayoría de las encefalopatías existe una disminución fluctuante del nivel de consciencia y atención. Dependiendo de la gravedad puede asociar focalidad neurológica, crisis comiciales y mioclonías. En la tabla III se resumen los agentes citotóxicos que pueden causar este cuadro.

TABLA III

ENCEFALOPATÍA AGUDA POR QUIMIOTERAPIA

Mecanismo	Fármacos
Directo (no bien conocido)	Metotrexato, citarabina, levamisol, nitrosureas
Directo por alteración del metabolismo intracelular	Ifosfamida
Encefalopatía posterior reversible	Cisplatino, tacrolimus, ciclosporina, bevacizumab, sunitinib, sorafenib
Vascular (ictus, microangiopatía, etc.)	Asparaginasa, mitomicina C, gemcitabina
Metabólicos (SIADH, electrolitos, etc.)	Cisplatino, vincristina

En los pacientes con cáncer, un cuadro confusional tiene un diagnóstico diferencial amplio que incluye problemas metabólicos, carenciales, iatrogénicos y estructurales y que se enumeran en la tabla IV. De hecho, el origen suele ser multifactorial, siendo la encefalopatía por citotóxicos menos común que el resto de las etiologías y su diagnóstico debe hacerse por exclusión. El mecanismo por el que estos fármacos desencadenan un cuadro confusional es generalmente desconocido, pero en algunos casos ocurre a través de fenómenos vasculares y metabólicos. Entre las alteraciones vasculares que pueden producir estos fármacos destaca la leucoencefalopatía posterior reversible, que consiste en un cuadro confusional con cefalea, ceguera cortical y crisis comiciales, con alteraciones características en la RM: hiperintensidad de señal en secuencias de TR largo (T2) que afectan a la sustancia blanca de las regiones posteriores del cerebro. La leucoencefalopatía posterior reversible suele estar asociada a hipertensión arterial y puede estar causada por antiangiogénicos como bevacizumab pero también por citotóxicos clásicos como cisplatino.

TABLA IV

CAUSAS DE SÍNDROME CONFUSIONAL EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

1. Farmacógeno	<ul style="list-style-type: none"> - Opioides - Corticoides - Citotóxicos: Metotrexate, citarabina, 5-fluoracilo, capecitabina, cisplatino, ifosfamida - Antibióticos - Antiepilépticos
2. Metabólico	<ul style="list-style-type: none"> - Insuficiencia renal - Insuficiencia hepática - Trastornos hidroelectrolíticos: hipercalcemia, hiponatremia, hipomagnesemia, hipernatremia - Hipotiroidismo - Insuficiencia suprarrenal (farmacógena o por metástasis) - Insuficiencia respiratoria: hipoxemia, hipercapnia
3. Carencial	- Déficits vitamínicos (malabsorción, ingesta insuficiente)
4. Infeccioso	<ul style="list-style-type: none"> - Meningitis - Encefalitis
5. Estructural	<ul style="list-style-type: none"> - Metástasis parenquimatosas - Carcinomatosis meníngea - Hidrocefalia - Hipertensión intracraneal
6. Vascular	<ul style="list-style-type: none"> - Hemorragias intracraneales - Ictus isquémicos
7. Paraneoplásico	- Encefalitis paraneoplásicas
8. Comicial	<ul style="list-style-type: none"> - Crisis parciales complejas - Estatus no convulsivo

ENCEFALOPATÍA CRÓNICA

Es un cuadro infrecuente cuya etiopatogenia no se conoce de forma precisa, aunque se ha sugerido una lesión de los progenitores neurales por citotóxicos favorecida por

la edad, factores genéticos y comorbilidad (10). Se caracteriza por deterioro cognitivo progresivo con fallos en la memoria reciente, pérdida de atención y concentración que pueden llegar a cumplir criterios de demencia. El cuadro es bastante inespecífico y en ocasiones es difícil establecer una relación causal con el citotóxico, puesto que muchos pacientes tienen comorbilidad importante, reciben diferentes medicaciones como corticoides, antiepilépticos, antidepresivos u opioides y pueden haber sido tratados también con radioterapia craneal. Además, se conoce que el propio cáncer avanzado puede producir por sí mismo un cuadro de deterioro cognitivo (11).

Lo más frecuente es que los pacientes presenten alteraciones cognitivas aisladas como déficit de atención y pérdida de memoria reciente sin otras alteraciones como disfasia, apraxia u otras. Este cuadro leve puede apreciarse en pacientes largos supervivientes de tumores, como cáncer de mama o colon, que incluso han recibido la quimioterapia en un contexto de adyuvancia. Esta sintomatología se ha denominado "chemobrain" y está en discusión su fisiopatología, evolución e incluso la propia existencia de la patología (12), por lo que se están llevando a cabo diversos estudios que evalúan las funciones cognitivas a largo plazo en supervivientes a tumores tratados con quimioterapia. De hecho algunos investigadores consideran que los síntomas están más relacionados con alteraciones psíquicas secundarias al tumor, la edad o los cambios hormonales (13). A favor de la toxicidad neurológica de los citotóxicos está el hecho de que los pacientes con leucemias infantiles presentan, años después del tratamiento quimioterápico, déficits cognitivos generalmente leves, incluso si no han recibido radioterapia cerebral (14). También es cierto que la quimioterapia en pacientes ancianos puede revelar o exacerbar un deterioro cognitivo que hasta ese momento era subclínico o muy leve.

El metotrexate es el fármaco que claramente se relaciona con el desarrollo de encefalopatía crónica especialmente si se administra de forma intratecal o a altas dosis. Este cuadro está bien caracterizado, presentando disfunción frontal, trastornos de la marcha, apatía que puede llegar al mutismo acinético y afección de sustancia blanca en la RM.

AGENTES ANTITUMORALES CON NEUROTOXICIDAD ASOCIADA

CISPLATINO

Este fármaco puede causar un elevado número de complicaciones neurológicas como polineuropatía periférica (neuronotomía), ototoxicidad (pérdida de audición y tinnitus), fenómeno de Raynaud, mielotoxicidad y encefalopatía. De entre todas estas alteraciones la más frecuente es la polineuropatía seguida de la ototoxicidad.

Polineuropatía

El cisplatino causa una lesión sobre las neuronas sensitivas del ganglio raquídeo que produce una neuropatía

axonal que afecta fundamentalmente a las fibras sensitivas gruesas mielinizadas (15). Cisplatino alcanza el ADN mitocondrial, causando apoptosis de las neuronas del ganglio raquídeo dorsal con lo que se produce una pérdida de las fibras nerviosas sensitivas que se originan a ese nivel (16).

Clínicamente se manifiesta por el desarrollo subagudo de hipoestesia, parestesias y dolor neuropático de inicio distal y ascendente. A medida que el cuadro progresa se pierde la sensibilidad artrocinética, presentando ataxia sensorial. En la exploración se objetiva pérdida de los reflejos osteotendinosos además de la hipoestesia táctil epicrítica, protopática y artrocinética. Sin embargo, a nivel motor no se encuentra pérdida de fuerza excepto en casos excepcionalmente graves. La neuropatía autonómica también es poco frecuente.

La polineuropatía suele desarrollarse después de dosis acumuladas superiores a 300 mg/m², pero existe una importante variabilidad interindividual en la susceptibilidad (17).

El diagnóstico diferencial debe hacerse fundamentalmente con la polineuropatía paraneoplásica. El cuadro paraneoplásico suele estar presente desde el diagnóstico del cáncer y mejorar cuando se instaura el tratamiento, al contrario que las NIQ que van empeorando según se acumulan mayores dosis de quimioterapia. Para el diagnóstico también es útil la determinación de anticuerpos onconeuronales, como anti-Hu, que están presentes en la mayoría de los casos paraneoplásicos. Los pacientes que reciben cisplatino pueden presentar hipomagnesemia e hipocalcemia con parestesias, disestesias y tetania que no deben confundirse con una polineuropatía.

Una vez que la polineuropatía se establece no hay tratamiento efectivo etiológico. Por ello es importante realizar un seguimiento neurológico en todos los pacientes que reciben cisplatino, para suspender, bajar o cambiar el tratamiento con este fármaco. En la mayoría de los pacientes el cuadro mejorará a lo largo de los siguientes meses, pero la recuperación completa es muy poco probable. Además, un 30% de los casos seguirán empeorando a pesar de la suspensión del fármaco.

Ante la falta de eficacia de los tratamientos etiológicos, se han probado múltiples estrategias preventivas utilizando fármacos neuroprotectores como vitamina E, amifostine, acetil-L-carnitina, glutatión, análogos de ACTH y dietilditiocarbamato. Una revisión sistemática de Cochrane concluye que los datos son insuficientes para asegurar la eficacia de cualquier neuroprotector en la neuropatía por cisplatino. Entre los fármacos estudiados en este contexto, la vitamina E ha sido evaluada en tres ensayos clínicos randomizados de pequeño tamaño, donde sí se apreció una reducción significativa en el grado de neurotoxicidad frente a placebo (18). En cambio, los datos con amifostine, el fármaco mejor evaluado en la prevención de neurotoxicidad, son contradictorios, con estudios donde parece existir un beneficio pero que no se confirma en todos los ensayos (19,20).

El manejo de la polineuropatía por cisplatino se centra en el control de los síntomas como el dolor neuropático. En este sentido puede ser útil amitriptilina, pregabalina, gabapentina o duloxetina, aunque un ensayo clínico con

gabapentina en dolor neuropático inducido por quimioterapia no ha mostrado utilidad en este contexto (21).

Ototoxicidad

El cisplatino produce una lesión en las células del órgano de Corti y en el epitelio vascularizado de la pared lateral de la cóclea. La ototoxicidad producida se caracteriza por una pérdida de audición sensorial de las altas frecuencias con tinnitus, que es dosis dependiente. La incidencia es variable debido a los distintos criterios diagnósticos utilizados y las diferentes terapias concurrentes, que también pueden afectar al oído interno como la radioterapia o antibióticos utilizados. La pérdida de audición con repercusión clínicamente significativa ocurre en el 15-20% de los pacientes tratados con cisplatino, pero hasta el 75% de los pacientes pueden tener cambios significativos en la audiometría (22). La administración concurrente de radioterapia y cisplatino en cáncer de cavum aumenta el riesgo y la gravedad de la pérdida de audición, pero hay que distinguir entre la ototoxicidad y las alteraciones inflamatorias sobre la trompa de Eustaquio y el oído medio, que produce otitis media con sordera de conducción que es reversible.

Existe una importante variabilidad interindividual para desarrollar ototoxicidad que podría explicarse por los polimorfismos en genes implicados en el metabolismo de fármacos como glutatión-S-transferasa o catecol-O-metiltransferasa (23).

La pérdida de audición es prácticamente irreversible y tampoco tiene tratamiento etiológico. Se han utilizado diferentes fármacos como amifostina para prevenir o minimizar la ototoxicidad, pero no se ha demostrado su utilidad.

Mielopatía

Se ha descrito síndrome de Lhermittè hasta en el 40% de los pacientes tratados con cisplatino. Aparece después de varios meses de tratamiento y suele ser reversible en todas las ocasiones. El desarrollo de una verdadera mielopatía con afectación predominante de los cordones posteriores es excepcional. El tratamiento consiste en suspender el cisplatino e iniciar tratamiento sintomático.

Encefalopatía aguda

Cisplatino es una de las causas de encefalopatía posterior reversible. Es necesario descartar siempre causas metabólicas como una hiponatremia por secreción inadecuada de ADH, hipomagnesemia, hipocalcemia, insuficiencia renal.

Eventos cerebrovasculares

Cisplatino aumenta el riesgo de ictus por causas no bien conocidas (24). El tratamiento es el propio del

evento vascular, teniendo en cuenta la comorbilidad del enfermo oncológico.

OXALIPLATINO

Este fármaco puede producir fundamentalmente dos tipos diferentes de neurotoxicidad, una aguda y de corta duración que puede aparecer tras la primera infusión, y una polineuropatía crónica, acumulativa, de desarrollo progresiva. Más infrecuente son la afectación motora, la afectación autonómica, la ototoxicidad, la mielopatía y la leucoencefalopatía posterior reversible, que tienen unas características similares a las que aparecen cuando el agente causal es el cisplatino.

Neurotoxicidad aguda

Se caracteriza por el desarrollo súbito de parestias-disestesias de inicio agudo en manos, pies, en área peribucal, que se desencadenan o empeoran con la exposición al frío. De especial importancia son las parestias o disestesias a nivel laríngeo, que producen sensación de disnea (pseudolaringoespasma) o disfagia y que se presenta en el 1-2% de los pacientes tratados con este fármaco. También pueden aparecer alteraciones bastante atípicas, como calambres musculares, rigidez mandibular, ptosis, disfonía o pérdida de fuerza. El cuadro clínico puede durar desde minutos hasta unas pocas horas pero, al entrar en contacto con bebidas o ambiente frío, pueden exacerbarse los síntomas. La recuperación generalmente es completa, pero si se repite en varias ocasiones, con los sucesivos episodios, pueden quedar parestias y disestesias distales en manos y pies.

La neurotoxicidad aguda se desarrolla más frecuentemente con dosis de 130 mg/m² que a dosis de 85 mg/m² y aumentar el tiempo de infusión de 2 horas a 6 horas también puede prevenir estos episodios, especialmente el pseudolaringoespasma.

La neurotoxicidad aguda por oxaliplatino podría estar causada por un fenómeno de quelación del calcio por parte del oxalato, un metabolismo del oxaliplatino, con hiperexcitabilidad secundaria de las fibras nerviosas periféricas (25,26).

Neuropatía sensitiva

La neuropatía establecida, de desarrollo progresivo, es la toxicidad limitante de dosis más importante para la utilización de oxaliplatino. No se diferencia clínicamente de la polineuropatía inducida por cisplatino y se caracteriza por ser dosis dependiente, axonal, sensitiva, simétrica y distal. La fisiopatología es también similar al caso de la neuropatía por cisplatino, con lesión de las neuronas de los ganglios sensitivos dorsales. Aunque hay una importante variabilidad interindividual en el desarrollo del cuadro, lo más habitual es que se inicie al acumularse una dosis de 700-800 mg/m² (27).

A diferencia de lo que ocurre con cisplatino, en la mayoría de las ocasiones la neuropatía es reversible con una mediana de tiempo a la recuperación de 13 semanas, después de la discontinuación del fármaco. Sin embargo, la suspensión o los retrasos en la administración de oxaliplatino pueden reducir marcadamente su eficacia, por lo que tienen gran importancia las estrategias de prevención como más adelante se revisan.

Prevención de la neurotoxicidad

Se han realizado múltiples estrategias para impedir o minimizar la neurotoxicidad de oxaliplatino, como buscar predictores moleculares, cambiar el ritmo y periodicidad de las infusiones o administrar sustancias neuroprotectoras. Efectivamente, se conoce que polimorfismos en el gen que codifica la encima glutatión-S transferasa (GSTP1-105) pueden influir en el riesgo de desarrollo de polineuropatía grado 3 (más común en el genotipo GSTP1-105 G/G) (28). Sin embargo, los datos son aun insuficientes como para realizar un genotipado a todos los pacientes que van a recibir oxaliplatino.

Otra aproximación para reducir el riesgo y gravedad de la neurotoxicidad consiste en dejar de administrar oxaliplatino cuando se han acumulado dosis importantes del fármaco, pero aun no existe una clara polineuropatía. En este sentido, en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico, la suspensión de oxaliplatino tras 6 ciclos de FOLFOX, manteniendo las fluorpirimidinas, retrasa significativamente el desarrollo de polineuropatía sin perder eficacia en el control de la enfermedad (29).

Aumentar el tiempo de infusión de oxaliplatino en cada ciclo, pasando de 2 horas a 6 horas, sí reduce el riesgo y gravedad de la neurotoxicidad aguda, pero no previene la neuropatía establecida dosis dependiente (30).

Como en el caso del cisplatino se han utilizado diversos fármacos para evitar la polineuropatía, pero algunos como glutatión, oxcarbacepina, glutamina o xaliprodon no han demostrado ser eficaces en estudios fase III, a pesar de que los estudios fase II previos fuesen prometedores.

Venlafaxina es un antidepresivo que, en un estudio randomizado en 48 pacientes, parece ser eficaz en el tratamiento de la polineuropatía dolorosa por oxaliplatino, pero debe ser evaluado en estudios más extensos (31).

La infusión de calcio y magnesio, previamente a la administración del oxaliplatino, también ha sido muy eficaz en estudios preliminares y se han desarrollado importantes ensayos fase III, frente a placebo, tanto para el tratamiento de la enfermedad metastásica (ensayo CONcept) (32) como para el tratamiento adyuvante (estudio N04C7) (33). Sin embargo, en el estudio CONcept se detectó una menor tasa de respuestas en el grupo tratado con calcio y magnesio, en un análisis interino tras los primeros 180 pacientes, por lo que se cerraron prematuramente tanto este ensayo como el N04C7. El cierre de estos ensayos está dificultando la extracción

de conclusiones porque además el comité central del estudio CONcept no ha encontrado una menor tasa de respuestas en los tratados con Ca/Mg, así como tampoco se ha detectado una pérdida de eficacia en la infusión de Ca/Mg en el estudio randomizado francés NEUROXO (34). A partir de los pacientes analizados en el estudio N04C7 se conoce que existe una reducción del riesgo de neurotoxicidad cuando se utiliza Ca/Mg: menos pacientes con toxicidad grado 2 o superior y un mayor tiempo hasta el desarrollo de una neuropatía clínicamente relevante (grado 2 o superior). La evidencia a favor del uso de estos iones no es completa debido a los problemas metodológicos antes descritos, pero parece razonable utilizar infusiones de Ca/Mg pues el riesgo de complicaciones es bajo y su impacto en la calidad de vida puede ser muy positivo.

Una vez que la neuropatía se ha instaurado, lo fundamental es tratar el dolor neuropático con fármacos como pregabalina, gabapentina, amitriptilina y otros.

CARBOPLATINO

Los casos de neurotoxicidad, tanto central como periférica, de carboplatino son muy infrecuentes cuando se utiliza a dosis habituales, pero sí se ha descrito una neuropatía grave cuando se administra a altas dosis con trasplante de progenitores hematopoyéticos (35). La ototoxicidad también es infrecuente y se ha descrito fundamentalmente en niños tratados por un retinoblastoma (36).

TAXANOS Y EPOTILONAS

Ambos tipos de citotóxicos actúan sobre los microtúbulos, estabilizándolos y dificultando la formación del huso mitótico, pero también interfiriendo en el flujo axónico. Dentro de los taxanos, la polineuropatía es más frecuente y grave con paclitaxel y, de hecho, este problema es la principal toxicidad limitante de dosis en un fármaco muy importante en múltiples tumores. Dentro de las epotilonas, que comparten el mismo mecanismo de acción que los taxanos, la ixabepilona está autorizada en el tratamiento del cáncer de mama y produce una polineuropatía muy similar a la producida por los taxanos (37). Abraxane, nab-paclitaxel, es una formulación en que la molécula de paclitaxel se une a albúmina humana en partículas pequeñas (100-150 nm de tamaño) y no requiere ser administrado con Cromophor®. Nab-paclitaxel también puede producir polineuropatía, aunque se desconoce aun si su incidencia, gravedad y tiempo de duración es menor que en la producida por paclitaxel no unido a albúmina.

La polineuropatía por paclitaxel se caracteriza por ser sensitiva, distal, ascendente y dosis dependiente. Los síntomas más frecuentes son las parestesias, a veces dolorosas, y las disestesias que aparecen al cabo de varios ciclos, cuando la dosis acumulada sobrepasa los 250 mg/m². La neuropatía motora, las disestesias peribucales y la neuropatía autonómica son poco frecuentes. Sí son

más habituales las artralgias y mialgias transitorias y migratorias que aparecen en los cinco días posteriores a la infusión aunque su origen es poco conocido. Se han descrito casos de encefalopatía y crisis comiciales.

La evolución del cuadro es imprevisible, pues puede mejorar espontáneamente a pesar de mantener el tratamiento, pero también puede aparecer después de haber finalizado su uso (fenómeno "de arrastre"). Lo más habitual es que después de suspender el tratamiento el cuadro vaya mejorando a lo largo de los siguientes meses (38).

Como en el caso del cisplatino se han estudiado múltiples estrategias preventivas pero también sin éxito y en el momento actual solo se recomienda el uso de fármacos contra el dolor neuropático cuando existe dolor asociado a la neuropatía.

ALCALOIDES DE LA VINCA

Son fármacos que también actúan sobre los microtúbulos, dificultando la formación del uso mitótico y también alterando el flujo axónico. Los principales fármacos son vincristina, vinblastina y vinorelbina, siendo el primero el más neurotóxico y el tercero el menos neurotóxico. Se usan fundamentalmente en neoplasias hematológicas aunque vinorelbina está indicada en carcinoma de mama, pulmón y próstata. Producen una polineuropatía axonal sensitiva dosis dependiente. Clínicamente es distal y simétrica, asociando una neuropatía vegetativa (estreñimiento, dolor abdominal) en el 30% de los casos. No tiene un tratamiento específico, pero suele mejorar meses después del fin del tratamiento para terminar desapareciendo.

La vincristina puede producir mononeuropatía craneal, siendo la afectación de la inervación oculomotora la más frecuente aunque puede afectar a cualquier par craneal, incluyendo el laríngeo recurrente. Puede producir también mononeuritis múltiple e incluso una polineuropatía axonal aguda de instauración aguda que simula un síndrome de Guillain-Barré.

METOTREXATE

Es un fármaco antimetabolito que se utiliza fundamentalmente en neoplasias hematológicas y sarcomas. Es también el fármaco utilizado, por vía intratecal, en el tratamiento y prevención de la carcinomatosis y linfomatosis meníngea. Por vía intratecal puede producir meningitis aséptica en el 10% de los casos si no se administra junto a esteroides. Menos frecuentes son otras complicaciones como mielopatía o encefalopatía.

Por vía intravenosa a dosis altas puede causar neurotoxicidad aguda, subaguda y crónica. En las primeras 24-36 horas tras la infusión puede desencadenarse un cuadro de encefalopatía aguda con somnolencia y crisis comiciales. De forma subaguda, en la semana posterior a su administración, puede causar episodios transitorios y fluctuantes de focalidad neurológica (subacute stroke-like syndrome).

Meses o años después de su uso (6-24 meses) se puede presentar un cuadro de leucoencefalopatía rápidamente progresiva, caracterizado clínicamente por un deterioro cognitivo subcortical con apraxia de la marcha. El riesgo es mayor en pacientes mayores de 65 años, con antecedentes cerebrovasculares o si han recibido radioterapia craneal.

CITARABINA

Es un análogo de pirimidina que se utiliza en neoplasias hematológicas. Produce neurotoxicidad dependiente de dosis. Su toxicidad principal es una cerebelopatía que puede ser grave y que no tiene tratamiento específico. Cuando se utiliza de forma intratecal se producen cefaleas con frecuencia y también se han descrito meningitis aséptica, polirradiculopatía lumbosacra además de mielitis transversa. Estas complicaciones asociadas a su uso intratecal son más comunes si no se utilizan corticoides.

FLUORPIRIMIDINAS: 5-FLUOURACILO Y CAPECITABINA

Se emplean fundamentalmente en carcinoma colorrectal y cáncer de mama. Su neurotoxicidad es poco frecuente, pero bastante típica, producen una pancerebelopatía (ataxia de la marcha y también apendicular) de instauración subaguda. También pueden causar una encefalopatía hiperamonémica (39) y, cuando se usan junto a levamisol, un cuadro desmielinizante multifocal de predominio periventricular con focalidad neurológica múltiple, incluyendo ataxia y disartria. Este proceso puede mejorar con esteroides si se suspende el tratamiento citotóxico (40).

IFOSFAMIDA

Cuando se utiliza a dosis altas produce un cuadro de encefalopatía aguda hasta en el 20% de los pacientes. Clínicamente este cuadro se caracteriza por cefalea, somnolencia y crisis, poco después de la infusión del fármaco. El tratamiento consiste en azul de metileno a dosis de 50 mg cada 8 horas hasta control de síntomas.

NELARABINA Y CLOFARABINA

Análogos de la purina, empleados en neoplasias hematológicas. La nelarabina se asocia con toxicidad neurológica severa en más del 20% de los casos, fundamentalmente polineuropatía periférica, cefalea y cuadros confusionales. La clofarabina es mucho menos tóxica y se relaciona con cefaleas (41).

TALIDOMIDA

Es un fármaco antiangiogénico, utilizado ampliamente en mieloma múltiple. La polineuropatía es la

toxicidad más importante del fármaco y se caracteriza por ser axonal, rápidamente progresiva, sensitivo motora, distal y dolorosa. Asocia polineuropatía autonómica, generalmente leve y que asocia estreñimiento. La neuropatía sensitivo-motora es dosis dependiente y su pronóstico de recuperación es pobre. Tampoco existen medidas profilácticas o terapéuticas que hayan mostrado utilidad. Talidomida también puede provocar temblor y somnolencia que son de más fácil manejo (42).

BORTEZOMID

Es un inhibidor del proteosoma, que es muy activo en mieloma, pero al igual que talidomida, su toxicidad limitante de dosis es la polineuropatía axonal, de predominio distal. En este caso la neuropatía es sensitiva pura, pero también es dolorosa. El fármaco parece menos tóxico cuando se administra de forma semanal. La neurotoxicidad aparece con las primeras infusiones, empeora al acumularse mayores dosis, pero después puede mejorar espontáneamente. Tampoco hay tratamiento eficaz, pero se recomienda mantener el fármaco si la neuropatía es leve, porque el fármaco es muy activo y puede mejorar espontáneamente (43).

NITROSOUREAS

Son agentes alquilantes que por su alta liposolubilidad atraviesan fácilmente la barrera hematoencefálica. Se utilizan fundamentalmente en tumores cerebrales, neoplasias hematológicas y melanoma. Su neurotoxicidad es muy poco frecuente, pero se han descrito casos de cefalea, mareo y episodios confusionales.

En gliomas de alto grado se puede implantar carmustina de liberación local que puede generar edema cerebral y facilitar la fistulización de las heridas quirúrgicas (44).

TEMOZOLOMIDA

Es el agente alquilante más utilizado en el tratamiento de los gliomas. Su neurotoxicidad parece mínima, aunque puede aumentar el riesgo de radionecrosis cuando se utiliza de forma concurrente con radioterapia (45).

AGENTES ANTIANGIOGÉNICOS: BEVACIZUMAB, SUNITINIB, SORAFENIB, PAZOPANIB

Todos ellos actúan inhibiendo la señalización en la vía del factor de crecimiento vasculo-endotelial (VEGF) y su receptor (VEGFR). La hipertensión arterial es un efecto secundario común y, en casos de mal control, puede asociar una encefalopatía posterior reversible. Están descritos casos de hemorragia cerebral, pero es difícil conocer su incidencia real en los pacientes tratados con estos fármacos (46).

CONCLUSIONES

1. La polineuropatía es la principal toxicidad en fármacos muy activos, como cisplatino, oxaliplatino, paclitaxel, talidomida y bortezomib.

2. Existen escasas evidencias acerca de la eficacia de fármacos neuroprotectores y debe aumentar el conocimiento en este campo.

3. Las evaluaciones de la polineuropatía en los pacientes tratados con citotóxicos no han sido suficientemente exactas y se han puesto en marcha estudios, como CI-PERINOMS, cuyo objetivo es precisamente la validación de métodos clínicos y electrofisiológicos, que puedan ser útiles en este aspecto.

4. El tratamiento sintomático frente al dolor neuropático es la actuación terapéutica más importante, pero también son necesarios ensayos que determinen cuál es el mejor fármaco en este contexto.

5. Los nuevos fármacos antidiana parecen muy seguros a nivel neurológico, con la excepción de bortezomib.

CORRESPONDENCIA:

J. M. Sepúlveda Sánchez
Unidad Multidisciplinar de Neuro-Oncología.
Hospital Universitario 12 de Octubre
Madrid

BIBLIOGRAFÍA

- Schiff D, Wen PY, van den Bent MJ. Neurological adverse effects caused by cytotoxic and targeted therapies. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009 Oct;6(10):596-603.
- Gutiérrez-Gutiérrez G, Sereno M, Miralles A, Casado-Sáenz E, Gutiérrez-Rivas E. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: clinical features, diagnosis, prevention and treatment strategies. *Clin Transl Oncol*. 2010 Feb;12(2):81-91.
- Cavaletti G, Alberti P, Frigeni B, Piatti M, Susani E. Chemotherapy-induced neuropathy. *Curr Treat Options Neurol*. 2011;13:180-90.
- Windebank AJ, Grisold W. Chemotherapy-induced neuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2008;13:27-46.
- Hughes R. NCI-CTC vs TNS: which tool is better for grading the severity of chemotherapy-induced peripheral neuropathy? *Nat Clin Pract Neurol*. 2008;4:68-9.
- Griffith KA, Merkies IS, Hill EE, Cornblath DR. Measures of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review of psychometric properties. *J Peripher Nerv Syst*. 2010;15:314-25.
- Postma TJ, Heimans JJ, Muller MJ, Ossenkuppele GJ, Vermorken JB, Aaronson NK. Pitfalls in grading severity of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Ann Oncol*. 1998;9:739-44.
- CI-PERINOMS Study Group. CI-PERINOMS: chemotherapy-induced peripheral neuropathy outcome measures study. *J Peripher Nerv Syst*. 2009;14:69-71.
- Ardavanis AS, Ioannidis GN, Rigatos GA. Acute myopathy in a patient with lung adenocarcinoma treated with gemcitabine and docetaxel. *Anticancer Res*. 2005;25:523-5.
- Dietrich J, Monje M, Wefel J, Meyers C. Clinical patterns and biological correlates of cognitive dysfunction associated with

- cancer therapy. *Oncologist*. 2008 Dec;13(12):1285-95.
11. Heflin LH, Meyerowitz BE, Hall P, Lichtenstein P, Johansson B, Pedersen NL, Gatz M. Cancer as a risk factor for long-term cognitive deficits and dementia. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Jun 1;97(11):854-6.
 12. Jackson G. Chemobrain – a psychotropic drug phenomenon? *Med Hypoth*. 2008;70:572-7.
 13. Vardy J, Wefel JS, Ahles T, Tannock IF, Schagen SB. Cancer and cancer-therapy related cognitive dysfunction: an international perspective from the Venice cognitive workshop. *Ann Oncol*. 2008 Apr;19(4):623-9.
 14. Harila MJ, Winqvist S, Lanning M, Bloigu R, Harila-Saari AH. Progressive neurocognitive impairment in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 Aug;53(2):156-61.
 15. Mollman JE, Glover DJ, Hogan WM, Furman RE. Cisplatin neuropathy. Risk factors, prognosis, and protection by WR-2721. *Cancer*. 1988;61:2192.
 16. Ta LE, Espeset L, Podratz J, Windebank AJ. Neurotoxicity of oxaliplatin and cisplatin for dorsal root ganglion neurons correlates with platinumDNA binding. *Neurotoxicology*. 2006;27:992.
 17. van der Hoop RG, van der Burg ME, ten Bokkel Huinink WW, Houwelingen C, Neijt JP. Incidence of neuropathy in 395 patients with ovarian cancer treated with or without cisplatin. *Cancer*. 1990 Oct 15;66(8):1697-702.
 18. Block KI, Koch AC, Mead MN, Tothy PK, Newman RA, Gyllenhaal C. Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic toxicity: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *Int J Cancer*. 2008;123(6):1227-39.
 19. Albers J, Chaudhry V, Cavaletti G, Donehower R. Interventions for preventing neuropathy caused by cisplatin and related compounds. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jan;24(1):CD005228.
 20. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, Green DM, Mero-pol NJ, Wasserman TH, et al. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol*. 2009;27:127-45.
 21. Rao RD, Michalak JC, Sloan JA, Loprinzi CL, Soori GS, Nikcevic DA, et al. Efficacy of gabapentin in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, doubleblind, placebocontrolled, crossover trial (N00C3). *Cancer*. 2007;110(9):2110-8.
 22. RademakerLakhai JM, Crul M, Zuur L, Baas P, Beijnen JH, Simis YJ, et al. Relationship between cisplatin administration and the development of ototoxicity. *J Clin Oncol*. 2006;24:918-24.
 23. Ross CJ, KatzovEckert H, Dubé MP, Brooks B, Rassekh SR, Barhdadi A, et al. Genetic variants in TPMT and COMT are associated with hearing loss in children receiving cisplatin chemotherapy. *Nat Genet*. 2009;41:1345-9.
 24. Gerl A, Clemm C, Wilmanns W. Acute cerebrovascular event after cisplatinbased chemotherapy for testicular cancer. *Lancet*. 1991;338:385-6.
 25. Park SB, Lin CS, Krishnan AV, Goldstein D, Friedlander ML, Kiernan MC. Dose effects of oxaliplatin on persistent and transient Na⁺ conductances and the development of neurotoxicity. *PLoS One*. 2011;6(4):e18469.
 26. Webster RG, Brain KL, Wilson RH, Grem JL, Vincent A. Oxaliplatin induces hyperexcitability at motor and autonomic neuromuscular junctions through effects on voltagegated sodium channels. *Br J Pharmacol*. 2005;146:1027-39.
 27. Cassidy J, Misset JL. Oxaliplatin-related side effects: Characteristics and management. *Semin Oncol*. 2002 Oct;29(5 Suppl 15):11-20.
 28. Ruzzo A, Graziano F, Loupakis F, Rulli E, Canestrari E, Santini D, et al. Pharmacogenetic profiling in patients with advanced colorectal cancer treated with firstline FOLFOX4 chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007;25:1247-54.
 29. De Gramont A, Cervantes A, Andre T, Figier A, Lledo G, Flesch M, et al. OPTIMOX study: FOLFOX 7/LV5FU2 compared to FOLFOX 4 in patients with advanced colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2004;Vol 22, No 14S (July 15 Supplement):abstract 3525.
 30. Petrioli R, Pascucci A, Francini E, Marsili S, Sciandivasci A, Tassi R, et al. Neurotoxicity of FOLFOX4 as adjuvant treatment for patients with colon and gastric cancer: a randomized study of two different schedules of oxaliplatin. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008;61:105-11.
 31. Durand JP, Deplanque G, Montheil V, Gornet JM, Scotte F, Mir O, et al. Efficacy of venlafaxine for the prevention and relief of oxaliplatininduced acute neurotoxicity: results of EFOOX, a randomized, doubleblind, placebocontrolled phase III trial. *Ann Oncol*. 2012;23:200-5.
 32. Grothey A, Hart LL, Rowland KM, et al. Intermittent oxaliplatin administration and time to treatment failure in metastatic colorectal cancer: Final results of the phase III CONcePT trial (abstract). *J Clin Oncol* 2008;26:180s. (Abstract available online at www.abstract.asco.org/AbstView_55_34113.html, accessed June 6, 2008).
 33. Grothey A, Nikcevic DA, Sloan JA, Kugler JW, Silberstein PT, Dentichev T, et al. Intravenous calcium and magnesium for oxaliplatininduced sensory neurotoxicity in adjuvant colon cancer: NCCTG N04C7. *J Clin Oncol*. 2011;29:421-7.
 34. Gamelin L, BoisdronCelle M, Morel A, Poirier AL, Berger V, Gamelin E, et al. Oxaliplatinrelated neurotoxicity: interest of calcium magnesium infusion and no impact on its efficacy. *J Clin Oncol*. 2008;26:1188-9.
 35. Heinzlef O, Lotz JP, Roulet E. Severe neuropathy after high dose carboplatin in three patients receiving multidrug chemotherapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64:667-9.
 36. Lambert MP, Shields C, Meadows AT. A retrospective review of hearing in children with retinoblastoma treated with carboplatinbased chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50:223-6.
 37. Lee JJ, Swain SM. Peripheral neuropathy induced by microtubule-stabilizing agents. *J Clin Oncol*. 2006 Apr 1;24(10):1633-42.
 38. Postma TJ, Vermorken JB, Liefting AJ, Pinedo HM, Heimans JJ. Paclitaxelinduced neuropathy. *Ann Oncol*. 1995;6:489-94.
 39. Kikuta S, Asakage T, Nakao K, Sugawara M, Kubota A. The aggravating factors of hyperammonemia related to 5-fluorouracil infusion—a report of two cases. *Auris Nasus Larynx*. 2008 Jun;35(2):295-9.
 40. Murray CL, Ford WJ, Swenson KK, Heros D, Sperduto PW. Multifocal inflammatory leukoencephalopathy after fluorouracil and levamisole therapy for colon cancer. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1997 Sep;18(8):1591-2.
 41. Barón M, Martín C, Olier C. Complicaciones neurológicas derivadas de la quimioterapia. En *Guía OncoSur de Neurooncología*. Sepulveda JM (Ed). You & Us. Madrid 2011.
 42. Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Plasmati R, Cangini D, Tacchetti P, et al. Neurological toxicity of long-term (>1 yr) thalidomide therapy in patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 2005 Mar;74(3):212-6.
 43. Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, Wen PY, Barlogie B, Berenson J, et al. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J Clin Oncol*. 2006 Jul 1;24(19):3113-20.
 44. Darakchiev BJ, Albright RE, Breneman JC, Warnick RE. Safety and efficacy of permanent iodine-125 seed implants and carmustine wafers in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurosurg*. 2008 Feb;108(2):236-42.
 45. Taal W, Brandsma D, de Bruin HG, Bromberg JE, Swaak-Kragten AT, Smitt PA, et al. Incidence of early pseudo-progression in a cohort of malignant glioma patients treated with chemoradiation with temozolomide. *Cancer*. 2008 Jul 15;113(2):405-10.
 46. Carden CP, Larkin JM, Rosenthal MA. What is the risk of intracranial bleeding during anti-VEGF therapy? *Neuro Oncol*. 2008 Aug;10(4):624-30.

Toxicidad dermatológica de los fármacos quimioterápicos

M. J. ORUEZÁBAL MORENO¹, M. R. BURÓN FERNÁNDEZ²

¹Servicio de Oncología Médica. Hospital Rey Juan Carlos. Móstoles. ²Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Infanta Cristina. Parla. Madrid

RESUMEN

Las complicaciones dermatológicas de la quimioterapia se han convertido en un tema cada vez más importante en el manejo de pacientes con cáncer, y durante las últimas décadas, con el desarrollo de nuevos fármacos antineoplásicos dirigidos frente a dianas moleculares como el receptor EGFR, han cobrado gran relevancia por ser esta toxicidad limitante de la dosis para muchas drogas. La frecuencia de las complicaciones mucocutáneas de la quimioterapia son un reflejo de la alta tasa proliferativa de estos tejidos que los hace particularmente susceptibles a la acción de los fármacos quimioterápicos.

El diagnóstico de reacciones cutáneas en el paciente con cáncer es especialmente difícil, dada la complejidad de manifestaciones, la presencia de otras enfermedades concomitantes, la polifarmacia y la inmunosupresión.

Se han descrito en la literatura numerosas reacciones cutáneas inducidas por la quimioterapia, con diversos grados de frecuencia y gravedad, y aunque estas complicaciones raramente son fatales, es importante reconocerlas para un adecuado manejo del paciente con cáncer, ya que pueden dar lugar a una significativa morbilidad, desfiguración cosmética y angustia. Además el tratamiento adecuado de la toxicidad cutánea puede permitir la administración de quimioterapia durante un periodo de tiempo adecuado y a una dosis óptima, puesto que la aparición de esta complicación puede limitar la dosis de muchas drogas comprometiendo su eficacia.

En resumen, el manejo adecuado de la toxicidad cutánea asociada a los agentes quimioterápicos es necesario para la administración adecuada del fármaco seleccionado, mejorar la calidad de vida y los resultados clínicos.

PALABRAS CLAVE: Quimioterapia. Toxicidad cutánea. Rash folicular. Xerosis. Paroniquia

ABSTRACT

Dermatologic complications of chemotherapy has become an increasingly important issue in the management of patients with cancer, and in recent decades, with the development of new anticancer drugs directed against molecular targets as the EGFR receptor, have gained great relevance because this dose-limiting toxicity for many drugs. The frequency of complications of chemotherapy mucocutaneous are a reflection of the high proliferative rate of these tissues that make them particularly susceptible to the action of chemotherapeutic drugs.

The diagnosis of skin reactions in cancer patients is particularly difficult, given the complexity of events, the presence of other comorbidities, polypharmacy and immunosuppression.

Numerous skin reactions induced by chemotherapy have been described in the literature, with varying degrees of frequency and severity, and although these complications are rarely fatal, it is important to recognize them for proper management of patients with cancer, as they may result in a significant morbidity, cosmetic disfigurement and distress. Also suitable treatment of the skin toxicity may allow administration of chemotherapy over a suitable time period and an optimal dose because the occurrence of this complication may limit the dosage of many drugs compromising its effectiveness.

In summary, the proper management of skin toxicity associated with chemotherapeutic agents is necessary for the proper administration of the right drug, improve quality of life and clinical outcomes.

KEY WORDS: Chemotherapy. Skin toxicity. Follicular rash. Xerosis. Paronychia.

INTRODUCCIÓN

Los agentes quimioterapéuticos se dirigen fundamentalmente frente a las células con un índice mitótico alto, en consecuencia son tóxicos para los sistemas y órganos con altas tasas metabólicas, tales como el cabello, las uñas, la piel y la mucosa gastrointestinal. A medida que nuestro conocimiento de la biología tumoral ha aumentado han surgido nuevas terapias dirigida frente a dianas específicas, en concreto el receptor del factor EGF (EGFR) que suele estar sobreexpresado hasta en el 90% de diversas líneas celulares de tumores sólidos. Las reacciones cutáneas se observan en los sitios de alta expresión del EGFR e incluyen erupciones papulopustulosas, paroniquia, anomalías del crecimiento piloso, prurito y xerosis, agrupados bajo el acrónimo inglés PRIDE (*papulopustules and/or paronychia, regulatory abnormalities of hair growth, itching and dryness*). Estas complicaciones dermatológicas son limitantes de dosis e impiden la administración de algunos regímenes de quimioterapia actuales (1,2).

Es interesante tener en cuenta que aunque las lesiones dermatológicas representan un efecto secundario de la terapia antineoplásica, sin embargo es importante descartar otras etiologías como una reacción de hipersensibilidad cutánea, la exacerbación de una patología dermatológica preexistente, una infección, una diseminación cutánea tumoral, un fenómeno paraneoplásico, la enfermedad del injerto contra el huésped, o un trastorno nutricional.

El diagnóstico preciso y el manejo de efectos secundarios relacionados con la quimioterapia requieren que el clínico tenga conocimiento de los patrones de reacción cutánea más frecuentes de los medicamentos que recibe el paciente. El clínico también debe estar familiarizado con las manifestaciones cutáneas de ciertos tipos

de cáncer, así como los efectos dermatológicos de otras formas de tratamientos para el cáncer. En algunos casos, la incertidumbre de diagnóstico solo puede aclararse con un fármaco, y el médico debe determinar si la reexposición es médicamente justificable. Las complicaciones cutáneas de los agentes citotóxicos comprenden (Tablas I y II):

1. Reacciones en el lugar de inyección.
2. Reacciones a la infusión.
3. Prurito.
4. Alopecia.
5. Alteraciones ungueales.
6. Mucositis.
7. Edema.
8. Eritema acral, síndrome de Burgdorf, eritrodiesesia palmoplantar, síndrome mano-pie, eritema tóxico de palmas y plantas.
9. Dermatitis bullosa o ampollar.
10. Erupción liquenoide.
11. Acné.
12. Hidradenitis ecrina neutrofilica.
13. Vasculitis leucocitoclástica.
14. Otras manifestaciones de las vasculitis.
15. Hiperpigmentación.
16. Necrosis cutánea por extravasación de citostáticos.
17. Tricomegalia.
18. Xerosis.

LESIONES CUTÁNEAS SECUNDARIAS A QUIMIOTERAPIA

REACCIONES EN EL LUGAR DE INYECCIÓN

Es, con diferencia, el efecto secundario cutáneo más frecuente durante el tratamiento con terapias biológicas.

TABLA I

FÁRMACOS IMPLICADOS CON MAYOR FRECUENCIA EN LOS DISTINTOS CUADROS CLÍNICOS CUTÁNEOS SECUNDARIOS A LA QUIMIOTERAPIA

Alopecia	5-fluorouracilo, bleomicina, ciclofosfamida, daunarubicina, docetaxel, doxorubicina, etopósido, metotrexato, paclitaxel
Eritrodiesesia acral	5-fluorouracilo, 6-mercaptopurina, bleomicina, ciclofosfamida, cisplatino, citarabina, docetaxol, doxorubicina, etopósido, hidroxiurea, interleucina 2, lomustina, melfalán, metotrexato, paclitaxel y capecitabina
Efecto rellamada	5-fluorouracilo, actinomicina, bleomicina, ciclofosfamida, citarabina, docetaxel, doxorubicina, etopósido, hidroxiurea, lomustina, melfalán, metotrexato, tamoxifeno, vinblastina
Fotosensibilidad	5-fluorouracilo, dacarbazina, metotrexato, mitomicina C, tegafur, vinblastina
Hidradenitis ecrina neutrofilica	Bleomicina, ciclofosfamida, citarabina, clorambucilo, doxorubicina, lomustina, mitoxantrona
Onicodistrofia	5-fluorouracilo, bleomicina, ciclofosfamida, doxorubicina, hidroxiurea y docetaxel
Mucositis	5-fluorouracilo, actinomicina, bleomicina, daunorubicina, docetaxel, metotrexato y adriamicina
Pigmentaciones	
Difusas	Busulfán, ciclofosfamida, hidroxiurea, metotrexato, bleomicina
Flageladas	Bleomicina
Supravenosas	Fotemustina, vincristina
Mucosas	5-fluorouracilo, busulfán, cisplatino, doxorubicina, hidroxiurea, tegafur
Ungueales	Bleomicina, ciclofosfamida, doxorubicina, hidroxiurea

TABLA II

ENTIDADES CLÍNICO-PATOLÓGICAS INDUCIDAS POR LA QUIMIOTERAPIA SEGÚN LA ESTRUCTURA CUTÁNEA QUE SE AFECTA

Reacciones de toxicidad directa

- *Queratinocitos*
 - Necrólisis epidérmica localizada
 - Necrólisis epidérmica generalizada
 - Reactivación de radiodermatitis
 - Eritema acral inducido por la quimioterapia
- *Folículos pilosos*
 - Alopecia
 - Foliculitis
- *Glándulas ecrinas*
 - Hidradenitis ecrina neutrofílica
 - Siringometaplasia escamosa
- *Melanocitos*
 - Hiperpigmentación
 - Tejido celular subcutáneo
 - Necrosis por extravasación
- *Uñas*
 - Onicólisis y onicomadesis
 - Líneas de Beau

Reacciones de hipersensibilidad

- Tipo I: urticaria
- Tipo III: vasculitis leucocitoclástica
- Tipo IV: dermatitis de contacto sistémica

La reacción cutánea en el lugar de administración puede ocurrir en el 6-12% de las ocasiones en las que se administra un fármaco citotóxico o biológico, aunque varía dependiendo de la enfermedad que se esté tratando (3,4).

La administración subcutánea de determinados citotóxicos como cisplatino, paclitaxel, etopósido, dacarbazina (DTIC), carmustina o tenipósido puede causar una reacción en el lugar de la inyección y se manifiesta por un eritema leve a moderado, escozor, sensibilidad y/o inflamación.

Un pequeño porcentaje de casos puede desarrollar recidivas de reacciones locales (fenómeno recall o de recuerdo) en el lugar de las inyecciones previas durante nuevas administraciones del medicamento. Este hecho se ha observado en relación ya sea con radioterapia previa o tras la extravasación de agentes citotóxicos de la familia de las antraciclinas.

Estas reacciones consisten en el desarrollo un eritema pronunciado con edema y la inflamación de la zona afectada que se muestra caliente al tacto y ligeramente doloroso tras la administración de doxorubicina en pacientes que presentaron previamente una extravasación incluso meses después y aunque se haya observado mejoría de la piel afectada. La administración local de corticoides y enfriamiento suelen ser suficientes para mejorar los síntomas.

La gravedad de la lesión tisular asociada con la extravasación es dependiente de la concentración y la canti-

dad inyectada del agente quimioterapéutico. Los fenómenos cutáneos de recuerdo se consideran que son el resultado de la acumulación de fármacos citotóxicos en la piel y tejido dañado como consecuencia de un aumento en la permeabilidad microvascular, debido a la lesión en la piel por la extravasación. Este fenómeno ocurre incluso tras el cambio a otro régimen quimioterapéutico como consecuencia de un aumento de la concentración del fármaco en el tejido lesionado.

El estudio histológico e inmunofenotípico revela un infiltrado linfocitario perivascular superficial, compuesto principalmente por linfocitos CD4 positivos en el caso de reacciones en el sitio de inyección y de linfocitos CD8 positivos en el lugar de la reacción de recuerdo.

Se han documentado manifestaciones similares durante el tratamiento con vinorelbina y metotrexato.

Este fenómeno se puede evitar variando el sitio de inyección y, si ocurre, la aplicación de medidas locales es suficiente para controlar los síntomas. Rara vez será motivo de la suspensión del tratamiento.

REACCIONES A LA INFUSIÓN

Este efecto secundario está relacionado con la fabricación de antiglobulinas del medicamento.

La reacción a la infusión puede ocurrir como una reacción aguda cuando esta tiene lugar durante la infusión o en las primeras 24 horas de la misma o como una reacción postinfusional o de tipo retardado, cuando sucede entre las 24 horas y los 14 días posteriores a la infusión.

Los signos y síntomas clínicos que se describen son hipotensión o hipertensión, dolor torácico, palpitaciones, disnea, fiebre, erupciones en la piel, dolor de cabeza, náuseas y vómitos.

Los síntomas cutáneos pueden variar desde una sensación de ardor con un mínimo eritema, un enrojecimiento y/o una erupción urticarial localizados en el área de acceso vascular. En algunos casos se trata de una reacción localizada en el sitio de la inyección con eritema, prurito y urticaria que aparece al aplicarse la primera inyección pero que no progresa. En ocasiones esta reacción localizada se confunde con una reacción por extravasación. También se ha informado una erupción similar al síndrome del hombre rojo inducido por vancomicina durante el tratamiento con paclitaxel.

Menos del 1% de estas reacciones son lo suficientemente graves como para interrumpir el tratamiento y necesitar una intervención inmediata. En la mayoría de los casos la reducción de la perfusión será suficiente para controlar los síntomas (5).

Se trata de reacciones poco frecuentes relacionadas, en especial, con los taxanos, doxorubicina, daunorubicina, citarabina, L-asparaginasa, etopósido y tenipósido, procarbazona, cisplatino. Los anticuerpos monoclonales rituximab, cetuximab y trastuzumab causan estas reacciones en el 3,5 a 18% de los pacientes. También son desencadenadas por los vehículos, y fármacos como nitrosoureas, idarubicina y dactinomicina (6).

La incidencia de reacciones anafilactoides es en particular elevada cuando se usa daunorubicina liposomal y doxorubicina (9 a 14%) y remite al suspenderse la infusión (7).

Puede ser causada, en la práctica, por cualquier agente. En resumen, cualquier agente debe ser tenido en cuenta en la práctica clínica. El mecanismo patogénico de la mayoría de los casos se considera un mecanismo sin mediación inmunológica en lugar de una verdadera reacción anafiláctica, de manera que en las reacciones leves o moderadas la administración posterior del fármaco bajo medidas profilácticas como antihistamínicos o corticosteroides, así como el ajuste de la dosificación, serán suficientes para controlar la reacción. No obstante, se han descrito casos en los que el pretratamiento con corticosteroides ha aumentado la tasa de reacciones infusionales probablemente por los propios efectos secundarios de la premedicación, de manera que la mejor forma de evitar la reacción de infusión grave es con la propia terapia biológica que se esté usando, como ocurre en casos tratados con cetuximab y trastuzumab, donde la administración de una segunda dosis del fármaco está fuertemente asociada con un menor índice de desarrollo de anticuerpos.

Las reacciones a la perfusión de tipo tardío ocurren en aproximadamente un 1-2,8% de los pacientes tratados con anticuerpos monoclonales (rituximab, cetuximab, trastuzumab, etc.) (8).

Las reacciones más importantes después de la infusión incluyen el síndrome de Stevens-Johnson, la enfermedad del suero y la vasculitis. Típicamente, la enfermedad del suero se desarrolla 8-13 días después de la exposición a un antígeno, por lo tanto, esta reacción se desarrolla posiblemente como resultado de la primera o segunda dosis. Estas reacciones se consideran mediadas por inmunidad, por lo general como una reacción de hipersensibilidad de tipo III. En estos pacientes se observa una disminución de la respuesta clínica al tratamiento, probablemente relacionadas con la acción de los anticuerpos neutralizantes generados contra el anticuerpo monoclonal.

PRURITO

Aunque según algunos estudios la tasa de aparición de prurito puede llegar a ser hasta del 8%, las tasas notificadas de prurito varían ampliamente, y suele ser un efecto secundario menos relevante de lo que en algunos trabajos se ha informado (9).

En ningún caso se ha tenido que parar el tratamiento para controlar los síntomas y en la mayoría de los prospectos consta como efecto secundario reconocido.

ALOPECIA

La caída del cabello es el segundo efecto adverso más frecuente y afecta por igual a ambos sexos. Usual-

mente esta se inicia entre los 7 y 10 días y continúa hasta el 2º o 3º mes. La forma más frecuente es el efluvio anágeno por acción directa sobre los pelos en fase rápida de crecimiento.

La mayoría de estos agentes dañan el ADN o interfieren con la formación del huso mitótico y, dado que la mayoría del cabello del cuero cabelludo se encuentra en fase anágena la mayor parte del tiempo la interrupción de la replicación de las células de la matriz induce una involución catágena prematura con formación de pelos débiles proclives a la ruptura. La pequeña proporción de pelos en fase telógena de reposo, al ingresar a la fase anágena, sufren la misma transformación y completan la caída del cabello hasta alcanzar la pérdida total del pelo, y del mismo modo en el resto del cuerpo.

La alopecia es universal y, en la gran mayoría de los casos transitoria, por lo que el cabello vuelve a crecer una vez concluido el tratamiento. No obstante, se han publicado casos de alopecia definitiva asociados a busulfán (50% de los casos) y ciclofosfamida. Los taxanos y las antraciclina son las drogas más relacionadas con ese efecto, y ocurre en el 50% de los pacientes tratados con interferón, independientemente de la dosis. También se han publicado cambios en el color y la forma del pelo de estos pacientes (10).

Se han ensayado estrategias para controlar la pérdida del cabello como el enfriamiento del cuero cabelludo mediante gorros hipotérmicos o el uso de bandas elásticas para reducir la cantidad de droga que llega al área pero con ninguna de estas medidas se han conseguido resultados efectivos. En la actualidad se están ensayando modificadores del ciclo de crecimiento del pelo, citoquinas y factores de crecimiento, antioxidantes e inhibidores de apoptosis. Hasta el momento en humanos, el minoxidilo parece ser el más efectivo para reducir la severidad y acortar la duración de la alopecia, pero no logra prevenir completamente la pérdida del cabello. Recientemente se publicó un estudio fase I para la prevención de la alopecia inducida por quimioterápicos con lovastatina, un hipolipemiente con acción inhibidora de la HMG-CoA reductasa (11).

ALTERACIONES UNGUEALES

Los taxanos (docetaxel, paclitaxel) y etopósido son las principales drogas involucradas en las alteraciones de las uñas. El 30 a 40% de los pacientes tratados con docetaxel experimentan alteraciones ungueales, y con paclitaxel entre el 16 y el 27,6% desarrollan toxicidad ungueal. También se ha descrito onicosis con exudado en el hioniquio, secundario a la terapia con capecitabina, hidroxureas y premetrexed. La melanoniquia se asocia a antraciclina.

En general la magnitud del daño depende de la cantidad de droga administrada y el tipo de alteración se correlaciona con el número de ciclos administrados y no existen medidas preventivas eficaces (12,13).

Las alteraciones ungueales asociadas a quimioterapia más frecuentes son (14):

—*Líneas de Beau*, su profundidad es variable, pueden ocupar la totalidad o solo parte del grosor de la uña. Se inician en la matriz y van avanzando distalmente conforme crece la uña. Aparecen en múltiples enfermedades además de la quimioterapia. Cuando están aisladas, orientan hacia una causa traumática, inflamatoria o neurológica. En cambio, cuando son múltiples, hay que descartar enfermedades sistémicas, como viriasis (sarampión o parotiditis), infecciones bacterianas (como neumonías), enfermedades coronarias, además de toxicidad a fármacos.

—*Onicosis*, se denomina a la separación espontánea de la placa ungueal. Comienza en el borde libre y/o lateral de la lámina y avanza hacia la zona proximal, generalmente. Debajo de la uña, puede producirse un cambio de color secundario al acúmulo de bacterias u hongos. No es exclusivo de la administración de quimioterapia y puede observarse tanto en enfermedades dermatológicas, como psoriasis, eccema, sífilis, liquen plano o tras traumatismos, como en procesos sistémicos: embarazo, infecciones, hiper o hipotiroidismo, pelagra, vasculopatías periféricas e hiperhidrosis, entre otras.

—*Onicomadesis*, es un desprendimiento periódico de la uña que se inicia en el extremo proximal.

—*Dolor, engrosamiento o adelgazamiento*.

—*Melanoniquia trasversa*, es una pigmentación negra o parda en la placa ungueal. Puede observarse de manera fisiológica en pacientes con fototipo alto o secundaria, además de la exposición a fármacos, a traumatismo, inflamación o enfermedades sistémicas.

—*Leuconiquia*: se denomina así a la decoloración blanca de la uña. Es característica la leuconiquia transversal (línea de Mee) debida a fármacos, y que se diferencia de la leuconiquia total (es una forma rara hereditaria autosómica dominante), y la leuconiquia punteada, secundaria a traumatismos leves de la matriz o en personas sanas en forma de variante de la normalidad.

—*Líneas de Muercke o leuconiquia estriada*: son bandas rosadas entre dos blancas, paralelas a la lúnula. Se asocian a hipoalbuminemia.

—*Hemorragia subungueal*.

—*Supuración subungueal*.

—*Paroniquia* es la inflamación intensamente dolorosa del pliegue posterior de la uña. Puede ser también secundaria a traumatismos, férulas u onicofagia. Cuando es aguda, suele ser debida a infección por *Staphylococcus*. Su manejo requiere drenaje y antibioterapia.

—*Granuloma biogénico*.

Cuando se presentan estas alteraciones, usualmente la mayoría o todas las uñas se ven comprometidas. Muchos de los cambios son asintomáticos y solo causan problemas cosméticos, mientras que otros pueden estar acompañados de molestias o dolor, afectando negativamente a la habilidad del paciente para realizar actividades manuales o incluso deambular.

Las anomalías ungueales son el resultado de toxicidad en los distintos constituyentes de las uñas, como la matriz ungueal, el lecho ungueal, los tejidos periungueales y los vasos sanguíneos. Así que la pigmentación ungueal es el resultado de los efectos tóxicos en la matriz ungueal,

que conlleva la activación de melanocitos. La aparición de hemorragias en astilla y hematomas subungueales podría explicarse por la trombocitopenia y las anomalías vasculares inducidas por los fármacos. Las líneas de Beau son signos de arresto en la proliferación epitelial. La presentación clásica afecta a todas las uñas en similares niveles, aproximadamente cuatro a ocho semanas después de un evento sistémico agudo. Debido al estado de inmunosupresión inducido por la quimioterapia, muchas de estas alteraciones ungueales son propensas a desarrollar infecciones bacterianas secundarias, por lo que puede ser recomendable el uso de antisépticos tópicos. Asimismo, se favorece la instalación de infecciones por hongos, debiéndose descartar siempre su presencia. Aquellos pacientes con cuadros de paroniquia bacteriana severa o abscesos subungueales deben ser tratados con antibioterapia sistémica, de igual manera, aquellos casos de infección por hongos.

MUCOSITIS

La mucositis se trata de la inflamación de la mucosa del tracto digestivo, extendiéndose desde la boca hasta el ano. Es un efecto secundario muy frecuente, apareciendo hasta en un 35-40% de los pacientes que reciben quimioterapia, hasta en un 76% de los pacientes trasplantados de médula ósea tienen problemas bucales y en los que reciben radioterapia sobre la cavidad oral, su incidencia es cercana al 100% (15).

Además del empleo de quimioterápicos, son factores de riesgo para su desarrollo: boca mal cuidada, la existencia de patología dental (caries, patología periapical o enfermedad periodontal), el tratamiento de radioterapia concomitante y la presencia de neutropenia.

Se manifiesta principalmente con enrojecimiento y/o úlceras en la mucosa. Inicialmente suele aparecer sequedad bucal y sensación quemante, y puede evolucionar a dolor severo (si aparecen grandes úlceras). Suele autolimitarse en el tiempo, siendo la duración media de 14 días. El principal problema es la dificultad para la alimentación, siendo necesario en ocasiones el ingreso para hidratación y nutrición.

La mucositis puede aparecer en cualquier mucosa del cuerpo: boca (estomatitis), esófago (esofagitis), intestino (enteritis), recto (proctitis) y mucosa genital, aunque la localización más frecuente es la boca, sobre todo en las zonas del epitelio no queratinizado: paladar blando, mucosa vestibular, cara interna de labios, cara ventral de la lengua y suelo de la boca. En ocasiones la clínica se complica con infecciones por candidas o herpes simple, dada la inmunosupresión inducida por la quimioterapia.

Dependiendo del momento de la aparición, las mucositis tienen dos mecanismos diferentes de producción:

1. *Mucositis por toxicidad directa* de los quimioterápicos sobre las células de la capa basal epitelial de las mucosas. Aparece entre la segunda y tercera semana del tratamiento y los fármacos que con más frecuencia lo producen son: metotrexato, 5-fluorouracilo (5FU), arabinósido de citosina (ARA-C), doxorubicina, actinomi-

cina D, mitoxantrone, bleomicina, vincristina, vinblastina, etopósido, interleukina, sunitib, sorafenib, bevacizumab y erlotinib.

2. *Mucositis por toxicidad indirecta*, producida por el efecto citotóxico de la quimioterapia sobre la médula ósea. Coincide con el nadir de la quimioterapia (7-14 días postquimioterapia), se asocia a neutropenia y su recuperación va asociada al aumento de las cifras de leucocitos.

La gravedad de la mucositis viene dada por los criterios de toxicidad de NCI (*National Cancer Institute*):

—Grado 0. No mucositis.

—Grado 1. Eritema, dolor moderado, úlceras no dolorosas.

—Grado 2. Eritema con edema y úlceras dolorosas pero que permiten la ingesta oral.

—Grado 3. No es posible la ingesta oral.

—Grado 4. Requiere nutrición enteral o parenteral.

El tratamiento recomendado es (16):

—Higiene bucal adecuada.

—Enjuagues con anestésicos tópicos (lidocaína viscosa, benzocaína, solución de difenhidramina).

—Fármacos que recubren las mucosas (enjuagues con soluciones antiácidas).

—Vitamina E: 200-400 mg /día.

—Analgésicos orales, siendo en ocasiones necesario el empleo de mórficos.

En paciente con candidiasis oral, enjuagues con nistatina tópica o antifúngicos orales. No se debe utilizar bicarbonato ni clorhexidina por interactuar con los antifúngicos.

La aplicación de algunos protectores de la mucosa para disminuir el dolor bucal por la mucositis, como el sucralfato y el hidróxido de magnesio, han mostrado resultados dispares. El sucralfato es un fármaco antiulceroso protector de la mucosa digestiva que actúa formando una barrera protectora, además de incrementar la producción local de prostaglandina E2. Sin embargo, los estudios concluyen que el sucralfato parece ser más efectivo en la prevención de la mucositis inducida por quimioterapia que en su tratamiento una vez instaurada.

En pacientes con neoplasias hematológicas, se ha recomendado la palifermina, también conocida como factor de crecimiento 1 del queratinocito, que actúa a través del receptor KGF. Este fármaco ha sido aprobado para disminuir la prevalencia y la duración de la mucositis oral grave (17,18). En un ensayo aleatorizado y controlado con placebo, la palifermina también redujo la incidencia de mucositis oral en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados con quimioterapia basada en fluorouracilo (19,20).

Otras estrategias terapéuticas, recientemente ensayadas han sido un protector de la mucosa oral constituido por polivinilpirrolidona y ácido hialurónico, que se han mostrado eficaz tanto en la disminución del dolor bucal como en la reducción del grado de mucositis (21). Su administración se recomendaría en fases precoces de mucositis (grados III de la OMS) tres veces/día, 1 hora antes de las comidas.

A los pacientes se les debe recomendar:

1. Higiene bucal adecuada: utilización de cepillo suave y realizar enjuagues orales con colutorios (solu-

ción salina 0,9%, bicarbonato sódico, evitar colutorios con alcohol).

2. Previo al inicio del primer ciclo de quimioterapia se debería realizar una revisión de la cavidad oral y de las piezas dentales, para detectar posibles alteraciones y disminuir sus complicaciones durante el tratamiento.

3. Hidratación de los labios (aceite de oliva, cremas labiales). En caso de sangrado, utilizar bastoncillos de algodón.

4. Evitar alimentos ácidos, fritos, amargos, picantes, muy salados o muy condimentados, así como los alimentos calientes.

5. Evitar verduras crudas, frutas verdes, bebidas gaseosas, etc.

6. Tomar preferentemente alimentos blandos o triturados.

7. Si el paciente tiene una ingesta escasa, valorar añadir alimentos proteicos (queso, clara de huevo, pollo), grasos (mantequilla, aceite, nata) e hidratos de carbono (miel, zumos).

8. Los suplementos de glutamina parece disminuir la mucositis secundaria a radioterapia.

9. La crioterapia podría ser beneficiosa: masticar hielo unos minutos antes de la quimioterapia.

10. Comentar con su Oncólogo en caso de dolor intenso que impide la ingesta.

EDEMA

Se han publicado casos en pacientes tratados con inhibidores EGFR, gemcitabina, etc. de edema localizado en la cara y en los miembros. En algunos casos el edema es periférico y severo y requiere la suspensión definitiva del fármaco y el tratamiento con corticoides (22).

ERITEMA ACRAL, SÍNDROME DE BURGENDORF, ERITRODISESTESIA PALMOPLANTAR, SÍNDROME MANO-PIE, ERITEMA TÓXICO DE PALMAS Y PLANTAS

En general se asocia a una infusión prolongada de 5-fluorouracilo, hidroxuurea, metotrexate, citarabina, docetaxel, doxorubicina (incluyendo la forma liposomal), capecitabina e inhibidores de la tirosina quinasa.

Representa la toxicidad limitante de muchos fármacos como la capecitabina, la infusión prolongada de 5-FU y adriamicina liposomal o lipídica. Suele aparecer a los pocos días de iniciado el tratamiento (generalmente después del primero o segundo ciclo) y se resuelve espontáneamente en 1 o 2 semanas tras finalizarlo. Es dosis dependiente y más frecuente y severo en mujeres, pacientes de edad avanzada o con compromiso vascular periférico. Comienza con disestesias (hormigueo, entumecimiento, etc.) de palmas y plantas. En pocos días se agrega eritema, edema y descamación. Puede progresar con aparición de dolor, ampollas, fisuras, úlceras y diversos grados de afectación funcional. En pacientes de raza negra se ha descrito la presencia de importante queratodermia, que no se ve en la raza blanca, y mayor severidad del síndrome. Para valorar su severidad se

han propuesto varias clasificaciones. Las más usadas son las de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) que gradúan esta toxicidad en cuatro niveles:

—El grado I se caracteriza por entumecimiento, disestesia/parestesia, hormigueo, tumefacción dolorosa o indolora o eritema de las manos y/o los pies y/o incomodidad, sin interferencia en las actividades normales del paciente.

—El grado II se manifiesta como un eritema doloroso y tumefacción de manos, con compromiso de las actividades de la vida diaria.

—El grado III se presenta como una descamación húmeda, ulceración, aparición de vesículas y dolor intenso discapacitante.

Los grados II/III requieren interrupción del tratamiento hasta que desaparezca el efecto o disminuya en intensidad a grado I; entonces puede reiniciarse con dosis más bajas.

La fisiopatología de esta toxicidad es desconocida, pero se ha sugerido que podría tratarse de un efecto tóxico directo por acumulación de las drogas en las glándulas ecrinas y, en consecuencia, el desarrollo de siringometaplasia escamosa, caracterizada por metaplasia y necrosis focal del epitelio del ducto ecrino. Se ha postulado que el eritema acral puede ser la consecuencia de una interacción entre linfocitos natural killers y queratinocitos en el aparato ecrino (28). De hecho el estudio histológico muestra una degeneración vacuolar de las células de la capa basal y ampollas espongióticas en la epidermis, conductos ecrinos atrofiados y edema papilar con infiltración perivascular moderada de mononucleares y neutrófilos hipersegmentados. Con técnicas de inmunohistoquímica se identifican leucocitos mononucleares CD3-CD16+CD56+ del tipo natural killers. Los ductos ecrinos expresan HLA-DR y moléculas de adhesión (ICAM-1).

Suele ser una afección auto limitada en 1 a 2 semanas aunque en ocasiones persisten el eritema y las disestesias. La entidad tiene tendencia a la recurrencia menos severa cuando se reinstala el tratamiento. La vitamina B6 tiene un beneficio modesto como terapia de prevención. Una vez desarrollada los síntomas pueden aliviarse mediante analgésicos y compresas frías. Los casos leves a moderados del síndrome mano-pie solo requieren tratamiento sintomático, que consiste en evitar el empleo de calzado ajustado o muy holgado, aplicar emolientes, compresas o baños fríos y administrar corticoides tópicos de mediana o alta potencia por cortos periodos. Algunos autores sugieren agregar a los emolientes sulfato de hidroxiquinolina, amifostin o urea. También se han descrito mejorías del síndrome mano-pie tras el uso de parches de nicotina, vitamina E, piridoxina, inhibidores de la ciclooxigenasa (COX 2), aunque su eficacia es más bien anecdótica. En los casos más severos, además de las medidas ya mencionadas, pueden utilizarse adhesivos con cianoacrilato si hay fisuras o apósitos hidrocoloides si hay ulceración. En los grados 2 y 3, si las medidas de sostén son insuficientes, se puede suspender la droga hasta lograr mejoría y luego retomarla reduciendo la dosis en un 25 a 50%. En

el grado 4 se interrumpe definitivamente el tratamiento o se procede como en los casos anteriores, con reducción del 50% de la dosis (23-28).

DERMATOSIS BULLOSA O AMPOLLAR

Es una entidad poco frecuente (1/1.000-10.000 casos tratados con quimioterapia). Se postula que la acumulación del fármaco en áreas de edema favorece su depósito en el tejido subcutáneo y cutáneo, aumentando los efectos tóxicos locales. Aunque la inmunofluorescencia es negativa, también se han reportado casos de dermatosis lineal con depósito de IgA, subepidérmico asociado a la terapia con vancomicina y gemcitabina (29). Esta afección se manifiesta 12 a 15 días después de iniciado el tratamiento.

Estas variantes de toxicodermia son muy difíciles de distinguir de sus homólogas no medicamentosas. La sospecha clínica es fundamental para establecer el diagnóstico de toxicodermia, aunque es difícil dado que a veces las lesiones aparecen un tiempo después de haber iniciado el tratamiento. La mejor manera de confirmar el diagnóstico es conseguir la remisión de las lesiones tras sustituir o retirar el medicamento causal. Microscópicamente, puede sospecharse la etiología medicamentosa cuando el patrón típico de una determinada entidad se combina con otros patrones que son incongruentes en este contexto, como por ejemplo, la existencia de daño vasculítico o liquenoide. Además, las lesiones tipo pénfigo por fármacos tienden a tener menos infiltrado inflamatorio que las del pénfigo usual.

ERUPCIÓN LIQUENOIDE

Se trata de una erupción formada por pápulas eritematosas de aspecto liquenoide de distribución caprichosa, que histológicamente se caracteriza por un infiltrado linfocitario difuso en dermis superficial, con degeneración de la capa de las células basales y focos de necrosis epidérmica. Los factores desencadenantes de este tipo de reacción no están claros, aunque los hallazgos histológicos sugieren un efecto inmunológico citotóxico mediado por la inhibición del TNF en lugar de un estímulo directo ocasionado por estos fármacos (30).

La suspensión del medicamento y/o la corticoterapia sistémica inducen la remisión de las lesiones.

ACNÉ

Constituye el efecto adverso más común (45-100%) de los inhibidores EGFR, con una frecuencia variable para los distintos inhibidores: para gefitinib 37 al 55%, para erlotinib 77 al 79% y el cetuximab muestra la incidencia más alta: 75-100%. La incidencia y el grado de la toxicidad se correlacionan con el incremento de la dosis y con la duración del tratamiento con inhibidores EGFR (EGFRI), y se ha considerado como un marcador de eficacia terapéutica y un predictor de supervivencia.

No se ha encontrado asociación entre el aspecto y la severidad de la erupción y la historia de acné, seborrea o rosácea. Tampoco se han observado diferencias asociadas al sexo o fototipo (31-35).

Se piensa que la pérdida de la expresión de los EGFR en los queratinocitos lleva a la detención del crecimiento de las capas basales, la iniciación de la diferenciación y la apoptosis. Este último mecanismo se produce por la inhibición de la progresión del ciclo celular de G1 a S por parte de los IEGFR. De hecho, en estudios por inmunohistoquímica se ha confirmado que existe una disminución de marcadores de proliferación celular como Ki-67 y sobreexpresión de inhibidores del crecimiento, como p27. La inhibición de EGFR reduce la expresión de proteínas del citoesqueleto (vinculina, actina α 1), que facilitan la movilidad y maduración de los queratinocitos. Esta alteración en el crecimiento y la diferenciación sería la responsable de cambios en el estrato córneo del infundíbulo folicular, lo que provoca hiperqueratosis, descamación anormal y obstrucción del folículo piloso, con el consiguiente desarrollo de lesiones acneiformes. La liberación al estroma de citoquinas inflamatorias favorece el reclutamiento de leucocitos (neutrófilos, monocitos y linfocitos) lo que contribuye a la producción de la foliculitis.

Se caracteriza por pápulas y pústulas monomorfas con distribución folicular, aisladas o agrupadas sobre una base eritematosa. Las pústulas pueden agruparse dejando un eritema cubierto de costras amarillentas y untuosas que simulan una dermatitis seborreica. En otras ocasiones las lesiones en rostro pueden manifestarse como un eritema difuso con papulopústulas foliculares y telangiectasias, similar a una rosácea. En casos de mayor intensidad se pueden formar costras hemorrágicas, necrosis o ulceraciones sobre las pústulas secundarias a un proceso inflamatorio de mayor intensidad. Pueden aparecer telangiectasias en rostro, retroauriculares y tronco, que al desaparecer dejan zonas hiperpigmentadas. El rash se localiza habitualmente en zonas seborreicas como nariz, surco nasogeniano, mentón, región malar y frontal; cuello, región preesternal, hombros, región superior de dorso y cuero cabelludo. Las palmas y plantas suelen estar respetadas. También se ha descrito que respeta la zona previamente tratada con

radioterapia como resultado del daño vascular secundario a radiación, que impediría la llegada de la droga a la zona.

Aparece en la primera semana posterior al inicio del tratamiento y alcanza su mayor intensidad en la segunda o tercera semana, aunque en casos excepcionales puede ocurrir de forma más tardía. Desaparece en forma progresiva e incluso espontánea, pudiendo dejar hiperpigmentación residual o xerodermia. No obstante, la tendencia espontánea es a la estabilización y mejoría de las lesiones en el transcurso de las semanas, sin necesidad de suspender ni modificar el tratamiento oncológico. Al reintroducir el fármaco puede aparecer un nuevo brote de lesiones, aunque generalmente son de menor intensidad.

El estudio microbiológico de las lesiones para bacterias, hongos, levaduras (*Malassezia* spp) y *Demodex* suelen ser negativos. El aislamiento de especies posiblemente preexistentes, como *Propionibacterium acnes* o *Malassezia furfur* se ha demostrado en algunos pacientes de forma excepcional, y en algunos casos en los que se ha aislado *Staphylococcus aureus* de las lesiones, ha persistido en los cultivos tras la terapia antibiótica.

Para clasificar la severidad, se utilizan los criterios del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) (Tabla III).

Múltiples estudios correlacionan la eficacia terapéutica del tratamiento de quimioterapia con el rash cutáneo, especialmente con erlotinib y cetuximab. El estudio de registro de cetuximab publicado por Cunningham en 2004 comparó el uso de cetuximab como monoterapia con la combinación con irinotecan en cáncer colorrectal metastático: se encontró una mayor tasa de respuesta en pacientes tratados con cetuximab (el 25,8% vs. el 6,3% en el grupo de terapia combinada) (36). Además, el tiempo medio de supervivencia fue significativamente mayor en el grupo que presentaba el rash cutáneo (9,1 meses vs. 3 meses en el grupo de terapia combinada, y 8,1 meses vs. 2,5 meses en el grupo de monoterapia). Otro estudio realizado en 57 pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas investigó la relación potencial entre el rash cutáneo y los efectos clínicos de erlotinib. El rash se presentó en 7 (100%) de los pacientes que tuvieron una buena respuesta al tratamiento y en 21 de los 22 pacien-

TABLA III
GRADOS DE SEVERIDAD DE LA ERUPCIÓN ACNEIFORME

Efecto adverso	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Rash/descamación	Erupción macular o papular o eritema sin síntomas asociados	Erupción macular o papular con prurito u otro síntoma asociado con descamación localizada u otras lesiones. Compromiso < al 50%	Erupción eritematosa, macular, papular o vesicular severa; o descamación. Compromiso > 50%	Dermatitis exfoliativa, ulcerativa o ampollar generalizada	Muerte
	No requiere intervención	Requiere intervención	Asociado a desfiguración, ulceración. Dolor o descamación	Suspensión del IEGFR manejo como un gran quemado	

tes (95%) que habían tenido una patología estable, pero solo 15 (54%) de los 28 pacientes que presentaron una progresión de la enfermedad tuvieron rash. Además, los pacientes que experimentaron rash tenían una supervivencia significativamente mayor que aquellos que no lo hacían (1,5 meses sin rash vs. 19,6 meses con un rash grado 1, 2 o 3). El rash cutáneo estuvo claramente asociado con una mejor respuesta y una mayor supervivencia en un estudio fase II realizado en pacientes con carcinoma de cabeza y cuello tratados con erlotinib, y en un estudio realizado con cetuximab en pacientes con carcinoma de cabeza y cuello, carcinoma de colon y carcinoma de páncreas. De acuerdo con estos hallazgos, la toxicidad cutánea sería un marcador de eficacia del tratamiento y un predictor de supervivencia (37-40).

No hay un tratamiento estandarizado en la literatura de las reacciones cutáneas por inhibidores del EGFR. Existen evidencias de que los pacientes pueden minimizar la extensión o la intensidad de la erupción acneiforme durante el tratamiento, evitando la exposición solar intensa, el calor o la humedad.

La erupción acneiforme grado 1 puede tratarse únicamente con medicamentos de uso tópico empleados para el tratamiento del acné vulgar y la rosácea: clindamicina o eritromicina gel o crema, peróxido de benzoilo gel o crema, sulfato de zinc más clindamicina, peróxido de benzoilo con clindamicina o metronidazol gel o crema, así como otros antibióticos tópicos como el ácido fusídico o antisépticos como la clorhexidina.

En erupciones acneiformes grado 2, son útiles los tratamientos usados para la erupción grado 1, aunque en este caso también pueden usarse las tetraciclinas orales durante un tiempo prolongado (2-3 meses) a dosis de 100 mg/24 horas debido a sus propiedades antiinflamatorias. También se ha descrito mejoría de las lesiones con la administración oral de derivados de la penicilina durante 7-8 días (cloxacilina y ampicilina, y amoxicilina-clavulánico). En casos de erupción severa grado 3, además de las medidas tópicas, pueden ser útiles las tetraciclinas orales a altas dosis (100 mg/12 horas), teniendo en cuenta la posibilidad de reacciones adversas gastrointestinales y de fotosensibilidad. En estos casos, la terapia con inhibidores del EGFR debería suspenderse temporalmente. Las erupciones grado 4 requieren ingreso del paciente en una unidad de quemados y suspensión definitiva de la medicación.

En relación con otras alternativas terapéuticas, en algunos casos la aplicación inicial de corticoides tópicos junto con antibióticos se ha mostrado eficaz en estadios iniciales de la erupción, aunque su uso está limitado debido a su potencial acneiforme. Los inmunosupresores no esteroideos de uso tópico como el pimecrolimus ha demostrado ser útiles, aunque se requieren más estudios en este sentido.

Algunos ensayos ponen de manifiesto la utilidad de la tretinoína tópica, sin embargo, el uso de retinoides orales permanece en fase experimental.

En cuanto a la prevención de la erupción acneiforme, se ha utilizado la eritromicina tópica al 4% y el ácido fusídico oral, así como la minociclina oral desde la primera hasta la última dosis del tratamiento con inhibidores

del EGFR, aunque para algunos autores no existe un claro beneficio, por lo que su uso no estaría justificado (41).

HIDRADENITIS ECRINA NEUTROFÍLICA

La hidradenitis neutrofílica ecrina se manifiesta como una erupción muy polimorfa en forma de pápulas, placas o vesículas, que en ocasiones son dolorosas y típicamente se distribuyen en el tronco, las extremidades, la cabeza y la nuca. En algunos casos puede presentar una afección periorbital grave parecida a la celulitis periorbitaria. En ocasiones el cuadro cutáneo se acompaña de un síndrome febril. La erupción suele aparecer entre 3 días y 2-3 semanas tras iniciar la quimioterapia e involuciona sin tratamiento en unas 4 semanas. En un 60% de los casos reaparece al reintroducir la quimioterapia. El 90% de los casos descritos son pacientes con enfermedades oncológicas, fundamentalmente leucemia mieloide aguda o crónica, aunque también se ha descrito en pacientes con cáncer de pulmón, cáncer testicular y cáncer de mama. El fármaco que la produce con mayor frecuencia es la citarabina.

Dada la poca especificidad de las manifestaciones clínicas en el contexto del paciente oncológico, para establecer el diagnóstico de hidradenitis ecrina neutrofílica es esencial una biopsia para el estudio histológico y de cultivos microbiológicos. El diagnóstico diferencial clínico es amplio e incluye complicaciones infecciosas (sepsis con émbolos sépticos), vasculitis, leucemia cutánea, hipersensibilidad por drogas, urticaria, eritema multiforme y dermatosis neutrofílicas como el síndrome de Sweet o un pioderma gangrenoso atípico.

La patogenia de esta reacción no está clara, y se ha planteado la posibilidad de un efecto tóxico directo en las glándulas ecrinas, debido a la secreción del quimioterápico a través de ellas.

Sigue un curso autolimitado y no tiene un tratamiento específico. La utilización de corticoides es controvertida, ya que pueden disminuir el componente inflamatorio, pero su uso está limitado por la inmunosupresión del paciente. En algunos casos recurrentes se ha recomendado tratamiento con dapsona, aunque la utilidad de este fármaco no está bien establecida (42,43).

VASCULITIS LEUCOCITOCLÁSTICA

La vasculitis cutánea es una vasculitis de vasos pequeños sistémica, caracterizada por la implicación de la piel como la púrpura palpable. Puede variar en severidad de leve y autolimitada a una enfermedad potencialmente mortal con insuficiencia orgánica múltiple. Las manifestaciones sistémicas son, con mayor frecuencia, fiebre, artralgias y artritis y, con menor frecuencia, afectación renal, neurológica o gastrointestinal. El trastorno es causado por mecanismos de hipersensibilidad a fármacos aunque también puede ser una manifestación paraneoplásica o secundaria a una infección. A menudo es difícil distinguir entre esas condiciones porque la cronología de los acontecimientos a menudo se super-

pone, y hay muchas variaciones en el tiempo entre el inicio de la vasculitis y la malignidad o el tipo de terapia que puede ser desde horas hasta años.

Ocasionalmente, la vasculitis se puede confundir con un lupus debido a la presencia de autoanticuerpos múltiples incluyendo ANA y anticuerpos anti-histona, IgM anticardiolipina, y bajos valores de complemento C4. En los casos en que los anticuerpos anticardiolipina se elevan, el pronóstico puede ser peor debido a la aparición de lesiones extensas.

Los mecanismos patogénicos exactos involucrados son desconocidos, aunque parece que tanto la inmunidad mediada por células y humoral juegan un papel importante. En el caso de vasculitis cutánea ANCA-positiva, se sospecha que el antígeno ANCA aumenta la concentración de neutrófilos en la pared vascular y favorece la transmigración, la desgranulación de neutrófilos y la liberación de enzimas proteolíticas, y en última instancia, el desarrollo de la vasculitis.

La retirada del agente causal por lo general conduce a una resolución de las manifestaciones clínicas, sin más necesidad de terapia. Sin embargo, algunos pacientes progresan a graves y potencialmente mortales manifestaciones vasculíticas si la terapia de fármaco responsable no se detiene, y pueden requerir tratamiento con esteroides, ciclofosfamida, plasmaféresis, o hemodiálisis. La muerte puede producirse en aproximadamente el 10% de los casos, predominantemente en pacientes con afectación multiorgánica.

Cualquier fármaco (citostático, hormonal o anticuerpos monoclonales) es capaz de producir una vasculitis, aunque sobre todo se ha relacionado con bleomicina, vinblastina, cisplatino, gemcitabina y rituximab.

También se ha descrito que el 19% de los pacientes tratados con tamoxifeno van a desarrollar cambios cutáneos, incluyendo vasculitis, y también se ha descrito en pacientes con cáncer de mama sometidas a tratamiento con anastrozol. Para ambos fármacos, la vasculitis desaparece después de que el medicamento sea retirado, y en el caso del tamoxifeno, la vasculitis reaparece cuando el fármaco se vuelve a introducir. La rápida resolución de la toxicidad después de la interrupción de la medicación indica un efecto inducido por fármacos, lo que sugiere que la inhibición del efecto estrógeno que debiera impedir la vasculitis paradójicamente induce vasculitis (44). El diagnóstico requiere confirmación histológica y el tratamiento, suspensión del tratamiento y corticoides sistémicos.

OTRAS MANIFESTACIONES DE LAS VASCULITIS

El fenómeno de Raynaud es una manifestación de toxicidad a largo plazo, cuya presentación clínica puede variar desde un cuadro leve, casi imperceptible, hasta casos graves con isquemia digital que da origen a úlceras y puede llegar incluso a gangrena con pérdida del dedo, secundario a un vasoespasmo episódico de las arterias y arteriolas periféricas, seguido de vasodilatación y reperfusión, que resulta en palidez, cianosis y eritema. El tratamiento va dirigido a favorecer la vasodilatación, inhibir la vasocons-

tricción, reducir el daño endotelial e inhibir la agregación de plaquetas. En el tratamiento farmacológico se incluyen antagonistas del calcio, vasodilatadores, prostaglandinas, inhibidores de la fosfodiesterasa, simpaticolíticos, inhibidores de las cinasas, anticoagulantes, antitrombóticos y antioxidantes, entre otros. En una serie de 182 pacientes con cáncer testicular, el interrogatorio después de un año de remisión demostró que el 37% manifestaba síntomas, en especial aquellos tratados con bleomicina combinada con vinblastina (45).

HIPERPIGMENTACIÓN

Diferentes agentes terapéuticos, como algunos citostáticos, producen variadas hiperpigmentaciones. Puede ser difusa o presentar una distribución lineal en torno a los trayectos vasculares utilizados para la administración de los citostáticos. También se describe una forma flagelata causa por la bleomicina que se caracteriza por la presencia de estrías lineales amarilladas, de 10 cm de largo, que parecen flagelos entrecruzados. Se sugiere que podrían ser causadas por el rascado (ya que la bleomicina induce prurito) y ello incrementa la extravasación de la droga.

La ciclofosfamida y el busulfán se asocian a formas generalizadas. El fluorouracilo, la vinorelbina y la daunorubicina pueden causar hiperpigmentación de la piel, uñas y la mucosa oral, siguiendo el patrón serpenteante de distribución venosa o simplemente formando máculas. Estas manchas suelen ser pruriginosas, de modo que se pueden indicar antihistamínicos y blanqueadores tópicos como la hidroquinona.

El aspecto histológico puede variar, pero se evidencia un incremento moderado de melanocitos en la unión dermoepidérmica con melanófagos en la dermis papilar y, un infiltrado de linfocitos superficial y perivascular, con espongiosis y paraqueratosis.

En algunos casos desaparece al culminar el tratamiento, pero puede recidivar al reinstaurar la terapia.

EXTRAVASACIÓN DE CITOSTÁTICOS

La necrosis de piel es consecuencia de la extravasación de los citostáticos que alcanzan el tejido subcutáneo. El cuadro clínico se caracteriza por irritación con flebitis y celulitis química; o la formación de ampollas por necrosis tisular severa, con formación de úlceras y eventualmente cicatrices. La extravasación tiene una incidencia del 0,1 al 6% y es más frecuente en pacientes neoplásicos, debido a que suelen presentar venopunciones múltiples, flebitis (limita los sitios de acceso venoso), linfedema (por cirugía previa) y debilidad generalizada.

La doxorubicina está en particular asociada a los cuadros más severos (46).

El protocolo de actuación ante una extravasación de medicamentos citostáticos requiere (Tablas V y VI) (47):

- Parar perfusión del agente citostático.
- Mantener vía, retirar equipo de perfusión.
- Aspiración máxima de la medicación (3-6 ml) a través de la vía.

TABLA IV
CITOSTÁTICOS Y ANTÍDOTOS

<i>Citostático</i>	<i>Antídoto</i>	<i>Posología</i>	<i>Medios físicos</i>
Amsacrina Daunorubicina (daunomicina) Doxorubicina (adriamicina) Idarubicina Epirubicina Mitoxantrone Mitomicina C	<i>Dimetilsulfóxido</i> (DMSO) al 50-99%. Tópico en el doble de la zona extravasada	c/6-8 h durante 15 días	Hielo local 15' cada 30' durante 24 horas
Vimblastina Vincristina Vindesina Vinorelbina	<i>Hialuronidasa</i> (en 3 ml SF) En 6 punciones alrededor de la zona afectada	Repetir tratamiento a las 12-24 horas según evolución e indicación médica	Calor local ciclos de 15' cada 30' durante 24 horas
Tenipósido.(VM-26) Etopósido (VP-16) Ifosfamida (sólo si existe dolor o progresa lesión a las 12-24h)	<i>Hialuronidasa</i> (en 3 ml SF) En 6 punciones alrededor de la zona afectada	Repetir tratamiento a las 12-24 horas según evolución e indicación médica	Calor local ciclos de 115' cada 30'
Cisplatino (CDDP) si concentración > 0,4 mg/ml o volumen extravasado > 20 ml Mecloretamina Dacarbacina (DTIC) si dolor o progresa lesión en 12-24h	Tiosulfato sódico 1/6 M (2 ml de antídoto por cada mg de mecloretamina o 100 mg de cisplatino extravasado) vía subcutánea alrededor de la zona extravasada		

TABLA V
PRINCIPALES AGENTES CITOSTÁTICOS SEGÚN EFECTOS POR EXTRAVASACIÓN

<i>Agentes poco irritantes</i>	<i>Agentes irritantes</i>	<i>Agentes vesicantes</i>
Asparraginasa Carboplatino Citarabina Cisplatino Fluoracilo (inflamaciones menores en tejido dañado) Ifosfamida Melfalán Metotrexato Mitoguzona	Bleomicina Carmustina (provoca hiperpigmentación) Ciclofosfamida Dacarbacina Etopósido Mitoxantrone Paclitaxel Tenipósido Tiotepa	Amsacrina Clormetina Dactinomicina (corrosivo) Daunorubicina Doxorubicina Epirubicina Estreptozocina Idarubicina Mecloretamina Mitomicina Vimblastina Vincristina Vindesina

— Si es posible inyectar 5-10 ml de suero salino en el área infiltrada para diluir el citostático.

— Si existe flictena, aspirar mediante jeringa de insulina tejido subcutáneo.

— Tratar la zona afectada según tipo de fármaco administrado.

— Antes de retirar la vía, inyectar el antídoto adecuado (*).

— Retirar la aguja o catéter.

— Limpiar la zona extravasada con povidona yodada al 10%.

— Mantener elevada extremidad durante 48 h.

— Aplicar calor o frío según fármaco (Tabla IV).

— Según protocolo aplicar crema de hidrocortisona al 1% sobre la zona afectada cada 12 h mientras persista el eritema.

— Realizar controles a las 24-48 h y a la semana de la extravasación en pacientes hospitalizados.

— Si se observa evolución negativa de la lesión, con presencia de signos primarios de necrosis tisular o ulceración, contactar con el facultativo responsable.

TRICOMEGALIA

Es un efecto adverso frecuentemente relacionado con el uso de inhibidores de EGFR (48). Aparecen entre 2 a 6 meses después del comienzo del tratamiento y suelen remitir al mes de su finalización. Consisten en alargamiento (tricomegalia), engrosamiento y curvatura de las pestañas y cejas. La barba crece en forma más lenta y puede haber alopecia moderada en el cuero cabelludo. Con el tiempo suele existir hipertrichosis en el rostro o generalizada. El pelo del cuero cabelludo tiende a enrullarse o tornarse más lacio. En los párpados el crecimiento de las cejas suele estar asociado con otras complicaciones oculares como meibomitis y disfunción de la lacrimación. El manejo consiste en el recorte periódico de las mismas.

XEROSIS

La piel seca es una consecuencia frecuente de la terapia antineoplásica; en particular con los inhibidores EGFR y principalmente con gefitinib (49). Se inicia tras varias semanas de tratamiento y es más severa en pacientes de edad avanzada. Se acompaña de prurito y fisuras y es más acentuada en piernas, manos y pies. En ocasiones existe sequedad vaginal o perineal y fragilidad cutánea. La histología muestra grados variables de paraqueratosis y descamación.

La sequedad de la piel en la cara, el pecho y la espalda se trata con cremas o ungüentos hidratantes en base aceite/agua. Se recomienda evitar las lociones dado que podrían contener alcohol. Para las extremidades, donde la foliculitis es menos frecuente, se reservan las formulaciones con vehículos grasos; también responde a preparados emolientes con pH ácido. Tras 3 semanas de tratamiento con una solución de lavado y un emoliente de pH 5,5, se observa un incremento significativo del estrato córneo y disminución de la pérdida transdérmica de agua, lo cual indica una restauración de la función de barrera; también aumentan los niveles de sebo y mejoran los síntomas. En la hiperqueratosis resulta efectiva las preparaciones con lactato de amonio y urea, aunque deben usarse con precaución sobre pieles sensibles.

La formación de fisuras dolorosas en un tiempo promedio de 40 días es una consecuencia de la sequedad. Estas pueden tratarse con espumas de permanganato de potasio en solución acuosa 1/10.000 o nitrato de plata en solución acuosa 1/200.

CONCLUSIONES

La quimioterapia se ha demostrado eficaz para el tratamiento de cáncer, sin embargo, estos tratamientos a menudo se asocian con toxicidades graves. Existe una amplia literatura sobre algunos efectos adversos asociados con la quimioterapia, tales como la mielosupresión, emesis, diarrea, mucositis y estomatitis. Sin embargo, existe escasez de datos y directrices

para el manejo de las toxicidades dermatológicas. Las complicaciones dermatológicas cada vez son más frecuentes y con los nuevos fármacos inhibidores EGFR la incidencia de esta complicación ha aumentado y se ha convertido en una de las toxicidades que más interés ha despertado, no solo porque en muchos casos se convierte en la complicación limitante de la dosis, sino también porque la presencia de esta toxicidad se considera actualmente como una variable predictiva de la respuesta a la quimioterapia. Además las toxicidades dermatológicas pueden ser perjudiciales psicológicamente y han demostrado tener un gran impacto negativo en la calidad de vida. Por ello, el conocimiento del amplio perfil de manifestaciones cutáneas y la destreza en el manejo incidirá muy positivamente en la vida de los pacientes.

CORRESPONDENCIA:

M. J. Oruezábal Moreno
Servicio de Oncología Médica
Hospital Rey Juan Carlos
Móstoles, Madrid

BIBLIOGRAFÍA

1. Alley E, Green R, Schuchter L. Cutaneous toxicities of cancer therapy. *Curr Opin Oncol*. 2002;14:212-6.
2. Berger A, Karakunnel J. Adverse effects of treatment. In: DeVita V, Hellman S, Rosenberg S (editors). *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 2556.
3. Shapiro J, Richardson GE. Paclitaxel-induced "recall" soft tissue injury occurring at the site of previous extravasation with subsequent intravenous treatment in a different limb. *J Clin Oncol*. 1994;12:2237-8.
4. Zulian GB, Aapro MS. Docetaxel and radiation-recall severe mucositis. *Ann Oncol*. 1994;5:964-6.
5. Viale P. Chemotherapy and cutaneous toxicities: implications for oncology nurses. *Semin Oncol Nurs*. 2006;22:144-51.
6. Lindley C. Adverse effects of chemotherapy. In: Koda-Kimble MA, Young LY, Kradjan W (editors). *Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs*. 8th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. 2005.
7. Dillman RO. Infusion reactions associated with the therapeutic use of monoclonal antibodies in the treatment of malignancy. *Cancer Metast Rev*. 1999;18:465-71.
8. Herishanu Y. Rituximab-induced serum sickness. *Am J Hematol* 2002;70:329.
9. Guillot B, Bessis D, Dereure O. Mucocutaneous side effects of antineoplastic chemotherapy. *Expert Opin Drug Saf*. 2004;3(6):579-87.
10. Donovan JC, Ghazarian DM, Shaw JC. Scarring alopecia associated with use of the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib. *Arch Dermatol*. 2008;144(11):1524-5.
11. Joshi R, Olver I, Keefe D, Marafioti T, Smith K. A phase I study to assess the safety and activity of topical lovastatin (FP252S) for the prevention of chemotherapy-induced alopecia. *Support Care Cancer*. 2007 Sep;15(9):1109-12.
12. Hinds G, Thomas VD. Malignancy and cancer treatment-related hair and nail changes. *Dermatol Clin*. 2008;26:59-68.
13. Dasanu CA, Vaillant JG, Alexandrescu DT. Distinct patterns of chromonychia, Beau's lines and melanoderma seen with vin-

- cristine, adriamycin, dexamethasone for multiple myeloma. *Dermatol Online J.* 2006;12:10.
14. Chen W, Yu YS, Liu YH, Sheen JM, Hsiao CC. Nail changes associated with chemotherapy in children. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21:186-90.
 15. Barasch A, Elad S, Altman A, Damato K, Epstein J. Antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, analgesics, and nutritional supplements for alimentary tract mucositis. *Support Care Cancer.* 2006 Jun;14(6):528-32.
 16. McGuire DB, Correa ME, Johnson J, Wienandt P. The role of basic oral care and good clinical practice principles in the management of oral mucositis. *Support Care Cancer.* 2006;14(6):541-7.
 17. Stiff PJ, Emmanouilides CH, Bensinger WI, Gentile T, et al. Palifermin reduces patient-reported mouth and throat soreness and improves patient functioning in the hematopoietic Stem-Cell transplantation setting. *J Clin Oncol.* 2006;24:5186-93.
 18. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic malignancies. *NEJM* 2004;351:2590-8.
 19. Bagchi S. Adjuvant chemotherapy can be delayed in breast cancer. *The Lancet Oncology* 2006;7(11):892.
 20. Rosen LS, Abdi E, Davis ID, Gutheil J, Schnell FM, Zalberg J, et al. Palifermin reduces the incidence of oral mucositis in patients with metastatic colorectal cancer treated with fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2006;24:5194-200.
 21. Buchsel PC. Polyvinylpyrrolidone-sodium hyaluronate gel (Gelclair): a bioadherent oral gel for the treatment of oral mucositis and other painful oral lesions. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2008;4:1449-54.
 22. Azzoli CG, Miller VA, Ng KK, Krug LM, Hensley ML, O'Reilly EM, et al. Gemcitabine-induced peripheral edema: report on 15 cases and review of the literature. *Am J Clin Oncol.* 2003;26(3):247-51.
 23. Drake RD, Lin WM, King M, Farrar D, Miller DS, Coleman RL. Oral dexamethasone attenuates Doxil-induced palmar-plantar erythrodysesthesia in patients with recurrent gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol.* 2004;94:320-4.
 24. Lyass O, Lotem M, Edelmann D, et al. Protective effect of amifostine on Doxil/Caelys-induced PPE in patients with advanced cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2001;20:99b.
 25. Ethylol (amifostine) prescribing information. Gaithersburg, MD: Medimmune Oncology, Inc.; May 2007.
 26. Lin E, Morris J, Ayers GD. Effect of celecoxib on capecitabine-induced hand-foot syndrome and antitumor activity. *Oncology (Williston Park).* 2002;16(suppl 14):31-7.
 27. Chin S, Chen N, Oza A, et al. Use of "Bag Balm" as topical treatment of palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome (PPES) in patients receiving selected chemotherapeutic agents. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2001;20:1623a.
 28. Lopez AM, Wallace L, Dorr RT, et al. Topical DMSO treatment for pegylated liposomal doxorubicin-induced PPE. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1999;44:303-6.
 29. del Pozo J, Martinez W, Yebra-Pimentel MT, et al. Linear immunoglobulin A bullous dermatosis induced by gemcitabine. *Ann Pharmacother.* 2001;35:891-3.
 30. Hague JS, Ilchyshyn A. Lichenoid photosensitive eruption due to capecitabine chemotherapy for metastatic breast cancer. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32(1):102-3.
 31. Herbst RS, LoRusso PM, Purdom M, Ward D. Dermatologic side effects associated with gefitinib therapy: Clinical experience and management. *Clin Lung Cancer* 2003;4:366-9.
 32. Cortesi E, De Pasquale Ceratti A, Dauria G, Nelli F, Evangelista ML, Mazzoli M, et al. Management of cutaneous adverse effects during treatment with ZD1839 in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Surprising efficacy of early local treatment. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2004;22:Abstract 7100.
 33. Purdom M. Management of acneiform rashes related to gefitinib therapy. *Clin J Oncol Nurs.* 2004;8:316-7.
 34. Shah NT, Kris MG, Pao W, Tyson LB, Pizzo BM, Heinemann MH, et al. Practical management of patients with non-small-cell lung cancer treated with gefitinib. *J Clin Oncol.* 2005;23:165-74.
 35. Treudler R, Zouboulis CC. Follicular drug eruption induced by gefitinib (ZD 1839, Iressa): Clinical picture correlates with in vitro data of focal epidermal necrosis after epidermal growth factor inhibition in skin cultures. *Dermatology.* 2005;21:375-6.
 36. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004 Jul 22;351(4):337-45.
 37. Pérez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA, Rowinsky EK, et al. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non--small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2000;22: 3238-47.
 38. Clark GM, Pérez Soler R, Siu L. Rash severity is predictive of increased survival with erlotinib HCl. *Proc Am Soc Clin.* 2003;22:196 (Abstract 786).
 39. Saltz L, Kies M, Abbruzzese JL. The presence and intensity of the cetuximab-induced acne-like rash predicts increased survival in studies across multiple malignancies. *Proc Am Soc Clin.* 2003;22:204 (Abstract 817).
 40. Wacker B, Nagrani T, Weinberg J, Witt K, et al. Correlation between development of rash and efficacy in patients treated with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib in two large phase III studies. *Clin Cancer Res.* 2007;13:3913-21.
 41. Micantonio T, Concetta M, Ricevuto E, Ficorella C, Marchetti P, Peris K. Efficacy of treatment with tetracyclines to prevent acneiform eruption secondary to Cetuximab therapy. *Arch Dermatol.* 2005;141:1173-4.
 42. Allegue F, Soria C, Rocamora A, Muñoz E, Freire-Murgueytio P, Aranzola JM, et al. Neutrophilic eccrine hidradenitis in two neutropenic patients. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23:1110-3.
 43. Hu CH. Sweat-related dermatoses: old concept and new scenario. *Dermatologica.* 1991;182:73-6.
 44. Candelaria M, Hurtado-Monroy R, Vargas-Viveros P, Carrillo-Muñoz S, Duenas-Gonzalez A. Tamoxifen-associated vasculitis in a breast cancer patient. *World J Surg Oncol.* 2007;5:9.
 45. Heier MS, Nilsen T, Graver V, Aass N, Fosså SD. Raynaud's phenomenon after combination chemotherapy of testicular cancer, measured by laser Doppler flowmetry. A pilot study. *Br J Cancer.* 1991 April;63(4): 550-2.
 46. Dourakis SP, Sevastianos VA, Alexopoulou A, et al. Toxic, epidermal, necrolysis-like reaction associated with docetaxel chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2002;20:3030-2.
 47. The National Extravasation Information Service. Available at: <http://www.extravasation.org.uk/home.html>. Accessed September 18, 2007.
 48. Dueland S, Sauer T, Lund-Johansen F, Ostenstad B, Tveit KM. Epidermal growth factor receptor inhibition induces trichomegaly. *Acta Oncol.* 2003;42(4):345-6.
 49. Wnorowski AM, de Souza A, Chachoua A, Cohen DE. The management of EGFR inhibitor adverse events: a case series and treatment paradigm. *Int J Dermatol.* 2012;51(2):223-32.

Incidencia y manejo de la toxicidad de los nuevos agentes de diana molecular

J. MARTÍNEZ TRUFERO, I. TORRES RAMÓN, A. CEBOLLERO DE MIGUEL, A. HERNÁNDEZ GARCÍA, J. HERNANDO CUBERO, M. ÁLVAREZ ALEJANDRO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

RESUMEN

En la última década, el tratamiento médico en Oncología ha incorporado gran cantidad de nuevos fármacos, que ya están mejorando los resultados terapéuticos del tratamiento tradicional basado principalmente en terapia citotóxica. Estos nuevos tratamientos son principalmente los inhibidores tirosin-quinasa, anticuerpos monoclonales e inhibidores de m-TOR. Todos ellos presentan un perfil de toxicidad nuevo, que precisa de formación continuada por parte de los oncólogos médicos para asegurar un buen cumplimiento terapéutico, evitar interrupciones de tratamiento y efectos adversos graves. Para ello, es necesario conocer cuáles son las medidas de prevención y tratamiento de esos efectos tóxicos.

PALABRAS CLAVE: Nuevas moléculas. Inhibidores tirosin-quinasa. Inhibidores m-TOR. Anticuerpos monoclonales. Toxicidad.

INTRODUCCIÓN

La revolución en el tratamiento sistémico del cáncer en la última década ha sido la introducción de las nuevas terapias anti-diana o terapias dirigidas. A diferencia de los tratamientos citostáticos y citotóxicos clásicos, cuyo objetivo era cualquier célula en estado de proliferación, estos nuevos tratamientos por primera vez actúan sobre receptores celulares específicos implicados en vías de señalización, que conducen a la proliferación celular incontrolada, la angiogénesis y la capacidad de diseminación a distancia. Son, por tanto, tratamientos que funcionan solo en determinados tumores cuya génesis está determinada por esas vías concretas.

Poco a poco, en los últimos años se han ido incorporando de forma paulatina nuevos fármacos, cada vez

ABSTRACT

In the last decade, medical treatment in Oncology has incorporated many new drugs that are already improving the therapeutic results of traditional treatment based primarily on cytotoxic therapy. These new agents are mainly Tyrosine-kinase inhibitors, Monoclonal antibodies, and m-TOR inhibitors. All of them show a new toxicity profile, which requires continuous training of medical oncologists in order to ensure good compliance, avoid treatment interruptions, and serious adverse effects. To achieve it, it is mandatory to know which are the prevention and treatment measures for these toxic effects.

KEY WORDS: *Nuevas moléculas. Inhibidores tirosin-quinasa. Inhibidores m-TOR. Anticuerpos monoclonales. Toxicidad.*

con más indicaciones aprobadas, y con una toxicidad a la que no estábamos acostumbrados, que ha obligado al oncólogo médico a enfrentarse con nuevos retos de manejo en el tratamiento de soporte de estos pacientes.

El tema que vamos a tratar es muy extenso, por lo que intentaremos mostrar, de forma muy esquemática cuáles son los nuevos fármacos introducidos en la práctica clínica en los últimos años, y los que potencialmente serán introducidos en breve. Hemos elegido los que pensamos que el oncólogo médico debe conocer bien su perfil de toxicidad. Ofrecemos algunas pistas y recomendaciones para la prevención y manejo de estas toxicidades. Aunque en teoría podrían parecer menos tóxicos que la quimioterapia clásica, un manejo inadecuado de sus efectos secundarios, en manos inexpertas, puede conducir a complicaciones graves, y comprometer la eficacia de los tratamientos.

PRINCIPALES TERAPIAS DIRIGIDAS INTRODUCIDAS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

MOLÉCULAS PEQUEÑAS INHIBIDORES TIROSIN-KINASA (ITKS) (1) (Tabla I)

Erlotinib

ITK específico del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 1 (EGFR o HER1), impide la fosforilación intracelular del EGFR, que se expresa en la superficie de células normales y cancerígenas. Provo-

cando la inhibición selectiva de la proliferación y la inducción de la apoptosis de las células implicadas.

Indicaciones

—Cáncer no microcítico de pulmón localmente avanzado o metastásico, tras fracaso a primera línea de quimioterapia (150 mg/día).

—Cáncer no microcítico de pulmón localmente avanzado o metastásico, como tratamiento de mantenimiento en enfermedad estable, tras 4 ciclos de trata-

TABLA I

PRINCIPALES INHIBIDORES TIROSIN-KINASA (ITKS) INTRODUCIDOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

<i>Inhibidor tirosin-kinasa</i>	<i>Diana molecular</i>	<i>Diana tumoral establecida</i>	<i>Diana tumoral potencial</i>
Erlotinib	EGFR	NSCLC Páncreas	
Gefitinib	EGFR	NSCLC	NSCLC
Sorafenib	VEGFR 1 y 2, PDGFR, B y RAF kinasa	Renal HCC	Sarcomas Tiroides GIST
Sunitinib	VEGFR 1-3, PDGFR, c-kit, FLT-3, CSF-1R y RET	Renal GIST TNEP	Sarcomas (SAPB, vasculares) Tiroides
Imatinib	BCR-ABL, c-kit y PDGFR	GIST DFSP LLA LLC SMD	Sarcomas (FMA, cordomas)
Pazopanib	VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3, PDGFR, c-kit, Lck,c-Fms e IL-2.	Renal Sarcomas	Tiroides
Vandetanib	EGFR, VEGFR, RET, BRK, TIE2, EPH y SRC	CMT	
Vemurafenib	BRAF V600E	Melanoma	
Lapatinib	EGFR (ErbB1) y HER2 (ErbB2).	Mama	
Nilotinib	BCR-ABL, c-kit y PDGFR	LMC	GIST
Afatinib	familia ErbB		NSCLC SCCHN
Axitinib	VEGFR 1, 2 y 3		renal
Crizotinib	ALK		NSCLC
Regorafenib	VEGFR, RAF, RET, KIT y PDGFR		CRC GIST

Abreviaturas: CRC: carcinoma colorrectal; SCCHN: carcinoma escamoso de cabeza y cuello; NSCLC: carcinoma no microcítico de pulmón; LMC leucemia mieloide crónica; LLA: leucemia linfática aguda; LLC: leucemia linfática crónica; SMD: síndrome mielodisplásico; TNEP: tumores neuroendocrinos pancreáticos; HCC: hepatocarcinoma; SAPB: sarcoma alveolar de partes blandas; CMT: carcinoma medular de tiroides; DFSP: Dermatofibrosarcoma protuberans; FMA: Fibromatosis agresiva.

miento con quimioterapia estándar (basada en platino) (150 mg/día).

—Cáncer de páncreas metastásico en combinación con gemcitabina (100 mg/día).

—Cáncer no microcítico de pulmón localmente avanzado o metastásico en pacientes con mutaciones EGFR en 1ª línea (150 mg/día).

Toxicidad

—Hasta el 50%: diarrea (4% en G3-4), rash cutáneo (67-88%), sequedad de piel (4-12%), prurito (7-13%), náuseas (33%), disnea (41%) y astenia (30%).

—Otras: queratitis (12%), elevación transitoria de enzimas hepáticas (1-4%), perforación gastrointestinal, conjuntivitis (12%) y ulceración corneal.

—Efecto adverso grave 0,6% enfermedad pulmonar intersticial.

Gefitinib

Inhibidor selectivo de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

Indicaciones

Cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR-TK (250 mg/día).

Indicaciones potenciales

1ª línea de cáncer de pulmón no microcítico en pacientes con mutaciones EGFR (250 mg/día) (ensayo clínico fase IV).

Toxicidad

—10% (común). Dermatológica: rash (43-54%), acné (25-33%) y sequedad piel (13-26%). Gastrointestinal: diarrea (48-76%), náuseas (13-18%) y vómitos (9-12%).

—1-10% (puede aparecer). Cardiovascular: edemas periféricos (2%). Dermatológica: prurito (8-9%). Gastrointestinal: anorexia (7-10%), pérdida de peso (3-5%), mucositis leve (1%). Neuromuscular: debilidad muscular (4-6%). Oftalmológica: ambliopía (2%), conjuntivitis (1%). Respiratorio: disnea (2%), enfermedad pulmonar intersticial (1-2%).

—Raras (< 1%): crecimiento pestañas, angioedema, úlcera corneal, eritema multiforme, dolor ocular, hematuria, hemorragia, pancreatitis, urticaria, hemorragia ocular.

Sunitinib

Es un inhibidor múltiple con actividad tirosina quinasa a nivel de: VEGFR 1-3, PDGFR, c-kit, FLT-3, CSF-1R y RET, con actividad antitumoral y antiangiogénica.

Indicaciones

—Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico (50 mg/día durante 6 semanas: 4 semanas tomando y 2 de descanso).

—GIST tras fracaso, por resistencia o intolerancia a imatinib (50 mg/día durante 6 semanas: 4 semanas tomando y 2 de descanso).

—Tumores neuroendocrinos pancreáticos, bien diferenciados, metastásicos, en progresión (37,5 mg/día).

Indicaciones potenciales

—Sarcoma de partes blandas, no GIST, especialmente sarcomas vasculares.

—Cáncer de tiroides refractario (50 mg/día en periodo 6 semanas, 4 semanas tomando y 2 de descanso).

Toxicidad

—> 10% (común): astenia (33-62%), anorexia (33-48%), diarrea (40-60%), náuseas (45-58%), vómitos (34-39%), dispepsia (15-34%), alteración del gusto (21-47%), mucositis (29-48%), estreñimiento (20-23%), dolor abdominal (39%), despigmentación de piel y pelo (30%), rash y síndrome mano-pie (14-29%), hipertensión arterial (15-34%), edemas periféricos (24%), hipotiroidismo (4-16%), mielosupresión (anemia 26-79%, grado 3/4 < 8%; neutropenia 53-77%, grado 3/4 10-17% y trombopenia 38-68%, grado 3/4 5-9%), hemorragia (18-37%) y epistaxis (21%).

—Menor frecuencia: disminución de fracción de eyección de ventrículo izquierdo (10%), disfunción adrenal, embolismo pulmonar (2%), prolongación intervalo QT, trombosis venosa (1-3%), trombosis arterial (2-3%), pancreatitis (1%), proteinuria y defectos de cicatrización.

—Alteraciones en pruebas de laboratorio: aumento de enzimas hepáticas y pancreáticas (39-72%) y alteraciones electrolíticas.

Sorafenib

Inhibidor múltiple tirosina quinasa: VEGFR 1 y 2, PDGFR, B y raf cinasa, con actividad antitumoral y antiangiogénica.

Indicaciones

—Cáncer de células renales avanzado (fracaso a INF-alfa o IL-2) (400 mg/12 h).

—Carcinoma hepatocelular irreseccable (400 mg/12 h).

Indicaciones potenciales

—Cáncer de tiroides (400 mg/12 horas).

—Algunos sarcomas (400 mg/12 horas).

—GIST refractario a otros ITKs (400 mg/12 horas).

Toxicidad

—10% común: HTA (9-17%, grado 3/4 5,7%), astenia (37-46%), rash (19-40%), mucositis, diarrea (43-55%) náusea (23-24%), síndrome mano-pie (21-30%), alopecia (14-27%), edema y anorexia (16-29%).

—Alteraciones de laboratorio: hiperglicemia, hipertrigliceridemia, hipofosfatemia, elevación fosfatasa alcalina y creatinina sérica, linfopenia (23-47%), trombocitopenia (12-46%), leucopenia (< 18%) y proteinuria.

—Más graves: isquemia miocárdica (< 3%), perforación gastrointestinal, hepatitis inducida por medicamentos, hemorragia y crisis hipertensiva.

Imatinib

Inhibidor de la vía tirosina quinasa de las proteínas: BCR-ABL, c-kit y PDGFR.

Indicaciones (tumores sólidos)

—GIST malignos irresecables y/o metastásicos kit (CD 117) positivos (400 mg/día).

—GIST en adyuvancia en paciente con riesgo significativo de recaída tras resección kit positivos (400 mg/día).

—Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) irresecable, recurrente o metastásico no aptos para cirugía (400 mg/día)

—También se usa en tumores no sólidos: LLC Ph+ y LLA Ph+, SMD y SMP con reordenamiento PDGFR, SHE y LEC con reordenación FIP1L1 y PDGFR.

Indicaciones potenciales

Sarcomas poco frecuentes como los cordomas o la fibromatosis agresiva.

Toxicidad

—> 10% común: náuseas (42-73%), vómitos (11-58%), diarrea (25-59%), dispepsia (18%), estreñimiento (8,5%), calambres musculares (16-62%), edemas (11-86%) (la probabilidad de edema aumenta a dosis altas o pacientes de > 65 años), mielosupresión: neutropenia (grado 3: 7-27% y 4: 3-48%), anemia (25-80%, grado 3: 1-42% y 4: < 11%) o trombocitopenia (grado 3-4: 1-31%), astenia (29-75%), rash (9-59%), algias: dolor abdominal (27%), artralgias (13-28%), mialgias (21%) y dolores óseos.

—Menos frecuentes: hepatotoxicidad (5%), siringomegalia escamosa ecrina, pitiriasis rosada de Gilbert, riesgo de infección por VHZ, derrame pericárdico, edema pulmonar, ascitis, anasarca y edema cerebral.

—Tratamiento crónico: infecciones oportunistas.

Pazopanib

Inhibidor de la vía tirosina quinasa, actúa inhibiendo la angiogénesis y desarrollo tumoral a nivel de los

receptores: VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3, PDGFR, c-kit, Lck, c-Fms e IL-2.

Indicaciones

—Cáncer de células renales avanzado y pacientes que han recibido tratamiento previo con citoquinas (800 mg/día).

—Sarcomas de partes blandas tras progresión a QT o que han progresado 12 meses después (800 mg/día).

Indicaciones potenciales

Cáncer de tiroides hasta toxicidad inaceptable o progresión (800 mg/día).

Toxicidad

—Más frecuentes (> 10%): diarrea (52-59%, grado 3: 3% y 4: < 1%), cambios en el color del pelo (38-39%), náuseas (26-56%), vómitos (21-33%), anorexia (22-40%), disgeusia (8-28%), HTA (40-42%, grado 3: 4-7%), dolor abdominal (11-23%), disnea (20%), astenia (19-65%), elevación ALT (46-53%, grado 3: 8% y 4: 2%) y AST (51-53%, grado 3: 5-7% y 4: < 3%), mielosupresión: leucopenia (37-44%, grado 3: < 1%), trombocitopenia (32-36%, grado 3: < 3% y 4: < 1%) y neutropenia (33-34%, grado 3: 1% y 4: < 1%).

—Otros más raros (< 1%): cardiotoxicidad, hemorragia, leucoencefalopatía, torsade de pointes, fistula o perforación gastrointestinal.

Vandetanib

Inhibidor multiquinasa a nivel de receptores: EGFR, VEGFR, RET, BRK, TIE2, EPH y SRC, bloqueando selectivamente la señal intracelular: angiogénesis y proliferación.

Indicaciones

Cáncer medular de tiroides localmente avanzado o metastásico (300 mg/24 horas).

Toxicidad

—Más frecuente (> 10%): diarrea (57%, grado 3/4: 11%), erupción cutánea (53%, grado 3/4: 5%), náuseas (33%), HTA (33%, grado 3/4: 9%), cefalea (26%), astenia (24%), pérdida de apetito (21%), prolongación de QT (14%, grado 3/4: 8%), dolor abdominal (21%).

—Menos frecuente (< 1%): parada cardíaca, opacidad corneal, síndrome de Steven-Johnson, torsade de pointes, taquicardia ventricular, eritema multiforme, enfermedad pulmonar intersticial (a veces mortal) y sín-

drome de leucoencefalopatía reversible posterior (SLPR).

Vemurafenib

Inhibidor tirosina quinasa en pacientes con mutación BRAF V600E positiva.

Indicación

Melanoma irreseccable o metastásico con mutación BRAF V600E positiva (960 mg/12 h).

Toxicidad

—Más frecuentes (> 10%): artralgia (53-67%), fatiga (38-54%), rash (37-52%, grado 3: 7-8%), fotosensibilidad (33-49%, grado 3: 3%), náuseas (35-37%, grado 3: 2%), alopecia (36-45%), prurito (23-30%) y aumento GGT (5-15%).

—Se notificó de manera muy frecuente carcinoma cutáneo de células escamosa (extirpable).

Lapatinib

Inhibidor tirosina quinasa a nivel: EGFR (ErbB1) y HER2 (ErbB2).

Indicaciones

—Cáncer de mama avanzado o metastásico con sobreexpresión HER2 en pacientes que han recibido QT: antraciclinas, taxanos o trastuzumab (en combinación con capecitabina) (1.250 mg/día).

—Cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos con sobreexpresión de HER2 en mujeres menopáusicas (en combinación con letrozol) (1.500 mg/día).

Indicaciones potenciales

Cáncer de mama avanzado o metastásico con sobreexpresión HER 2 en pacientes que han progresado a tratamiento previo que incluía trastuzumab.

Toxicidad

—Más frecuentes (> 10%): diarrea (64-65%, grado 3: 9-13% y 4: < 1%), náuseas (31-44%), vómitos (17-26%), erupción cutánea (28-44%), eritrodístesia palmo-plantar (más con capecitabina 53%, grado 3: 12%), astenia (10-20%), anemia (con capecitabina 56%, grado 3: < 1%), elevación AST (49-53%, grado 3: 2-6% y 4: < 1%), elevación ALT (37-46%, grado 3: 2-5% y 4: < 1%), cefalea (< 14%), sofocos, epistaxis (< 11%), disnea (< 12%).

—Menos frecuentes (1-10%): insomnio, disminución FEVI (grado 1/2: 2-4% y 3/4: < 1%).

—< 1%: anafilaxia, hiperbilirrubinemia, hepatotoxicidad, neumonitis intersticial, hipersensibilidad, angina de Prinzmetal y prolongación QT.

Nilotinib

ITK de los receptores: BCR-ABL, c-kit y PDGFR.

Indicación

—Leucemia mieloide crónica Ph+, de nuevo diagnóstico, en fase crónica (300 mg/12 h).

—Leucemia mieloide crónica Ph+ en fase crónica o acelerada (400 mg/12 h).

Indicaciones potenciales

GIST refractario a imatinib y sunitinib (400 mg/12 h).

Toxicidad

—Más frecuentes > 10%: trombocitopenia (17%, grado 3/4: 10-42%), neutropenia (15%, grado 3/4: 12-42%), anemia (7%, grado 3/4: 4-27%), cefalea (20-35%), náuseas (20-37%), erupción cutánea (29-37%), prurito (20-32%), mialgia (14-19%), astenia (21-32%) e hiperbilirrubinemia.

—Menos frecuentes: derrame pericárdico y pleural (< 1%), hemorragia gastrointestinal (< 2,5%), alargamiento QT, dolor abdominal superior, alopecia, estreñimiento, diarrea, sequedad de piel, espasmos musculares, artralgias, vómitos, dolor abdominal, edemas periféricos, dispepsia y dolor en extremidades.

—Parámetros laboratorio: aumento de fosfatasa alcalina y amilasa.

Afatinitib

Bloqueador irreversible de la familia ErbB, actúa inhibiendo la transducción de señales de todos los receptores de las quinasa de la familia ErbB (receptores implicados en el crecimiento y diseminación tumoral en el cáncer pulmón, mama y cabeza y cuello).

En ensayo clínico

En marcha existen ensayos fase III en primera línea para CNMP avanzado o metastásico EGFR+, en carcinoma escamoso de cabeza y cuello en adyuvancia y en carcinoma escamoso de cabeza y cuello recurrente/metastásico.

Toxicidad

Diarrea (95%), erupción (62%), paroniquia (57%), náuseas (66%), disminución del apetito (53%) y vómitos (42%).

Axitinib

Inhibidor selectivo: VEGFR 1, 2 y 3.

En ensayo clínico

Fase III que compara axitinib vs sorafenib en cáncer renal avanzado o metastásico tras fallo a primera línea de tratamiento.

Toxicidad

Astenia (62,5%), HTA (43,8%), disfonía (34,4%) y diarrea (31,3%). Un paciente: perforación intestinal grado 5.

Crizotinib

Inhibidor selectivo de ALK (anaplastic lymphoma kinase-quinasa del linfoma anaplásico).

En ensayo clínico

Fase III en CNMP con translocación ALK.

Toxicidad

Alteraciones visuales (62%: visión borrosa, diplopía, fotofobia, etc.), náusea, diarrea, vómitos, estreñimiento y edema (> 25%), grado 3/4: elevación ALT y neutropenia (> 4%), neumonitis (1,6%) y alargamiento QT (< 1%).

Regorafenib

Inhibidor multiquinasa: VEGFR, RAF, RET, KIT y PDGFR con actividad antiangiogénica y antiproliferativa.

En ensayo clínico

Fase III en cáncer colorrectal metastásico progresión a dos líneas de tratamiento. Fase III en GIST tras progresión a imatinib y sunitinib.

Toxicidad

HTA (28%), síndrome mano-pie (21%) y diarrea (8%), fatiga, anorexia, cambios en la voz, mucositis oral y rash.

ANTICUERPOS MONOCLONALES (2) (Tabla II)

Trastuzumab (3)

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado obtenido por técnicas de ADN recombinante, de

TABLA II

PRINCIPALES ANTICUERPOS MONOCLONALES INTRODUCIDOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

<i>Anticuerpo monoclonal</i>	<i>Diana molecular</i>	<i>Diana tumoral</i>
Trastuzumab	HER2/neu	Ca. mama Her2+
Cetuximab	EGFR	CRC, SCCHN
Bevacizumab	VEGF-A	CRC, NSCLC, ca. mama CCR ca. ovario
Panitumumab	EGFR	CRC
Rituximab	CD20	LNH, LLC
Denosumab	RANKL	Metástasis óseas
Pertuzumab	Her2	Ca. mama metastásico
Ipilimumab	CTLA-4	Melanoma

Abreviaturas: CRC: carcinoma colorrectal; SCCHN: carcinoma escamoso de cabeza y cuello; NSCLC: carcinoma no microcítico de pulmón; LNH: linfoma no Hodgkin; LLC: leucemia linfática crónica.

acción selectiva sobre el dominio extracelular de la proteína del receptor 2 del factor del crecimiento epidérmico humano (HER2). La amplificación del gen HER2 conlleva una mayor expresión de la proteína HER2 en la superficie de estas células tumorales, lo cual se traduce en receptores HER2 constitutivamente activados.

Indicaciones terapéuticas

— *Tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico (CMM) con sobre-expresión de HER2:*

- Como monoterapia en las pacientes que han recibido una o más pautas quimioterápicas previas contra su enfermedad metastásica.
- En politerapia con paclitaxel o docetaxel en las pacientes sin quimioterapia previa contra su enfermedad metastásica.
- En asociación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de las pacientes que sufran cáncer de mama metastásico con positividad de los receptores hormonales.

— *Tratamiento del cáncer de mama temprano (CMT) HER2+ tras la cirugía, la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y la radioterapia (si procede).*

Toxicidades principales

Cardiotoxicidad (4,1%), reacciones infusionales (40%), diarrea (25%).

Cetuximab

Cetuximab es un anticuerpo monoclonal quimérico IgG1 cuya diana es el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). El cetuximab se une al EGFR con una afinidad aproximadamente 5 a 10 veces superior a

la de los ligandos endógenos. El cetuximab bloquea la unión de los ligandos endógenos al EGFR, inhibiendo su función. Además induce la internalización de EGFR con la correspondiente disminución de los receptores disponibles en la superficie celular.

Indicaciones terapéuticas

—*Tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico*, con expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), con gen KRAS de tipo nativo.

- En combinación con quimioterapia basada en irinotecán.
- En primera línea en combinación con FOLFOX.
- En monoterapia en aquellos pacientes en los que haya fracasado el tratamiento con oxaliplatino e irinotecán y que no toleren irinotecán.

—*Tratamiento de pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello.*

- En combinación con radioterapia para la enfermedad localmente avanzada.
- En combinación con quimioterapia basada en platino, para la enfermedad recurrente y/o metastásica.

Toxicidades principales

Reacciones de hipersensibilidad (20%), reacción papulopustular o rash acneiforme, xerosis, cambios ungueales, hiperpigmentación (50-100%), hipomagnesemia, hipopotasemia e hipocalcemia (22%), diarrea (50%).

Bevacizumab (5)

Anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que se une selectivamente y neutraliza la actividad biológica del factor de crecimiento endotelial vascular humano (VEGF). Inhibe la unión del VEGF a sus receptores, Flt-1 y KDR, sobre la superficie de las células endoteliales. Al neutralizar la actividad biológica del VEGF se reduce la vascularización de los tumores, inhibiendo por lo tanto el crecimiento tumoral.

Indicaciones terapéuticas

—En combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas para el tratamiento de pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.

—En combinación con paclitaxel para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de mama metastásico.

—En combinación con capecitabina para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de mama metastásico en los que no se considere apropiado el tratamiento con otras opciones de quimioterapia que incluyan taxanos o antraciclinas.

—Tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado no reseca-

ble, metastásico o recidivante, en combinación con platinos, salvo los que tengan un tipo histológico con predominio de células escamosas.

—En combinación con interferón alfa-2a para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de células renales avanzado y/o metastásico.

—En combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento en primera línea del cáncer avanzado (estadios FIGO IIIB, IIIC y IV) de ovario epitelial, trompa de Falopio o peritoneal primario.

Toxicidades principales

Hipertensión arterial (18%), proteinuria grado I-II (20%), tromboembolismo arterial/venoso (4,4%), epistaxis (33%).

Panitumumab

Anticuerpo monoclonal IgG2 completamente humano. La unión del panitumumab al EGFR provoca la internalización del receptor, con la consiguiente disminución de receptores disponibles en la superficie celular, inhibición del crecimiento celular, inducción de la apoptosis, descenso en la producción de citokinas proinflamatorias y del factor de crecimiento del endotelio vascular.

Indicaciones terapéuticas

Indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma colorrectal metastásico (CCRm) con KRAS no mutado (wild-type):

—En primera línea en combinación con FOLFOX.

—En segunda línea en combinación con FOLFIRI en pacientes que han recibido primera línea con quimioterapia basada en fluoropirimidinas (excepto irinotecán).

—En monoterapia tras el fracaso de regímenes de quimioterapia que contengan fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán.

Toxicidades principales

Rash acneiforme (90%), hipomagnesemia e hipopotasemia (39%), diarrea (40%).

Ipilimumab

Anticuerpo monoclonal (IgG1κ) anti-CTLA-4 completamente humano. Actúa como un potenciador de las células T que bloquea específicamente la señal inhibitoria de CTLA-4, causando la activación de células T, la proliferación e infiltración de linfocitos en tumores, llevando a la muerte de células tumorales.

Indicación terapéutica

Tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos que han recibido tratamiento previo.

Toxicidades principales

Diarrea (27%), colitis (8%), hepatitis (2%), erupción y prurito (26%), necrólisis epidérmica tóxica mortal (< 1%), neuropatía sensitiva/motora, debilidad muscular (< 1%), hipofosfatemia, hipopituitarismo, insuficiencia suprarrenal o hipotiroidismo (4%).

Pertuzumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado. La diana del pertuzumab está localizada en el dominio II de HER2 (distinto del trastuzumab que tiene su diana en el dominio IV de Her2). Los mecanismos de acción de pertuzumab y trastuzumab son complementarios, al inhibir diferentes dominios de Her2.

Indicación terapéutica

En combinación con trastuzumab más docetaxel en pacientes con carcinoma de mama metastásico Her2+.

Toxicidades principales

Diarrea, fiebre neutropénica, cardiotoxicidad.

Denosumab

Anticuerpo humano monoclonal IgG2. La proteína diana de este anticuerpo, RANKL, es esencial para la formación, la función y la supervivencia de los osteoclastos, el único tipo de célula responsable de la resorción ósea. El aumento de la actividad de osteoclastos, estimulada por RANKL, es un mediador clave de la destrucción ósea en la enfermedad ósea metastásica.

Indicación terapéutica

Prevención de eventos esqueléticos (fractura patológica, radioterapia ósea, compresión de la médula espinal o cirugía ósea) en adultos con metástasis óseas de tumores sólidos.

Indicaciones potenciales

Tratamiento del osteoclastoma.

Toxicidades principales

Disnea, diarrea, hipocalcemia, hipofosfatemia, hiperhidrosis y osteonecrosis de la mandíbula.

Rituximab

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano. Se une específicamente con el antígeno de membrana CD20, una fosfoproteína-glicosilada localizada en los linfocitos pre-B y B maduros, tanto en células normales como malignas. El dominio Fab del rituximab se une con el antígeno CD20 y restablece funciones efectoras inmunes para mediar la lisis de las células B vía dominio Fc.

Indicaciones terapéuticas

—Linfoma no Hodgkin: en combinación con quimioterapia en pacientes con LNH folicular grado III-IV que no hayan sido tratados previamente. En combinación con quimioterapia CHOP en pacientes con LNH difuso de células grandes B CD20 positivas.

—Leucemia linfática crónica: en tratamiento de primera línea de pacientes con LLC en combinación con quimioterapia.

Toxicidades principales

Infecciones (31%), reacciones anafilácticas (77%), linfopenia (40%).

INHIBIDORES DE mTOR (6)

Everolimus

Es un inhibidor de mTOR (mammalian target of rapamycin) con biodisponibilidad oral que se une con gran afinidad a su receptor intracelular FKBP12. El complejo everolimus-FKBP12 interacciona con mTOR e inhibe la cascada de señales.

Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del carcinoma avanzado de células renales (CCR) en pacientes cuya enfermedad ha progresado a tratamientos de primera línea dirigidos al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

Toxicidades principales

Astenia (51%), estomatitis (44%), neumonitis intersticial (13%), hiperglucemia (50%), hipercolesterolemia/hipertrigliceridemia (76%), hipofosfatemia (36%), infecciones (10%).

Temsirolimus

Inhibidor selectivo de la enzima mTOR, que funciona como un complejo sistema de regulación autocrina y para-

crina de las células, coordinando el crecimiento celular y la progresión a lo largo del ciclo celular por medio de la regulación de la disponibilidad de nutrientes, energía y factores de crecimiento. Además, mTOR regula la traducción de los factores inducibles por la hipoxia, HIF-1 e HIF-2 α .

Indicaciones terapéuticas

— Tratamiento de primera línea de pacientes que presentan carcinoma de células renales (CCR) avanzado, que presenten como mínimo tres de seis factores de riesgo pronósticos.

— Tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) que ha recaído y/o es resistente al tratamiento.

Toxicidades principales

Exantema (pruriginoso, maculopapular, pustular) (30%), anemia (40%), diarrea (40%), edema (facial o periférico) (30%), astenia (45%).

Sirolimus

Agente inmunosupresor aislado del *Streptomyces hygroscopicus*, una bacteria actinomiceta que inicialmente se estudió como antifúngico, y en la que posteriormente se descubrió actividad antitumoral e inmunosupresora en modelos animales. Modula la respuesta inmune, inhibiendo la actividad de una proteína con acción esencial en la coordinación de los procesos requeridos para que la célula pase de la fase G1 a la S del ciclo celular. Bloquea la proliferación celular, sin inhibir la actividad fosfatasa de la calcineurina.

Indicaciones terapéuticas

Profilaxis del rechazo de órganos en pacientes adultos que presentan de bajo a moderado riesgo inmunológico, sometidos a un trasplante renal.

Toxicidades principales

Reacciones de hipersensibilidad, insuficiencia hepática, infecciones, neoplasias malignas (piel).

Ridaforolimus

Análogo de rapamicina e inhibidor de la vía mTOR. Reduce la fosforilación de las proteínas efectoras S6K y 4e-BP1 y tiene un potente efecto antitumoral contra un amplio marco de líneas celulares.

Indicación terapéutica

Terapia de mantenimiento en pacientes con sarcoma metastásico que han alcanzado enfermedad estable tras quimioterapia.

Toxicidades principales

Mucositis, infecciones, astenia, trombocitopenia, diarrea, tos.

MANEJO DE TOXICIDADES

TOXICIDAD CUTÁNEA

Se relaciona sobre todo con los agentes implicados en la inhibición de la vía EGFR. El efecto tóxico más frecuente en este tipo de fármacos es la toxicidad cutánea en forma de rash cutáneo, hiperpigmentación, piel seca, prurito, fisuras y alteraciones ungueales, de las mucosas, ojos y pelo. La mayoría de los estudios sugieren que la toxicidad cutánea se relaciona con la eficacia del tratamiento, de tal forma que a mayor toxicidad, más eficaz es el tratamiento.

Presentación clínica

— *Rash acneiforme* (presente en el 45-100% de los pacientes): aparece a las 2-4 semanas, en forma de máculas, pápulas o pústulas localizadas en áreas cosméticamente sensibles. Mejora con el tiempo, aunque raramente desaparece por completo mientras dure el tratamiento. Es más habitual en el tratamiento con anticuerpos monoclonales.

— *Fotosensibilidad*: algunos pacientes presentan eritema o pústulas en las zonas expuestas al sol.

— *Prurito*: generalmente secundario a una descamación leve, aparece a las 2-3 semanas de iniciar el tratamiento.

— *Piel seca* (presente en el 4-100% de los pacientes): los primeros síntomas aparecen al mes o dos meses de iniciado el tratamiento, y tiende a aumentar con el tiempo. Afecta principalmente a la cara, tronco, extremidades y mucosas, pudiendo provocar sequedad vaginal y perineal.

— *Fisuras*: típicamente se localizan en la punta de los dedos o en la unión interfalángica, y no aparecen antes de las 6-8 semanas.

— *Alteraciones ungueales*: paroniquia (inflamación del pliegue ungueal) que no se desarrolla antes de las 4-8 semanas; sobreinfecciones bacterianas que requieren confirmación mediante cultivos específicos y onicolisis (desprendimiento de la uña).

— *Anormalidades en el crecimiento del pelo*: hay descritos casos de pacientes que desarrollan un pelo más fino, rizado y frágil, así como hipertrichosis facial (exceso de vello), tricomegalia (crecimiento de la longitud de las pestañas) o alopecia.

— *Otros efectos*: telangiectasias, hiperpigmentación y alteraciones de las mucosas como estomatitis o xerostomía.

— *Alteraciones oculares*: conjuntivitis, blefaritis, ojo seco, aumento del lagrimeo o tricomegalia.

La mediana de tiempo de resolución de estas toxicidades una vez finalizado en tratamiento antiEGFR es de 28 días.

Recomendaciones generales (8,9)

1. *Higiene personal*: gel y champú suaves, con pH 5 neutro, y agua templada. Toallas limpias, para evitar sobreinfecciones, y suaves, para evitar el excesivo roce de la piel. Es preferible el uso de tejidos de algodón a tejidos sintéticos. Debe afeitarse con cuidado. Las uñas deben cortarse en línea recta; y se recomienda no manipular las cutículas porque favorece la aparición de paroniquias.

2. *Protección solar*: debe aplicarse protección solar diaria sobre las áreas expuestas al sol, con cremas solares de alta protección (por lo menos SPF 30), PAPA free y que protejan de UVA y UVB, y preferiblemente que contengan óxido de zinc o dióxido de titanio. Debe evitar exponerse al sol, y deberá protegerse con prendas o sombreros.

3. *Tratamiento hidratante*: es importante mantener la piel bien hidratada desde el comienzo del tratamiento antiEGFR, con cremas, ungüentos o emolientes hipoaérgicos, que deberán aplicarse al menos una vez al día. Son de elección cremas que contengan urea o glicerol.

4. *Prevención de las paroniquias*: mantener las manos bien secas. Debe evitarse la fricción y presión sobre los pliegues las uñas. Se recomienda la aplicación de vaselina alrededor de las uñas, debido a su efecto lubricante y suavizante.

5. *Debe evitarse*: cremas grasas, ya que favorecen la aparición de foliculitis. Manipulación de la piel, por el riesgo de sobreinfección. Uso de secador de pelo. Llevar zapatos ajustados. Tratamientos tópicos contra el acné, como retinoides o peróxido de benzoilo, ya que pueden irritar la piel y empeorar la toxicidad cutánea. Corticoides tópicos, pueden inducir dermatitis perioral y atrofia de la piel si se usan inadecuadamente.

Recomendaciones específicas

Rash acneiforme

—*Grado 1*. Considerar antibióticos tópicos 2 veces al día: clindamicina 2%, eritromicina 1%, metronidazol 0,75% o norfloxacin 1%.

- Lesiones aisladas: de elección crema.
- Lesiones múltiples: de elección loción.

—*Grado 2*. Crema hidratante según el tipo de piel.

- Tratamientos tópicos como en el grado 1.
- Corticoides tópicos durante un periodo breve de tiempo: prednicarato 0,02%, hidrocortisona 1%.
- Antibiótico oral durante al menos 2 semanas (tetraciclinas): doxiciclina 100 mg o minociclina 100 mg.

—*Grado 3*. Tratamiento como en el grado 2.

- Considerar isotretinoina oral (ojo, no combinar con tetraciclinas orales por riesgo de aumento de la PIC) o corticoides sistémicos.

- Si aparece absceso, drenaje del mismo.

—*Grado 4*. Suspender tratamiento antiEGFR según ficha técnica. Tratamiento específico:

- Tratamiento como grado 3.
- Tratamiento individualizado.
- Se recomiendan corticoides sistémicos.

Prurito

—*Grado 1*:

- Cremas hidratantes que contengan urea o polidocanol.
- Considerar antihistamínicos orales: difenhidramina, dimetideno, cetirizina, levocetirizina, desloratadina, fexofenadina o clemastina.

—*Grado 2-3*:

- Tratamiento como en el grado 1 con antihistamínicos orales.
- Considerar corticoides tópicos: hidrocortisona tópica.

Piel seca

—*Grado 1-2*:

- Utilizar gel de ducha sin jabón o aceite de baño.
- Evitar soluciones con alcohol y agua muy caliente.
- Cremas hidratantes basadas en urea o glicerina al menos una vez al día.
- En lesiones inflamatorias (eczema) considerar corticoides tópicos (hidrocortisona).

—*Grado 3*:

- Tratamiento como grado 2.
 - Dermatitis seca. Corticoides tópicos más potentes: prednicarato, furoato de mometasona.
 - Considerar antibióticos orales.
- Reducir dosis de tratamiento antiEGFR según ficha técnica.

Fisuras

—*Grado 1*:

- Aplicar cada noche glicol de propileno al 50% diluido en agua durante 30 minutos bajo una oclusión de plástico, seguido de una aplicación de hidrocoloide o baños antisépticos como permanganato potásico al 1:10.000 o polividona yodada.
- Aplicación de solución de nitrato de plata.

—*Grado 2-3*:

- Tratamiento como grado 1.
 - Considerar antibióticos orales.
- Reducir dosis de tratamiento antiEGFR según ficha técnica.

Alteraciones ungueales y periungueales

—*Profilaxis*:

- Minimizar los traumatismos sobre las uñas.
- Adecuado cortado de uñas.
- Evitar uso de productos grasos.

—*Grado 1*: baños antisépticos con polividona yodada al 1:10 o permanganato potásico al 1:10.000.

—Grado 2:

- Tratamiento como grado 1.
- Considerar soluciones de nitrato de plata si formación de tejido de granulación.
- Ungüento de polividona yodada.
- Considerar antibióticos orales (tetraciclinas si no hay sobreinfección o quinolonas si la hay).

—Grado 3:

- Tratamiento como grado 2.
- Antibióticos orales.
- Considerar intervención quirúrgica.

—Grado 4:

- Tratamiento como grado 3.
- Antibióticos sistémicos intravenosos.
- Tratamiento individualizado.

Se debe valorar remitir al dermatólogo:

—Lesiones clasificadas con grado 3 o superior, se debería consultar a un dermatólogo.

—Forma de presentación atípica.

Se debe suspender tratamiento ante reacciones con grado igual o superior a 3. Solo se reanuda si las lesiones evolucionan a un grado 2 o inferior.

Síndrome palmo-plantar (10)

Aunque este síndrome fue inicialmente conocido como un efecto adverso frecuente de algunos quimioterápicos como la capecitabina, varios ITKs también lo producen. En concreto se da entre un 6 y un 62% de los pacientes tratados con sorafenib y sunitinib, siendo la principal causa de interrupción del tratamiento. Suele aparecer en las 2-4 primeras semanas tras iniciar el tratamiento. Se trata de lesiones hiperqueratósicas con formación de ampollas y callosidades, sobre todo en las flexuras interdigitales, con un halo eritematoso. Se asocia a la presencia de dolor, quemazón, parestesias y disestesias en relación con el contacto de objetos.

El objetivo del tratamiento es mejorar la calidad de vida, y evitar interrupciones del tratamiento.

—Medidas preventivas: se recomienda escisión de callosidades previas, prevenir traumatismos y calzado apretado, guantes y calcetines de algodón.

—Tratamiento: según grado de toxicidad se resume en tabla III.

TOXICIDAD CARDIOVASCULAR

Las nuevas terapias dirigidas se han asociado con una importante toxicidad cardiovascular, como hipertensión arterial, disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca e isquemia miocárdica o infarto, así como alteraciones electrocardiográficas (prolongación del intervalo QT).

Como el uso de estos fármacos está en aumento y se están empezando a utilizar en pacientes mayores o con comorbilidades, la presencia de efectos secundarios es más probable.

Hipertensión arterial (11) (Tabla IV)

Es el efecto secundario más frecuente para la mayoría de inhibidores de la angiogénesis, tanto para los anticuerpos monoclonales como para las moléculas pequeñas inhibitoras de tirosin-kinasa. Este fenómeno ocurre por el importante papel fisiológico del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) en la regulación del tono vasomotor y el mantenimiento de la tensión arterial.

La incidencia y gravedad de la HTA varía según el inhibidor de la tirosin-kinasa. Para la mayoría de antagonistas VEGF, la aparición de HTA es dosis-dependiente. Una revisión de 16 estudios clínicos, que incluye a cerca de 600 pacientes con cáncer ginecológico tratadas con bevacizumab, muestra que hasta un 21% de las pacientes desarrolla HTA grados 3-4 (12).

Diagnóstico y monitorización

—Antes de considerar el inicio de tratamiento con inhibidores VEGF, es esencial que se realice una evaluación de los riesgos cardiovasculares del paciente.

TABLA III
TRATAMIENTO DEL SÍNDROME PALMO-PLANTAR ASOCIADO A ITKS

Grado	Descripción	Recomendaciones	Cambio de dosis
1	Mínimos cambios cutáneos	Evitar agua caliente Cremas hidratantes Calcetines/guantes algodón 20-40% urea	Mantener dosis
2	Cambios cutáneos que interfieren en la vida diaria	Clobetasol 0,05% Lidocaína 2% Codeína/pregabalina para el dolor	Reducir dosis al 50% durante 7-28 días
3	Cambios cutáneos severos	Tratamiento como grado 2	Interrumpir tratamiento 7 días o hasta que llegue a grado 0-1

TABLA IV
TRATAMIENTOS DIRIGIDOS ASOCIADOS CON
HIPERTENSIÓN

<i>Tratamientos dirigidos</i>	<i>Incidencia (%)</i>
Anticuerpos monoclonales	
– Bevacizumab	4-35
Pequeñas moléculas inhibidoras de tirosin-kinasa	
– Sorafenib	17-43
– Sunitinib	5-47

Todos los pacientes con HTA documentada y/o presencia de factores de riesgo vascular requieren modificación de los mismos, control de la hipertensión y vigilancia antes y durante el tratamiento con anti-VEGF. Los objetivos de presión arterial para pacientes con cáncer en tratamiento con antiangiogénicos son los mismos que para la población general, esto es, mantener la TA < 140/ 90 mmHg. Así, si se detecta hipertensión antes de comenzar tratamiento con antiangiogénicos, se ha de comenzar tratamiento antihipertensivo hasta alcanzar la estabilización de la hipertensión.

—Una vez comenzado el tratamiento con antiangiogénicos, se recomienda medir la tensión arterial semanalmente durante el primer ciclo de tratamiento y después al menos cada 2-3 semanas mientras dure la exposición al antiangiogénico (13).

Tratamiento

El primer objetivo en el tratamiento de la hipertensión arterial es reducir la morbilidad y disminuir el riesgo de aparición de lesión en órganos diana (eventos cardiovasculares, cerebrales, fallo renal, retinopatía hipertensiva).

Como en la población general, la primera medida es la recomendación de toma de poca sal o evitar bebidas alcohólicas, así como el uso de fármacos como antiinflamatorios (esteroides o no), eritropoyetina y simpaticomiméticos si es posible.

A la hora de elegir un fármaco antihipertensivo, aunque no existen guías clínicas específicas para pacientes tratados con terapias dirigidas, hay evidencia de que algunos de ellos pueden ser más efectivos que otros por el efecto que pueden tener sobre la angiogénesis. En este caso, los inhibidores de la ECA (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina-2 (ARA2) y los calcioantagonistas son los fármacos de primera línea en el control de la tensión arterial. Además, el uso de IECA puede ser beneficioso por su capacidad para reducir el riesgo de proteinuria o de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, pero se han de usar con precaución en concurrencia con fármacos que dependen del aclaramiento renal (por ejemplo, cisplatino, pemetrexed) (14). Como la HTA es un factor de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardiaca, además de IECA/ ARA2, hay que considerar el uso de beta-bloqueantes como carve-

dilol o metoprolol, ya que estos se han mostrado beneficiosos en la prevención de la morbi-mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca.

También se deben tener en cuenta las interacciones farmacológicas. Dentro de los antagonistas del calcio, las dihidropiridinas (por ejemplo, amlodipino, felodipino) se prefieren a los no-dihidropiridínicos (diltiazem, verapamilo), ya que estos últimos inhiben el citocromo P450 (isoenzima CYP3A4), por lo que se pueden incrementar los niveles de fármacos como el sorafenib, también metabolizado por esta vía. El nifedipino puede no ser adecuado para el control de la TA a largo plazo en estos pacientes, ya que induce la expresión de VEGF.

Aunque la aparición de HTA puede ser indicativa de mayor respuesta al tratamiento, otra estrategia controlada para controlar la presión arterial podría ser la modificación de la dosis del anti-VEGF o incluso su retirada. En los pacientes en tratamiento con sunitinib o sorafenib diario se puede reducir o retirar temporalmente, con lo que se consigue una respuesta rápida y efectiva en hipertensión sintomática o refractaria a tratamiento antihipertensivo estándar (7). Sin embargo, esta estrategia no es tan efectiva con fármacos de vida media larga como bevacizumab, ya que no responden tan rápido a la retirada o disminución de dosis. La administración de estos fármacos de vida media larga cuando la presión arterial es extremadamente alta (> 160/90 mmHg o TAD > 100 mmHg) es muy desaconsejable. Se recomienda una retirada permanente del antiangiogénico en pacientes que han desarrollado una crisis hipertensiva (16).

Disfunción ventricular/insuficiencia cardiaca (14) (Tabla V)

El abordaje de la disfunción ventricular en Oncología se ha modificado desde la introducción de las terapias dirigidas, particularmente debido a la cronicidad de su uso, a que su aparición es impredecible por la ausencia de relación dosis-toxicidad, la posibilidad de recuperación de la función cardiaca tras su retirada y la posibili-

TABLA V
TRATAMIENTOS DIRIGIDOS ASOCIADOS CON DISFUNCIÓN
VENTRICULAR

<i>Tratamientos dirigidos</i>	<i>Incidencia (%)</i>
Anticuerpos monoclonales	
Bevacizumab	1,7-3
Trastuzumab	2-28
Inhibidores de proteasoma	
Bortezomib	2-5
Pequeñas moléculas inhibidoras de tirosin-kinasa	
Dasatinib	2-4
Imatinib	0,5-1,7
Lapatinib	1,5-2,2
Sunitinib	2,7-11

dad de ausencia de cardiotoxicidad con un nuevo intento de tratamiento. Como la supervivencia de los pacientes con cáncer mejora, las consecuencias a largo plazo de efectos secundarios como la disfunción ventricular son cada vez más relevantes.

Etiopatogenia (17)

La inhibición de kinasas que conducen a la oncogénesis podría potencialmente comprometer la supervivencia de los miocardiocitos. De hecho, esta parece ser la clave de la cardiotoxicidad de los inhibidores de la tirosin-kinasa. Se discuten 2 tipos de toxicidades:

—*Toxicidad “on-target”* o secundaria a bloqueo de la kinasa diana: un ejemplo de este tipo de toxicidad es la que ocurre con el trastuzumab. HER2 juega un papel crítico en la proliferación (durante el desarrollo embrionario) y supervivencia (en la edad adulta) de los miocardiocitos. Además, HER2 protege contra la cardiotoxicidad de las antraciclinas, hipótesis que se confirma al comprobar el marcado descenso de la función del ventrículo izquierdo cuando se administran de manera conjunta.

—*Toxicidad “off-target”* o secundaria a bloqueo de múltiples kinasas: según este mecanismo, una kinasa que no se pretendía inhibir mediante estos fármacos, es inhibida. Este tipo de toxicidad está relacionada con la selectividad limitada de la mayoría de los inhibidores de la tirosin-kinasa.

En ambos casos, la disfunción del ventrículo izquierdo inducida parece ser atribuible a una pérdida de función de los miocardiocitos más que a la muerte celular de los mismos, ya que la disfunción inducida por estos fármacos se puede normalizar tras su retirada y/o inicio de tratamiento estándar para la insuficiencia cardiaca (IC).

Incidencia (13)

La disfunción del ventrículo izquierdo provocada por las terapias dirigidas se documentó por primera vez con trastuzumab. La incidencia de este evento esta reflejada en la tabla V.

Evaluación y monitorización

Se recomienda identificar sistemáticamente los factores de riesgo que potencialmente pueden complicar el tratamiento con inhibidores de la angiogénesis en cada paciente, de forma que se permita un tratamiento completo y no interrumpido del cáncer. Entre estos se recomiendan la medida repetida de TA (como se ha recomendado en el apartado anterior), la realización basal de un ECG de 12-derivaciones y obtención basal de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) mediante ecocardiograma o SPECT multi-gated. Solo los pacientes con función cardiaca normal o sin síntomas de insuficiencia cardiaca podrían ser tratados con

fármacos potencialmente tóxicos para la función ventricular. Una vez instaurado el tratamiento, se ha de monitorizar con regularidad tanto clínicamente como mediante la medición de la FEVI.

Tratamiento

Cuando aparece disfunción cardiaca significativa, la terapia con estos fármacos debería interrumpirse y se debería comenzar tratamiento para la IC. Se puede considerar la reducción de dosis en pacientes sin evidencia de IC clínica, pero con descenso de la FEVI de hasta un 20% sobre la basal o con una FEVI < 50% asociado con un control estricto de la función cardiaca y de la presión arterial. Existen numerosas guías clínicas para el manejo de la insuficiencia cardiaca, pero ninguna de ellas tiene una estrategia específica para el manejo de pacientes con miocardiopatía inducida por las terapias dirigidas.

La estrategia inicial incluye:

—Cambios en el estilo de vida: restricción hidrosalina, control del peso, reducción de toma de bebidas alcohólicas, ejercicio físico moderado.

—Manejo de las comorbilidades así como descartar la presencia de otras causas de insuficiencia cardiaca no relacionadas con toxicidad directa, como el hipotiroidismo que es una causa de miocardiopatía, además de un efecto adverso asociado con el sunitinib.

—Farmacoterapia: los IECA, ARA2 y beta-bloqueantes son los fármacos de primera línea por su efecto cardioprotector. Los diuréticos de asa se indican para descompensaciones agudas y el control sintomático, pero no tienen ningún papel en la reversibilidad del remodelado cardiaco. Otros fármacos incluyen la digoxina, espironolactona y nitratos, que se reservan para las clases funcionales III-IV. En los pacientes con IC clase funcional IV con síntomas refractarios en reposo, a pesar de tratamiento médico y sin evidencia de recurrencia del cáncer, debería considerarse el uso de resincronización, dispositivos de asistencia ventricular o incluso trasplante cardiaco.

Isquemia

El dolor torácico es un evento cardiaco frecuentemente experimentado por pacientes con cáncer. Varias formas de tratamiento para el cáncer (radioterapia, quimioterapia) se asocian con incremento de riesgo de enfermedad coronaria y síndrome coronario agudo. Los eventos arteriales trombóticos tienden a ocurrir más frecuentemente en pacientes tratados con bevacizumab asociado con quimioterapia comparado con pacientes tratados con quimioterapia solo. En un análisis de 1.745 pacientes de 5 ensayos clínicos randomizados para carcinoma colorrectal metastático, cáncer de pulmón no microcítico y cáncer de mama metastático, la incidencia global de fenómenos trombóticos arteriales fue de 3,8%. Estudiando específicamente la incidencia de infarto de miocardio o angina, la incidencia fue de 1,5 vs 1% en el grupo de bevacizumab comparado con pla-

cebo (18). La media de aparición es de aproximadamente 3 meses. Por otro lado, se ha documentado la existencia de infarto de miocardio o isquemia en 2,3% de pacientes en tratamiento con erlotinib en dosis de 100 mg/día asociado con gemcitabina, comparado con el 1,2% en pacientes tratados con gemcitabina solo, en el tratamiento de cáncer de páncreas (19).

El diagnóstico de un síndrome coronario agudo (SCA) se basa en la presentación clínica, cambios electrocardiográficos compatibles y elevación de los enzimas miocárdicos.

Los pacientes con sospecha de SCA deben ser tratados de acuerdo a las guías clínicas establecidas para la población general. Los pilares del tratamiento del síndrome coronario agudo incluyen la intervención percutánea, antiagregantes y anticoagulantes, todos los cuales pueden ser un problema en ciertos pacientes con cáncer, debido a la posible presencia de trombopenia o cirugía reciente. En la actualidad no hay guías clínicas ni estudios retrospectivos que incluyan a estos pacientes. En el caso del bevacizumab, el tratamiento debe ser suspendido en pacientes que desarrollan una trombosis arterial grave.

Tromboembolismo

Hay evidencia de riesgo incrementado de eventos tromboembólicos arteriales en pacientes en tratamiento con bevacizumab, la mayoría de ellos miocárdicos o cerebrovasculares, aunque también se han documentado en circulación periférica y mesentérica. Se postula que esto es así porque el bevacizumab es más proclive a formar complejos multiméricos que se incrustan en los vasos sanguíneos y sirven de nido para la formación de coágulos. La incidencia de complicaciones tromboembólicas con sunitinib o sorafenib es más baja, aunque también se han documentado casos de isquemia miocárdica.

A la hora de instaurar un tratamiento preventivo de trombosis, debería tenerse en cuenta el paradójico incremento del riesgo de sangrado en pacientes tratados con inhibidores de la angiogénesis. Afortunadamente, los pacientes tratados con aspirina para profilaxis de trombosis arterial mientras reciben tratamiento con bevacizumab no presentan mayor riesgo hemorrágico (20). Tampoco se ha visto mayor incidencia de sangrado en aquellos tratados con warfarina a dosis plenas. Sin embargo, otro estudio randomizado ha mostrado una menor tasa de hemorragias en aquellos pacientes con heparina de bajo peso molecular (HBPM) frente a los tratados con warfarina a dosis plenas para tratamiento de tromboembolismo venoso, por lo que la HBPM parece ser una opción más segura (21).

Tratamiento

Una vez que se ha diagnosticado, el objetivo del tratamiento es mejorar los síntomas y prevenir la embolización y la recurrencia. En general, para pacientes con trombosis venosa profunda y cáncer, las guías clínicas

recomiendan HBPM para los primeros 3-6 meses, seguidos de tratamiento anticoagulante con warfarina o HBPM de forma indefinida o hasta resolución del cáncer.

QT largo (22)

La prolongación del intervalo QT es una alteración de la actividad eléctrica del corazón, que expone a los pacientes a un riesgo incrementado de arritmias ventriculares. Vandetanib, sunitinib y pazopanib pueden prolongar el intervalo QT y provocar una "torsade de pointes" y muerte súbita. La mayor incidencia de estas complicaciones se ha visto con vandetanib. El QT largo es un diagnóstico electrocardiográfico. Un QT corregido se considera normal < 440 ms y prolongado cuando en hombres mide > 450 ms y en mujeres > 470 ms.

Tratamiento

No se deben administrar terapias dirigidas en situación de hipocalcemia, hipopotasemia o hipomagnesemia, o en presencia de un síndrome de QT largo. Se debe evitar el uso conjunto de fármacos que también prolongan el QT. Se debe realizar un ECG basal (antes de iniciar tratamiento), a las 2-4 semanas y a las 8-12 semanas tras iniciar el tratamiento y posteriormente cada 3 meses.

—Las *complicaciones* de la prolongación del QT incluyen arritmias ventriculares y la torsade de pointes. Si un paciente desarrolla una torsade de pointes, el tratamiento inicial son 2 g de sulfato de magnesio aún en ausencia de determinación de magnesemia. Si la torsade de pointes es sostenida, aparece una taquicardia ventricular polimorfa con inestabilidad hemodinámica o una fibrilación ventricular, está indicada la desfibrilación no sincronizada. Para reducir el QT puede ser necesario el uso de marcapasos externo. La colocación de un marcapasos es útil en la prevención de recurrencias, y también puede ser útil en el caso de casos refractarios a magnesio o cuando la "torsade de pointes" ha sido precipitada por una bradicardia. Si no es posible colocar un marcapasos provisional o mientras se espera su colocación, también es útil el uso de isoproterenol para conseguir una frecuencia cardíaca > 90 latidos por minuto. Por último, es importante mantener los niveles de potasio y magnesio dentro de la normalidad y retirar los fármacos que hayan podido producir la prolongación del QT o las alteraciones metabólicas.

TOXICIDAD ENDOCRINO-METABÓLICA

Hipotiroidismo (23)

Los ITK han demostrado ser capaces de inducir alteraciones tiroideas en el 30-80% de los pacientes. La incidencia de hipotiroidismo en sunitinib es de 53-85%, y en sorafenib del 18%.

Se define hipotiroidismo subclínico como la presencia de concentraciones normales de tiroxina libre sérica (T4) con niveles discretamente elevados de TSH. En esta situación el paciente suele estar asintomático, o bien referir síntomas inespecíficos como alteración del estado del ánimo, disfunción cognitiva, depresión, etc. Hasta el 80% de los pacientes con hipotiroidismo subclínico en tratamiento con Sunitinib desarrollan clínica de hipotiroidismo.

El hipotiroidismo se caracteriza por niveles elevados de TSH con concentraciones bajas de T3 y T4. Clínicamente se manifiesta como astenia, estreñimiento, intolerancia al frío, rigidez, contractura muscular, síndrome del túnel carpiano y trastornos menstruales. Se produce un deterioro progresivo de las funciones superiores llegando incluso a la demencia. Analíticamente puede acompañarse de elevación de colesterol, CPK, LDH y GOT. En el ECG se observa bradicardia, disminución de amplitud de QRS e inversión de onda T.

Manejo

—Se recomienda realizar una determinación de TSH basal y cada 2-3 meses durante el tratamiento con TKI. Las determinaciones de T4, T3 y anticuerpos antitiroideos son opcionales, pero pueden ayudar al diagnóstico. La presencia de estas alteraciones no son criterios para detener el tratamiento.

—Los pacientes con hipotiroidismo previo al tratamiento precisan un ajuste de la dosis de levotiroxina.

—No existe todavía evidencia sobre cuándo tratar, en qué niveles mantener las hormonas tiroideas, ni durante cuánto tiempo debe mantenerse el tratamiento. Debe tenerse en cuenta que el hipotiroidismo puede aparecer tanto de forma precoz como tardía durante el tratamiento.

—Es recomendable tratar tanto la clínica de hipotiroidismo como el hipotiroidismo subclínico, pero en este segundo caso puede valorarse el seguimiento como alternativa.

—El tratamiento debe realizarse con levotiroxina (Levothroid®, Eutirox®). La dosis habitual de inicio es de 50 mcg/24h (12,5-25 mcg/24 h en ancianos y cardiopatas), con un incremento posterior de 12,5-25 mcg/día cada 2-6 semanas hasta normalización de cifras de TSH.

—Es recomendable derivar a estos pacientes al especialista en endocrinología cuando se requiera un control más estricto.

Hiperglucemia

Los inhibidores de mTOR (everolimus, temsirolimus) producen con frecuencia elevación de los niveles de glucemia. Hasta el 89% de los pacientes pueden presentar cifras puntuales elevadas de glucosa, que en el 26% se mantendrán en el tiempo.

Debe instruirse al paciente para reconocer los síntomas clásicos de hiperglucemia (polidipsia, poliuria, polifagia y pérdida de peso).

Manejo

—Valorar cifras de glucemia antes y durante el tratamiento.

—En pacientes diabéticos conocidos, ajustar tratamiento con antidiabéticos orales o insulina para conseguir un control óptimo de la glucemia antes de iniciar el tratamiento.

—Es recomendable derivar a estos pacientes al especialista en endocrinología cuando se requiera un control más estricto.

Hipomagnesemia (24)

La hipomagnesemia puede aparecer en tratamientos con anticuerpos monoclonales antiEGFR. Se ha descrito hasta en el 22% de los pacientes tratados con cetuximab y el 39% con panitumumab. Tan solo el 4% presentaron hipomagnesemia grado 3-4 que precisó suplementos orales o intravenosos.

La hipomagnesemia se produce por inhibición del EGFR a nivel de la porción descendente del asa de Henle, donde se reabsorbe la mayor parte del magnesio. La pérdida renal de magnesio induce posteriormente un aumento en las pérdidas de calcio y potasio.

Clínica

La hipomagnesemia sintomática se caracteriza por astenia, anorexia y apatía. En casos más graves puede aparecer tetania y convulsiones. Pueden observarse alteraciones en el ECG con ensanchamiento del QRS y T picudas en formas leves, y alargamiento del PR en casos graves. Analíticamente se asocia con hipocalcemia e hipopotasemia.

En los pacientes con hipocalcemia deben estudiarse los niveles de magnesio. La hipomagnesemia severa estimula la secreción de PTH de forma independiente al nivel de calcemia.

Manejo

—Se recomienda monitorizar los niveles de magnesio, calcio y potasio en los pacientes en tratamiento con fármacos anti-EGFR.

—Debe sospecharse hipomagnesemia en el paciente que presente diarrea crónica, hipocalcemia, hipopotasemia refractaria a tratamiento y arritmias ventriculares.

—En caso de hipomagnesemia leve pueden administrarse suplementos orales de magnesio (250-500 mg/24 h repartidos en varias tomas) o añadir suplemento de magnesio en la hidratación previa a la quimioterapia. En los pacientes sintomáticos o con riesgo de arritmias se utiliza sulfato de magnesio iv (4 g/semana en G2, 6-10 g una o dos veces por semana en G3-4).

Otros efectos metabólicos

Existen múltiples alteraciones metabólicas que pueden aparecer de forma secundaria al tratamiento con las nuevas dianas terapéuticas. En todos los casos es conveniente una monitorización analítica del paciente antes de iniciar el tratamiento y posteriormente cada 3-4 semanas.

Hipertransaminasemia

- Everolimus, imatinib, lapatinib, sunitinib.
- En relación con el papel del VEGF en la integridad funcional y estructural hepática.
- Puede producirse elevación de transaminasas y, ocasionalmente, hepatotoxicidad limitante de dosis. Ante toxicidad G3-4 se recomienda interrumpir el tratamiento, ya que estas alteraciones suelen ser transitorias y puede reanudarse tras ajuste de dosis.

Hipertrigliceridemia

- En inhibidores mTOR (everolimus, temsirolimus).
- Elevación de colesterol y triglicéridos hasta en el 87% de los casos.

Hipofosfatemia

- Sunitinib, imatinib, sorafenib, dasatinib.
- Aumento de PTH y pérdidas renales.

Hiperamilasemia/hiperlipasemia: sunitinib.

TOXICIDAD HEMATOLÓGICA (25)

La toxicidad hematológica sigue siendo una de las principales toxicidades del tratamiento quimioterápico, incluyendo las nuevas dianas. Aunque las citopenias son las más frecuentes, en los pacientes tratados con ITK se han descrito macrocitosis, anemia hemolítica, aplasia medular, microangiopatía trombótica, tromboembolismo arterial e infarto esplénico. Esta mielotoxicidad depende de la actividad de estos fármacos frente a FLT3 (CD135) y c-kit.

Anemia

- Debe realizarse un hemograma previo al tratamiento y periódicamente después. La realización de un estudio del metabolismo del hierro también es recomendable.
- La transfusión de hematíes está indicada generalmente con cifras Hb menores a 7-8 g/dl, en anemias de instauración aguda con repercusión hemodinámica, o en paciente sintomáticos con cifras Hb menores 9 g/dl. Debe considerarse que cada concentrado de hematíes incrementa la Hb 1 g/dl.

—El tratamiento con eritropoyetina (Epoetin alfa, Darbepoetin alfa) está indicado en el tratamiento de la anemia secundaria a tratamiento QT con cifras de Hb < 10 g/dl. El objetivo debe ser 12 g/dl.

—Ni la transfusión ni la eritropoyetina están indicadas como profilaxis de la anemia secundaria a QT en paciente con valores de Hb normales al inicio del tratamiento.

—En pacientes con ferritina < 100 ng/ml o Sat. Transferrina < 20% es recomendable además la administración de suplementos con hierro intravenoso.

Neutropenia

—Debe realizarse un hemograma previo al tratamiento y periódicamente después.

—El uso de factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF) no está recomendado de forma rutinaria en pacientes neutropénicos sin fiebre. En los paciente con neutropenia febril, se recomienda su uso cuando existe alto riesgo de complicaciones infecciosas: neutropenia prolongada (> 10 días), neutropenia severa (< 100 mm³), ancianos, sepsis, foco neumónico, etiología fúngica, origen intrahospitalario de la fiebre o neutropenias de repetición.

—En los pacientes con neutropenia febril debe realizarse además una óptima cobertura antimicrobiana adecuada e individualizada a la situación clínica.

Trombocitopenia

—Debe realizarse un hemograma y un estudio de coagulación previo al tratamiento y periódicamente después.

—La necesidad de transfundir plaquetas depende de la situación clínica y el recuento total de plaquetas:

- < 10.000 plaq/mm³: de forma profiláctica en todos los pacientes.
- < 20.000 plaq/mm³: pacientes inestables (fiebre, infección activa, leucocitosis, coagulopatías, esplenomegalia, descenso agudo de plaquetas).
- < 50.000 plaq/mm³: presencia de sangrado activo.

—Si existe necesidad de realizar procedimientos invasivos en pacientes trombopénicos, es necesaria la transfusión de plaquetas profiláctica en caso de recuento < 50.000 plaq/mm³ para los procedimientos menores (biopsia, endoscopia, colocación reservorio) y de < 100.000 plaq/mm³. En intervenciones sobre territorios sensibles al sangrado (procedimientos oftalmológicos o neurocirugía) el umbral es de < 100.000 plaq/mm³.

—La dosis utilizada es de 1 concentrado/10 kg de peso. Habitualmente se emplea un pool que contiene 5-8 unidades de diferentes donantes. Debe considerarse que 1 pool de plaquetas eleva el recuento 30-50.000/mm³ en 10-60 minutos.

TOXICIDAD GASTROINTESTINAL

Toxicidad de mucosas (26)

El VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular) juega un papel en el mantenimiento de la homeosta-

sis de las mucosas y de su reepitelización tras un daño, por lo que es comprensible que la administración de inhibidores de la angiogénesis pueda conducir a toxicidad cutáneo-mucosa, en forma de mucositis, estomatitis, náuseas, vómitos, esofagitis, gastritis y diarreas.

Mucositis y estomatitis

La frecuencia de mucositis inducida por anticuerpos monoclonales e inhibidores de la tirosin-kinasa es similar. La toxicidad oral secundaria a los inhibidores de mTOR se caracteriza por la aparición de úlceras similares a las que se ven en la estomatitis aftosa recurrente: úlceras pequeñas, ovoides, superficiales, bien delimitadas, cubiertas por pseudomembranas, blanquecinas y con un patrón de confluencia herpetiforme, con lesiones de pequeño y mayor tamaño.

El manejo clínico de estas complicaciones generalmente incluye métodos convencionales: enjuagues anestésicos y con suero salino, corticoides tópicos o incluso sistémicos. Si este tratamiento falla, se debe considerar la interrupción del tratamiento (27).

Esofagitis y gastritis

Los pacientes tratados con sunitinib o sorafenib también pueden manifestar esofagitis o gastritis, caracterizado por odinofagia o dispepsia, sin cambios macroscópicos en la mucosa, objetivables por endoscopia. Se recomienda en estos casos el uso de antiácidos o inhibidores de la bomba de protones.

Diarreas

De promedio, hasta un 50% de los pacientes tratados con sunitinib o sorafenib presentan diarrea en diferentes grados de gravedad. Se recomienda aumentar la hidratación oral y uso de agentes antidiarreicos, como loperamida en caso de diarreas de grado 1-2; para los casos más graves se recomienda retirar el antiangiogénico hasta que la diarrea pase a ser de grado 1 o menos (12).

Hemorragias (28)

El VEGF es un estimulante importante de la angiogénesis. El daño tisular es un fuerte estímulo para la producción de HIF-1 α (factor de transcripción α inducible por hipoxia), lo cual induce la expresión de VEGF que subsecuentemente conduce a la formación de neovasos y cicatrización. El VEGF también juega un papel en la reparación de las heridas y la integridad tisular, por lo que la inhibición de VEGF puede conducir a una integridad tisular disminuida (como en la mucositis), alteración en la cicatrización y complicaciones hemorrágicas de varios tipos. La tendencia a sufrir hemorragias con el antagonismo de VEGF se ha atribuido a la capacidad disminuida de renovación de las células endoteliales. En

cuanto al riesgo de sangrado, no parece ser esencial si la actividad de VEGF es inhibida mediante anticuerpos monoclonales o inhibidores de la tirosina kinasa, puesto que con estos últimos también se han descrito fenómenos hemorrágicos. En cambio, este riesgo sí puede ser más elevado o más grave en pacientes mayores, en los cuales incluso una hemorragia grado 2 puede tener importancia clínica. En el caso de cáncer de ovario se han comunicado casos de hemorragias menos graves, como sangrado superficial de mucosas: epistaxis, gingivorragia y hematuria. Con el bevacizumab raramente se ha descrito hemorragia digestiva. Con sunitinib y sorafenib se han descrito casos de hemorragias cerebrales fatales en pacientes con metástasis cerebrales.

El manejo de las hemorragias asociadas con inhibidores de la angiogénesis se basa en interrupción del mismo y medidas de soporte estándar. Muchos clínicos recomiendan retirar los antiangiogénicos al menos un mes antes y después de cualquier cirugía. También se debe tener cautela en pacientes con historia de diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o aquellos en tratamiento con anticoagulantes o antiagregantes, ya que en estos casos el riesgo de sangrado puede verse incrementado. Los pacientes con estos tratamientos generalmente son excluidos de los ensayos clínicos con terapias dirigidas. Sin embargo, en la práctica clínica es muy frecuente encontrarnos a pacientes con este tipo de tratamientos. El uso concurrente de anticoagulantes con anti-VEGF, por lo tanto, puede no ser completamente seguro. Con respecto a la seguridad del uso concomitante de antiagregantes y anti-VEGF, los datos de un meta-análisis no demostraron diferencias en el riesgo de sangrado en pacientes tratados con bevacizumab que recibían tratamiento o no con aspirina (4,7 y 3,6%, respectivamente) (18).

Perforación y fistulización (28)

Una de las principales y más preocupantes complicaciones gastrointestinales del tratamiento con terapias dirigidas es la perforación intestinal, más prevalente en aquellos pacientes con antecedentes de diverticulitis aguda, abscesos intraabdominales, obstrucción gastrointestinal, presencia del tumor en el lugar de la perforación, carcinomatosis peritoneal y radioterapia abdominal o pélvica previa. El uso de antiagregantes u otros AINE, la realización de una colonoscopia o rectosigmoidoscopia en el plazo del mismo mes de inicio del bevacizumab y la respuesta parcial o completa al tratamiento son también factores de riesgo potenciales. Pueden también aumentar el riesgo de perforación el uso asociado con otros quimioterápicos o combinación de dos antiangiogénicos: bevacizumab y erlotinib o bevacizumab y sorafenib, combinación esta última que se ha descrito asociada a la posibilidad de aparición de fístulas enterocutáneas o enterovaginales.

Se puede conseguir disminuir el riesgo con una selección cuidadosa de los pacientes, limitando el uso de bevacizumab a pacientes sin síntomas de obstrucción intestinal, evidencia de afectación recto-sigmoidea en el

examen pélvico o afectación intestinal en TC. Se ha de mantener un alto grado de sospecha en pacientes que se presenten con fiebre, leucocitosis o dolor abdominal. Se sabe que algunos inhibidores de la tirosin-kinasa provocan diferentes grados de disconfort abdominal, que puede ser por otras afectaciones, por ejemplo, hepatitis aguda o pancreatitis, relacionadas con imatinib y sorafenib, respectivamente.

El manejo de las complicaciones intestinales después del tratamiento anti-VEGF presenta un dilema, como resultado del riesgo aumentado de complicaciones intra y post-quirúrgicas, como hemorragias, trombosis y trastornos de la cicatrización. Por ello, se debe considerar cuidadosamente la realización de un tratamiento quirúrgico u otro más conservador. De acuerdo a la vida media del bevacizumab (21 días), muchos investigadores recomiendan que el lapso entre la retirada del bevacizumab y una cirugía mayor sea de al menos 30 días, para disminuir riesgo de dehiscencia de herida anastomótica al mínimo. La continuidad de los fármacos antiangiogénicos no se recomienda en pacientes que han sufrido perforaciones en relación a dicho tratamiento.

Aumento de transaminasas

Aunque no se conoce con detalle, se sabe que el VEGF juega un papel en la integridad funcional y estructural del hígado. Modelos de hepatitis inducida (químicamente o mediante hepatectomía parcial) han demostrado el papel estimulante del crecimiento, regenerativo y citoprotector del VEGF y del VEGFR sobre los hepatocitos. Por lo tanto, no debería ser inesperado que los agentes inhibidores de VEGF, tanto los inhibidores de tirosin-kinasa como los anticuerpos monoclonales provoquen elevación de transaminasas y a veces hepatotoxicidad dosis-limitante. En la práctica clínica, estas elevaciones de transaminasas suelen ser reversibles. En caso de elevaciones importante obligan a la interrupción del tratamiento y posterior reintroducción (una vez corregida la hepatotoxicidad) a dosis menores.

CONCLUSIONES

La presencia de nuevos tratamientos dirigidos en la práctica oncológica rutinaria es cada vez más habitual. Por este motivo, es imperativo por parte del oncólogo médico conocer y manejar sus toxicidades asociadas, al igual que siempre hemos hecho con la quimioterapia. Como hemos visto, son muchos los fármacos, y mucha y muy variada la toxicidad que producen. En muchos casos esa toxicidad puede ser grave y comprometer no solo la eficacia del tratamiento, si no también la salud y la calidad de vida de nuestros pacientes. Solo aunando formación continuada y actualizada, con la experiencia continuada en su manejo, es posible llevar a cabo este tipo de tratamientos.

CORRESPONDENCIA:

Javier Martínez Trufero
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Miguel Servet
Avda. Isabel la Católica, 1-3
50009 Zaragoza
e-mail: jmtrufero@seom.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Keefe D, Anthony L. Tyrosine kinase inhibitors and gut toxicity: a new era in supportive care. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2008 Mar;2(1):19-21.
2. Elloumi J, Jellali K, Jemel I, Aifa S. Monoclonal antibodies as cancer therapeutics. *Recent Pat Biotechnol*. 2012 Apr;6(1):45-56.
3. Nielsen DL, Andersson M, Kamby C. HER2-targeted therapy in breast cancer. Monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Treat Rev*. 2009 Apr;35(2):121-36. Epub 2008 Nov 12.
4. Blick SK, Scott LJ. Cetuximab: a review of its use in squamous cell carcinoma of the head and neck and metastatic colorectal cancer. *Drugs*. 2007;67(17):2585-607.
5. Gressett SM, Shah SR. Intricacies of bevacizumab-induced toxicities and their management. *Ann Pharmacother*. 2009;43:490-501.
6. Fasolo A, Sessa C. Targeting mTOR pathways in human malignancies. *Curr Pharm Des*. 2012;18(19):2766-77.
7. Potthoff K, Hofheinz R, Hassel JC, Volkenandt M, Lordick F, Hartmann JT, et al. Interdisciplinary management of EGFR-inhibitor-induced skin reactions: a German expert opinion. *Ann Oncol*. 2011;22: 524-35.
8. Li T, Perez-Soler R. Skin toxicities associated with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Target Oncol*. 2009 Apr;4(2):107-19. Epub 2009 May 19. Review.
9. Pinto C, Barone CA, Girolomoni G, Russi EG, Merlano MC, Ferrari D, Maiello E; American Society of Clinical Oncology; European Society of Medical Oncology. Management of skin toxicity associated with cetuximab treatment in combination with chemotherapy or radiotherapy. *Oncologist*. 2011;16(2):228-38. Epub 2011 Jan.
10. Lipworth AD, Robert C, Zhu AX. Hand-foot syndrome (hand-foot skin reaction, palmar-plantar erythrodysesthesia): focus on Sorafenib and Sunitinib. *Oncology*. 2009;77:257-71.
11. Hartmann JT, Haap M, Kopp HG, Lipp HP. Tyrosine kinase inhibitors - a review on pharmacology, metabolism and side effects. *Curr Drug Metab*. 2009 Jun;10(5):470-81.
12. Stone RL, Sood AK, Coleman RL. Collateral damage: toxic effects of targeted antiangiogenic therapies in ovarian cancer. *Lancet Oncology*. 2010;11:465-75.
13. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy. Incidence, pathogenesis, diagnosis and management. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(24):2231-47.
14. Strevela EL, Siub LL. Cardiovascular toxicity of molecularly targeted agents. *Eur J Cancer*. 2009;45 (suppl 1):318-31.
15. Rixe O, Billefont B, Izzedine H. Hypertension as a predictive factor of sunitinib activity. *Ann Oncol*. 2007;18:1117.
16. Gordon MS, Cunningham D. Managing patients treated with bevacizumab combination therapy. *Oncology*. 2005;69 (suppl 3):25-33.
17. Cheng H, Force T. Why do kinase inhibitors cause cardiotoxicity and what can be done about it? *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;53:114-20.
18. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, Gerber HP, Miller K, Kabbinnar F, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Nat Cancer Inst*. 2007;99:1232-9.

19. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol.* 2007;25:1960-6.
20. Hambleton J, Skillings J, Kabbinar F, Bergsland E, Holmgren E, Holden SN, et al. Safety of low-dose aspirin in a pooled analysis of 3 randomized, controlled trials of bevacizumab with chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Proceedings of American Society of Clinical Oncology.* 2005;23:abstr 3554.
21. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, et al. Comparison of low-molecular weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Inter Med.* 2002;162:1729-35.
22. Steingart RM, Bakris GL, Chen HX, Chen M, Force T, Ivy P, et al. Management of cardiac toxicity in patients receiving vascular endothelial growth factor signalling pathway inhibitors. *Am Heart J.* 2012;163(2):156-63.
23. Torino F, Corsello SM, Longo R, Barnabei A, Gasparini G. Is hypothyroidism acclinically relevant toxicity of tyrosine kinase inhibitors? *Thyroid.* 2009 May;19(5):539-40.
24. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Barni S. Risk of anti-EGFR monoclonal antibody-related hypomagnesemia: systematic review and pooled analysis of randomized studies. *Expert Opin Drug Saf.* 2012 May;11 Suppl 1:S9-19. Epub 2011 Aug 16.
25. Santoni M, Rizzo M, Burattini L, Farfariello V, Berardi R, Santoni G, et al. Present and Future of Tyrosine Kinase Inhibitors in Renal CellCarcinoma: Analysis of Hematologic Toxicity. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov.* 2012 Aug 1;7(2):104-10.
26. Eskens F, Verweij J. The clinical toxicity profile of vascular endothelial growth factor (VEGF) and vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) targeting angiogenesis inhibitors; A review. *Eur J Cancer.* 2006;42(18):3127-39.
27. Oliveira MA, Martins F, Wang Q, Sonis S, Demetri G, George S, et al. Clinical presentation and management of mTOR inhibitor-associated stomatitis. *Oral Oncology.* 2011;47:998-1003.
28. Je Y, Schutz FA, Choueiri TK. Risk of bleeding with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Lancet Oncol.* 2009;10:967.

Efectos secundarios de los tratamientos antineoplásicos: cáncer inducido por el tratamiento

A. BERROCAL JAIME, C. CABALLERO

Servicio de Oncología Médica. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

RESUMEN

La aparición de una segunda neoplasia es uno de los efectos secundarios más severos que puede producir el tratamiento oncológico. Desgraciadamente es una situación que está en aumento dado la mejora progresiva de supervivencia a largo plazo de los pacientes con cáncer. Los tratamientos utilizados pueden dañar el ADN de las células sanas predisponiendo al desarrollo de la segunda neoplasia o pueden conducir a severas situaciones de inmunodepresión que la favorezcan. La quimioterapia se ha asociado al desarrollo de leucemias agudas y neoplasias de vejiga. La radioterapia a una variedad de neoplasias sólidas que aparecen con gran latencia y en el campo radiado. Los nuevos inhibidores de tirosina quinasa se han asociado en algunos casos a tumores cutáneos y finalmente el trasplante de médula ósea se asocia a una variedad de neoplasias hematológicas linfoproliferativas y tumores sólidos.

PALABRAS CLAVE: Quimioterapia. Radioterapia. Inhibidores de tirosina quinasa. Trasplante de médula ósea.

ABSTRACT

Second malignant neoplasm is one of the more severe adverse events related to oncologic treatments. Unfortunately it is a scenario that is increasing due to the improvements in long term survival of cancer patients. Oncologic treatments may damage DNA in normal cells predisposing to the development of the second neoplasm or may cause immunodepression that favors cancer growth. Chemotherapy has been related to acute leukemia and bladder cancer. Radiation therapy has been linked to the development of a variety of solid neoplasm that appear late and in the radiation field. Newer tyrosine kinase inhibitors have been associated with the development of skin carcinomas and finally bone marrow transplantation has been associated to a variety of hematologic and solid neoplasms.

KEY WORDS: Chemotherapy. Radiation therapy. Tyrosine kinase inhibitors. Bone marrow transplantation.

INTRODUCCIÓN

La incidencia de supervivientes del cáncer está en continuo aumento. En Estados Unidos se ha triplicado desde 1971 y se estima que aumenta un 2% cada año, de forma que en el año 2001 representaban el 3,5% de la población (1). La supervivencia a 5 años para todos los pacientes con cáncer es superior al 60% y por ello la detección de toxicidades tardías se vuelve crítica en esta población. De estas toxicidades la aparición de un segundo cáncer es una de las más severas y desgraciadamente es una complicación

en aumento progresivo, de forma que se estima que uno de cada 6 supervivientes de cáncer desarrollará una segunda neoplasia (2). De hecho estas segundas neoplasias pueden constituir una de las principales causas de muerte en algunas poblaciones de pacientes, como los supervivientes de la enfermedad de Hodgkin (3).

No todas las segundas neoplasias sin embargo se deben al tratamiento recibido y hay que tener en cuenta que influyen factores adicionales como factores etiológicos compartidos, y síndromes de susceptibilidad genética al cáncer.

Dentro de los factores etiológicos compartidos el tabaco es una de las causas fundamentales de cáncer primario múltiple y hay claras asociaciones entre neoplasias de la vía aereodigestiva superior y el cáncer de pulmón. El alcohol puede ser otro factor de confusión asociándose a neoplasias de tracto aereodigestivo superior, hígado, mama y colon. Los factores alimenticios finalmente pueden favorecer la agregación de neoplasias de mama, útero, ovario y colon (2).

Dentro de los síndromes de susceptibilidad genética al cáncer incluimos las alteraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas individuales que permiten diferencias en la toxicidad de los fármacos. También en este grupo incluimos los síndromes de cáncer hereditario como la anemia de Fanconi, la enfermedad de Cowden, el síndrome de Li Fraumeni o los cánceres asociados a alteraciones de BRCA.

METODOLOGÍA DE LOS ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS DE SEGUNDAS NEOPLASIAS

Los estudios de aparición de segundas neoplasias se basan en estudios de cohortes, estudios de casos y controles y estudios familiares. Los estudios de cohortes tienen la ventaja de permitir evaluar varios objetivos o la aparición de diferentes neoplasias. Deben ser estudios de suficiente tamaño y en la actualidad se considera que es importante la recogida de tejido previo a la exposición a fármacos carcinogénicos como puede ser tejido sano de las piezas quirúrgicas.

Los estudios de casos y controles son especialmente indicados para evaluar factores raros o poco frecuentes, pero que confieren un riesgo elevado. En el caso de examinarse el papel de un tratamiento en el desarrollo de un cáncer son especialmente útiles los estudios de casos y controles anidados. Finalmente las cohortes de familiares de altos riesgo de determinados cánceres son esenciales para la identificación de genes de alta susceptibilidad.

Las poblaciones en que se llevarán a cabo estos estudios estarán basadas en registros poblacionales de cáncer, grupos de pacientes de ensayos clínicos cooperativos y cohortes de supervivientes multiinstitucionales.

CÁNCER INDUCIDO POR QUIMIOTERAPIA

Diferentes tipos de agentes quimioterápicos son capaces de producir un daño en el ADN que puede superar los mecanismos de reparación y conducir al desarrollo de una neoplasia posterior. Este efecto se ha observado con agentes alquilantes e inhibidores de la topoisomerasa II que se han asociado al desarrollo de leucemias agudas y también con la ciclofosfamida que se ha ligado al desarrollo de carcinomas de vejiga.

LEUCEMIA RELACIONADA CON LA QUIMIOTERAPIA

Tanto la radioterapia como la quimioterapia son capaces de inducir el desarrollo de una leucemia aguda

mieloblástica, pero el riesgo debido a fármacos citotóxicos es mucho mayor (4). Se han descrito al menos dos síndromes de leucemia aguda relacionadas con la quimioterapia, las asociadas a tratamientos alquilantes y las asociadas a inhibidores de la topoisomerasa. Tras el tratamiento con agentes alquilantes el riesgo de leucemia comienza a aumentar tras uno o dos años de la administración, alcanza su pico máximo entre los 5 y 10 años y posteriormente disminuye progresivamente. La leucemia se suele preceder en muchas ocasiones de un síndrome mielodisplásico previo. Los fármacos asociados son busulfan, carmustina, clorambucilo, ciclofosfamida, lomustina, melfalan, prednimustina y semustina, y el riesgo aumenta con el incremento de la dosis acumulada. Característicamente se observan en estas leucemias alteraciones cromosómicas existentes en translocaciones o deleciones no balanceadas en porciones de los cromosomas 5 y 7, que resultan en la pérdida parcial de uno de los brazos cromosómicos. Estas leucemias tienen mal pronóstico y generalmente son refractarias al tratamiento y se asocian a una pobre supervivencia (5). En el grupo de supervivientes a la enfermedad de Hodgkin, que desarrolla leucemia asociada a alquilantes, la supervivencia es de 0,4 años, con una tasa de supervivientes a 5 años del 5% (6).

Si bien inicialmente los derivados del platino no se consideraron leucemogénicos, recientes estudios en cáncer de ovario y de testículo han demostrado su leucemogénesis asociada a las dosis acumulativas. Los riesgos relativos de desarrollar una leucemia en mujeres con cáncer de ovario con dosis acumulativas de platino, menores de 500, de 500 a 749, de 750 a 999 y mayores de 1.000 son 1,9, 2,1, 4,1 y 7,6 respectivamente (7). Este riesgo aumenta además con la duración del tratamiento, siendo de 7 si se recibe durante más de 12 meses y con la radioterapia concomitante.

La leucemia asociada a inhibidores de la topoisomerasa II ocurre con fármacos dirigidos a este enzima, especialmente las epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido y las antraciclinas. Estas leucemias tienen una latencia más corta que las anteriores desarrollándose en 2 o 3 años tras el tratamiento. Morfológicamente suelen ser monoblásticas o mielomonocíticas y se asocian a alteraciones cromosómicas balanceadas que frecuentemente afectan a 11q23 (gen MLL) y a 21q22. Las translocaciones más frecuentes son t(9;11), t(11;19) y t(6;11). Estas leucemias suelen responder al tratamiento, de la misma forma que lo hacen las leucemias equiparables diagnosticadas "de novo" (8).

NEOPLASIA VESICAL POR CICLOFOSFAMIDA

La mayoría de datos referentes a la asociación entre cáncer vesical y administración crónica de ciclofosfamida a dosis bajas proviene de cohortes de centros únicos y son generalmente cohortes pequeñas, sin embargo aunque se detectan pocos casos en cada cohorte el riesgo relativo de desarrollo de neoplasia está significativamente elevado (9). Este riesgo además aumenta con la dosis acumulativa de ciclofosfamida. La mayoría de

estudios que han asociado el desarrollo de neoplasia vesical con la ciclofosfamida la han asociado también con la cistitis hemorrágica previa (10).

El riesgo de desarrollo de neoplasia vesical sin embargo no se ha demostrado cuando la ciclofosfamida se administra de forma intermitente por vía intravenosa que es la forma en que se utiliza en la mayoría de esquemas de quimioterapia antineoplásica (9).

CÁNCER INDUCIDO POR RADIOTERAPIA

EFECTO CARCINOGENICO DE LAS RADIACIONES

El potencial carcinógeno de las radiaciones ionizantes se conoce desde hace más de un siglo. La asociación entre radiación y cáncer deriva de estudios epidemiológicos en supervivientes de la bomba atómica de Japón, supervivientes del accidente nuclear de Chernobyl, individuos expuestos por motivos ocupacionales y en pacientes expuestos a radiaciones para diagnóstico o tratamiento por enfermedades malignas y no malignas (11).

Del estudio de los supervivientes a la bomba atómica se obtienen una serie de conclusiones: que la mayoría de tumores observados fueron leucemias y carcinomas, que no han aparecido un número excesivo de sarcomas, que el riesgo global de tumores malignos está estimado en un 8%/Gy y que existe una gran variación del riesgo entre pacientes jóvenes y adultos de edad media (12). Existen diferencias muy interesantes entre estos pacientes y aquellos que presentan segundos tumores tras tratamiento con radioterapia: en primer lugar los carcinomas de las células de la superficie corporal aparecen únicamente en aquellos órganos o tejidos que recibieron dosis bajas de radiación y en segundo lugar la aparición de sarcomas en tejidos altamente irradiados (tumores que no aparecen en aquellos supervivientes a la bomba atómica).

El riesgo de desarrollar neoplasias tras irradiación varía entre las distintas especies, individuos de la misma especie e incluso entre los distintos tejidos de un mismo individuo.

Suit y cols. revisaron los datos del efecto de la radiación sobre cultivos celulares, objetivando un aumento lineal de transformaciones celulares con incrementos de radiación de 1 a 7 Gy (13). Aunque estudios antiguos sugerían largos periodos de latencia entre la exposición a la radiación y la aparición clínica de cáncer, estudios más recientes sugieren un periodo de latencia de aproximadamente 5 años para leucemias y algo más prolongados (5-10 años) para tumores sólidos (13).

La exposición a las radiaciones puede inducir casi cualquier tipo de cáncer, salvo la leucemia linfática crónica, aunque existen ciertos órganos más radiosensibles que otros como son: tiroides, mama y médula ósea (12,14).

NEOPLASIAS RADIOINDUCIDAS

El riesgo de desarrollar segundas neoplasias tras tratamiento con radioterapia continúa siendo un tema controvertido, dado que aunque parece clara la relación,

además del tratamiento recibido, el riesgo de un segundo tumor puede estar asociado a un estilo de vida o una predisposición genética que puede tener más peso que el antecedente de la irradiación previa.

Aunque en la literatura pueden encontrarse estudios que concluyen que la radioterapia no aumenta el riesgo de segundas neoplasias, existen 2 grandes estudios que han demostrado de forma estadísticamente significativa un aumento, aunque pequeño, del riesgo de segundos tumores tras tratamiento con radioterapia en estudios comparados con cirugía.

En el primero de ellos, Brenner y cols. realizaron un estudio en pacientes tratados de cáncer de próstata, en el que demostraron que en los pacientes que recibían tratamiento con radioterapia aumentaba el riesgo de segundos tumores sólidos en un 6%, frente a los pacientes tratados únicamente con cirugía, con un incremento del riesgo relativo (RR) en aumento, en función del tiempo transcurrido, siendo del 34% a los 10 años. Los mayores incrementos se vieron en cáncer de vejiga y recto. Los sarcomas aparecieron en áreas que recibieron dosis altas de tratamiento con un RR del 145% a partir de los 5 años (15).

En el otro gran estudio Boice y cols. valoraron el riesgo de segundas neoplasias en órganos y tejidos irradiados de mujeres tratadas con radioterapia vs cirugía por carcinoma de cérvix. En este estudio se observó un aumento del riesgo de varios tumores de histología diferente al carcinoma escamoso cervical, y localizados fuera del área de radiación (Tabla I) (16-18).

TABLA I

RIESGO DE SEGUNDOS TUMORES EN PACIENTES TRATADOS CON RADIOTERAPIA PARA CÁNCER DE CÉRVIZ

Tejidos que reciben varios cientos de Gy

Cáncer de vejiga	RR 4,5
Cáncer de recto	RR 1,8
Cáncer de vagina	RR 2,7
Linfoma no Hodgkin	RR 2,5

Tejidos que reciben varios Gy

Cáncer gástrico	RR 2,1
Leucemia	RR 2,0

Modificada de Boice et al.

Otro ejemplo de estudios de menos tamaño son los sarcomas de mama que aparecen tras tratamiento con radioterapia adyuvante a cirugía en pacientes con carcinoma in situ (19). Este tipo de sarcomas inducidos tras radiación se estima que aparecen entre 1/200 y 1/1.000 pacientes tratadas con radioterapia (19,20).

El riesgo de desarrollar leucemia asociado a las radiaciones depende de diversos parámetros: la dosis dirigida a la médula ósea activa, el ritmo de administración y el porcentaje de médula ósea expuesta. Existen evidencias sólidas de que el riesgo de desarrollar leucemia por unidad de dosis de radiación es mucho mayor

con dosis reducidas que con las altas dosis. La edad a la que el paciente recibió la radiación no parece ser un factor de riesgo para el desarrollo de leucemias tras radioterapia, a diferencia de algunos tumores sólidos. La mayoría de los casos de leucemia se han descrito tras varios años de haber recibido el tratamiento con radioterapia, presentado su pico máximo a los 5-9 años postratamiento, reduciéndose el riesgo posteriormente (21,22).

A diferencia de las leucemias, se necesita un mayor tiempo de latencia para desarrollar un tumor sólido tras un tratamiento con radioterapia, que puede aparecer entre los 5-10 años, pero que tiene su pico máximo de aparición de alrededor de 10 años tras tratamiento. Otros factores que influyen a la hora de desarrollar un tumor sólido tras radioterapia son: la dosis de radiación recibida, el área tratada y la edad del paciente cuando recibió el tratamiento.

—Con respecto a la dosis recibida, no hemos de olvidar que algunos tumores requieren de dosis más elevadas para su desarrollo, aunque en general podemos decir que el riesgo de desarrollar tumores sólidos aumenta a medida que lo hace la dosis administrada. Otro punto que no hemos de olvidar es que la técnica de radioterapia utilizada también va a variar el riesgo de desarrollar una segunda neoplasia, de manera que con la radiación de intensidad modulada (IMRT) utilizada para proteger los tejidos cercanos, más cantidad de tejido recibe dosis bajas de radiación considerándose en general más carcinogénica (23).

—El área tratada es importante porque los tumores sólidos inducidos por radiación aparecen en el área tratada o en tejidos periféricos. Además no hemos de olvidar que algunos órganos como mama o tiroides tienen más riesgo de desarrollar este tipo de tumores.

—Finalmente destacar la importancia de la edad a la que el paciente recibe el tratamiento con radioterapia, demostrándose en distintos estudios que el riesgo de desarrollar cáncer de mama en pacientes tratados de enfermedad de Hodgkin es superior en aquellos que tenían menos de 20 años cuando recibieron el tratamiento frente a adultos jóvenes y los mismos resultados se han observado posteriormente en el desarrollo de tumores de pulmón, tiroides, sarcomas o tumores gástricos (24,25). Destacando además que el riesgo de desarrollo de segundos tumores en niños que recibieron tratamiento antes de los 5 años fue 5 veces superior que aquellos que lo recibieron entre los 10-14 años.

Se ha documentado un aumento del riesgo de neoplasias radioinducidas en algunos tipos de tumores en los que la radioterapia forma parte esencial de su tratamiento que son la enfermedad de Hodgkin, tumores testiculares, cáncer de cérvix, cáncer de próstata y cáncer de mama así como en distintos tipos de tumores pediátricos.

ENFERMEDAD DE HODGKIN

Realizando una revisión sistemática de la literatura se objetivó una incidencia excesiva de leucemia linfáti-

ca aguda entre los pacientes tratados con quimioterapia y un aumento del riesgo de tumores sólidos tras el tratamiento con radioterapia (26).

En estos pacientes existe un riesgo relativo de 7-12 veces mayor para desarrollo de sarcomas, 4 veces mayor para el desarrollo de cáncer de pulmón y hasta 2 veces mayor para otros tumores sólidos como (estómago, mama, colon, tiroides o sarcoma) en comparación con la población general.

El riesgo de cáncer de pulmón parece aumentar a partir de los 5 años del tratamiento con radioterapia y en algunos tumores como mama o tiroides es mayor a los 10-15 años del mismo.

Existe un estudio casos-control llevado a cabo por "Netherlands Cancer Institute" donde se evaluó el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón en relación con la dosis administrada en área pulmonar afecta y los hábitos tabáquicos del paciente, observándose que el riesgo de padecer cáncer de pulmón aumentaba a medida que lo hacía la dosis de radiación con un incremento de riesgo para los pacientes que recibían 40 Gy o más del 7,2, en comparación con aquellos que no recibían radioterapia. La asociación entre aumento de riesgo y dosis de radiación era mayor en pacientes que continuaron fumando tras el tratamiento (27,28).

Existe un elevado riesgo de desarrollar cáncer de mama tras el tratamiento con radioterapia por enfermedad de Hodgkin. Dos estudios caso-control investigaron el efecto de la radiación junto a otros factores en estas pacientes, en ambos estudios el riesgo se incrementaba de forma significativa con mayores dosis de radiación, con un riesgo de hasta 8 veces para dosis de 42 Gy comparado con un riesgo inferior a 1 en pacientes que recibían dosis menores de 4 Gy. En ambos estudios el riesgo fue menor para las pacientes que realizaban terapia combinada de quimioterapia y radioterapia frente a las que recibían radioterapia como tratamiento único.

Múltiples estudios han demostrado que el riesgo se aumenta cuanto menor edad tenga el paciente cuando recibe el primer tratamiento y este efecto es muy notable en cáncer de mama. En un estudio danés, tras quince años de seguimiento, las pacientes que habían recibido el tratamiento antes de los 20 años presentaban un riesgo 18 veces superior de presentar cáncer de mama frente a 6 veces superior en pacientes entre 20-30 años y a un aumento insignificante en aquellas que recibían el tratamiento a partir de los 30 años (29,30).

CÁNCER DE PRÓSTATA

Neugut y cols. fueron los primeros en reportar un aumento del riesgo de segundos tumores en pacientes tratados con radioterapia radical para el cáncer de próstata. El periodo de latencia entre exposición a la radiación y aparición de segundos tumores está entre 5-15 años (31).

En una revisión de datos del "Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Medicare Program" en 269.069 pacientes, un 9,9% presentaron segundos tumores en área de radiación, con una mediana de

seguimiento de 7 años. En este estudio se demostró que aquellos pacientes que recibían EBRT presentaban mayor riesgo de tumores de recto o vejiga que aquellos que recibían otra modalidad de tratamiento (32).

En una revisión reciente se estima un riesgo de segundas neoplasias de 1/70 pacientes tras un seguimiento superior a 10 años. Los tumores más comunes fueron vejiga y recto (33).

El riesgo de desarrollar un cáncer de recto tras tratamiento con radioterapia radical para el cáncer de próstata es similar al de tener un familiar de primer grado con cáncer colorrectal. Existen varios estudios que han demostrado un aumento del riesgo de cáncer de recto en estos pacientes, en el estudio de Baxter y cols. se estima un RR 1,7 veces, en los resultados del SEER database se estima un RR 1,26 para ERBT, 1,08 para braquiterapia y 1,21 para el tratamiento combinado frente a los pacientes únicamente operados. No obstante, existe un análisis de 33.831 pacientes tratados con radioterapia donde no se objetiva aumento de riesgo de cáncer de próstata. Por tanto podemos decir que sí parece existir un aumento de riesgo de cáncer de próstata en estos pacientes, pero que se desconoce cuál es el riesgo relativo atribuido únicamente a la radioterapia (34,35).

En cuanto al cáncer de vejiga, existen estudios epidemiológicos que demuestran una alta tasa de estos tumores (5-6% vs 3,7%) para pacientes con cáncer de próstata tratados con radioterapia vs cirugía. En la mayoría de los casos se trata de tumores de alto grado y que invaden la muscular al diagnóstico. En estudios in vitro se ha visto que la radioterapia se asocia con una progresión de tumores de bajo grado a alto grado por aumento del número de mutaciones de p53. En estos estudios se objetiva una peor supervivencia para los pacientes que desarrollan tumores de vejiga tras tratamiento con radioterapia, frente a pacientes con tumores de vejiga que nunca han recibido radioterapia (32,36).

Existen estudios que han sugerido un incremento del riesgo de cáncer de vejiga tras radioterapia de 1,5.

En el año 2006 se publican los datos de Sandhu y cols., que incluyen 100 pacientes diagnosticados de cáncer de vejiga tras tratamiento para cáncer de próstata, el 58% había recibido tratamiento con radioterapia, con un mediana de tiempo entre tratamiento y segundo tumor de 62 meses. En el momento del diagnóstico un 97% de los pacientes que habían recibido radioterapia presentaban un tumor de alto grado frente al 64% de los pacientes no irradiados. El 52% de los pacientes irradiados vs 40% de los no irradiados tenían tumores invasivos y la supervivencia global fue significativamente peor para aquellos tumores desarrollados tras radioterapia (37).

CÁNCER DE TESTÍCULO

Los segundos tumores son una importante causa de muerte en supervivientes a cáncer testicular.

El riesgo relativo (RR) de desarrollar segundos tumores se incrementa inversamente proporcional a la edad de los pacientes, teniendo RR 2, 1,8 y 1,7 respecti-

vamente en pacientes 20-29 años, 30-35 años y mayores de 35. Este riesgo además es superior en pacientes que reciben tratamiento con radioterapia o tratamiento combinado de quicio-radioterapia (RR 2,0 y 2,9) frente a los pacientes en tratamiento con quimioterapia solo (RR 1,8) (38).

Tras la radioterapia infradiafragmática utilizada en el tratamiento de algunos tumores testiculares se objetiva un aumento del riesgo de desarrollar segundos tumores, siendo los más frecuentes vejiga, pelvis renal, colon, páncreas y estómago. No obstante y dependiendo del volumen irradiado también se ha visto un aumento del riesgo de desarrollar cáncer de pulmón, mesotelioma, mama o tiroides (sobre todo en pacientes tras radioterapia del mediastino).

El riesgo para el desarrollo de segundos tumores en pacientes tratados de tumores testiculares comienza a aumentar a partir de los 5 años de tratamiento, habiéndose duplicado tras 10 años del mismo. Además, como en el resto de tumores, el riesgo de desarrollo de segundas neoplasias también depende de la dosis de tratamiento recibida y de la edad del paciente cuando recibió el tratamiento (39).

Durante un periodo de seguimiento de 7,7 años, se observó el desarrollo de segundas neoplasias en 78 pacientes de 1.909 con cáncer de testículo, con un riesgo relativo de 1,6. En comparación con la población general, se documentó un riesgo excesivo de tumores gastrointestinales, fundamentalmente estómago (RR 3,7) y urogenitales. Una actualización más reciente del estudio demostró que los pacientes que vivían más de 10 años presentaban además un riesgo aumentado de cáncer páncreas (RR 6); riñón (RR 5,2) y vejiga (RR 4,4).

El riesgo excesivo de desarrollar cáncer gastrointestinal, sobre todo estómago y páncreas, se atribuye a la radioterapia, demostrándose que los pacientes irradiados que sobreviven más de 7 años presentan un riesgo 6,9 veces mayor de desarrollarlos que la población general, lo que corresponde a un riesgo acumulativo del 3%. Este riesgo es mayor cuanto mayor es la dosis de radiación, con diferencias estadísticamente significativas para los pacientes con seminoma que recibían dosis de 30 Gy (riesgo 3,2 veces de cáncer gástrico) frente a los no seminomas que recibían 40-50 Gy con riesgo 26 veces mayor (39).

En la actualidad el tratamiento con radioterapia para los tumores testiculares ha cambiado, utilizándose dosis más bajas y en pacientes más seleccionados, pero todavía son necesarios estudios de seguimiento prolongado para valorar si esto se correlaciona con la disminución del riesgo de desarrollo de segundos tumores.

CÁNCER DE MAMA

Las pacientes con cáncer de mama presentan un riesgo 3-4 veces superior de desarrollar cáncer de mama contralateral. Además estas pacientes también presentan un aumento del riesgo de desarrollar otros tipos de tumores como: ovario, útero, pulmón, colon, esófago,

recto, sarcomas, melanomas o leucemias. Sin embargo, en la aparición de algunos de estos tumores, como el cáncer de mama contralateral y los tumores ginecológicos, la genética o las hormonas suponen factores de riesgo fundamentales.

El efecto del tratamiento con radioterapia sobre el cáncer de mama fue evaluado en dos grandes estudios caso-control de 655 y 529 mujeres respectivamente, que presentaron cáncer de mama contralateral, estimándose un riesgo de este tumor para dosis de 2,5-2,8 Gy. Ambos estudios concluyeron que el tratamiento con radioterapia no es un factor de riesgo para cáncer de mama contralateral en pacientes tratadas a partir de los 45 años y se estimó un riesgo del 11% de segundas neoplasias mamarias para pacientes radiadas antes de los 45 años (40,41). El estudio SEER y el estudio del EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) han reportado datos de un riesgo del 25 y el 18% para mama contralateral para mujeres irradiadas frente las no irradiadas. No obstante, con las técnicas actualmente utilizadas la dosis recibida por la mama contralateral es menor y por tanto se estima que también lo es el riesgo.

Múltiples estudios han demostrado un riesgo aumentado de leucemias para las pacientes tratadas con radioterapia (RR 2,4), que aumenta de forma considerable en pacientes tratadas con terapia combinada con agentes alquilantes (RR 17,4).

El aumento del riesgo de cáncer de pulmón ha sido ampliamente atribuido a la radioterapia, reportándose un riesgo 2-3 veces superior tras 10 años de seguimiento.

La radioterapia administrada tras cirugía conservadora expone el parénquima pulmonar a menor dosis de radioterapia que aquella administrada postmastectomía.

De dos grandes estudios se obtienen los datos de que no existe un aumento de riesgo de cáncer de pulmón en pacientes que reciben radioterapia tras cirugía conservadora, pero este riesgo es más del doble en aquellas que reciben el tratamiento tras mastectomía a los 10-20 años. El riesgo estimado es bajo, de 5 casos por cada 10.000 mujeres tratadas por año tras 10 años del tratamiento (42,43).

Finalmente destacar que el tratamiento con radioterapia mamaria está asociado con un incremento de los sarcomas de tejidos blandos, fundamentalmente de angiosarcomas. Basándonos en los datos de los 135 casos de sarcomas identificados de las 194.798 mujeres de la base de datos SEER, Huang y cols. reportaron los datos de un aumento de riesgo 16 veces superior de padecer angiosarcoma y 2 veces superior de cualquier otro sarcoma para las pacientes que recibieron tratamiento con radioterapia frente a las que no. Estos tumores aparecen en el área torácica, a partir de los 2-5 años de haber recibido el tratamiento, con un pico a los 10-15 años (44).

Los sarcomas inducidos por radioterapia, en la región mamaria o en cualquier otra región del cuerpo, suponen el 3% del total de los sarcomas, con una incidencia que va en aumento por una mayor supervivencia de las pacientes irradiadas. Los factores de riesgo conocidos son la edad temprana al tratamiento, las altas dosis y la asociación con agentes alquilantes.

Los sarcomas radioinducidos nunca han sido definidos de forma bien establecida, pero los criterios aceptados para el diagnóstico de estos tumores son los propuestos por Cahan y modificados por Arlen y cols. (45) (Tabla II).

Se trata de tumores agresivos y con peor pronóstico que los sarcomas de partes blandas convencionales, tratándose fundamentalmente de tumores grandes, de localización profunda y de alto grado.

TABLA II
CRITERIOS PARA CONSIDERAR UN SARCOMA
RADIOINDUCIDO

Debe originarse dentro del campo de radioterapia
Debe existir periodo de latencia entre la radiación y aparición del tumor (al menos 3 años antes)
El tejido sobre el que asienta el tumor debe ser normal (genética y metabólicamente) antes de la exposición
Se requiere confirmación mediante biopsia de tumor irradiado y nuevo tumor
Ambos tumores deben ser histológicamente distintos

TUMORES PEDIÁTRICOS

Con un seguimiento de 15 años, se estima que el riesgo de desarrollar segundas neoplasias en supervivientes a tumores pediátricos es 6,4 veces sobre la población general, con un riesgo acumulado del 3,4% a los 20 años (46).

De todos los estudios obtenemos que son múltiples los tipos de neoplasias que aparecen asociadas al tratamiento, siendo los principales tumores asociados al tratamiento con radioterapia:

1. Sarcomas de partes blandas con un RR de 12 para tejidos que han recibido dosis superiores a 60 Gy.
2. Tumores cerebrales, fundamentalmente gliomas de alto grado y meningiomas, con un RR de 19 frente a población general tras dosis de radioterapia de 12-30 Gy o superiores, siendo más frecuente en niños que recibieron tratamiento antes de los 5 años.
3. Osteosarcomas en pacientes que combinan tratamiento con radioterapia con RR 93 a dosis de 30-50 Gy y aumenta en combinación con agentes alquilantes.
4. Cáncer de tiroides con RR de 6,9 y 9,8 (dosis 10-20 y 20-30 Gy) comparado con pacientes que no recibieron radioterapia, siendo el riesgo superior en pacientes menores de 10 años al diagnóstico
5. Otros como cáncer de mama o tumores epiteliales no melanoma.

CANCER INDUCIDO POR INHIBIDORES DE TIROSINA QUINASA

Los inhibidores de tirosina quinasa constituyen un reciente avance en el tratamiento del cáncer, por ello

aun carecemos de seguimientos a tan largo plazo como con la quimioterapia o la radioterapia para conocer los efectos secundarios tardíos de estos fármacos. Sin embargo, al menos un grupo de estos fármacos, los inhibidores de b-RAF han demostrado potencial carcinogénico, con desarrollo de neoplasias cutáneas.

El primer fármaco de esta categoría en asociarse al desarrollo de carcinomas epidermoides fue el sorafenib (47). Este fármaco es un inhibidor multiquinasa menos específico de las proteínas RAF que los nuevos fármacos, por ello la aparición de neoplasias es menos frecuente y con mayor latencia que con los nuevos fármacos (48-50).

Los inhibidores selectivos de b-RAF se han asociado al desarrollo de queratoacantomas y carcinomas epidermoides en un 15 a 30% de los pacientes tratados (51,52). Diferentes estudios preclínicos han demostrado que estos fármacos pueden activar la vía de las MAP quininas cuando existe una activación de RAS (53). En estos casos la señalización es preferentemente a través de c-RAF, molécula a la que se piensa que los inhibidores de b-RAF pueden producir un cambio conformacional en sus heterodímeros, o a través de homodímeros de b-RAF (54-56). La activación de RAS es el resultado de lesiones premalignas, generalmente daño solar crónico, que sugieren que la luz ultravioleta puede inducir las mutaciones en los queratinocitos, si bien esto no basta para desarrollar la neoplasia. Sin embargo, al exponerse a la inhibición de b-RAF se altera el equilibrio en la activación de la vía resultando en el crecimiento tumoral. Este modelo se ajusta además perfectamente a la observación clínica de que estas neoplasias se desarrollan en las primeras 8 a 12 semanas tras la exposición al fármaco y al hecho de que sean más frecuentes en pacientes con intensa exposición solar (57). Una preocupación derivada de estas observaciones es la posibilidad de desarrollo de neoplasias distintas a las de la piel en pacientes que reciben estos fármacos ya que se estima que el 30% de los cánceres humanos son resultado de mutaciones en RAS. El hecho de que no se hayan detectado puede ser debido a múltiples causas, como que sea precisa una exposición más prolongada que la que ocurre en los pacientes con melanoma metastásico, o que la aparición de estas neoplasias haya sido malinterpretada, como progresiones del melanoma, o bien que estas neoplasias no tengan porque ocurrir en otros órganos. En cualquier caso los pacientes que participen en ensayos de adyuvancia con estos fármacos precisarán ser intensamente vigilados.

Hay que destacar que aunque no se han reportado neoplasias con otros fármacos, la inducción de una señal mitogénica no es exclusiva de los inhibidores de bRAF y se ha observado con otros inhibidores de vías intracelulares. Por ejemplo se ha demostrado una inducción de la actividad AKT en los pacientes que reciben inhibidores de m-TOR (58), o un aumento de señalización de la quinasa de EGFR cuando se administran fármacos inhibidores de AKT (59).

CÁNCER ASOCIADO A TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA

El desarrollo de segundas neoplasias tras un trasplante de médula ósea es un fenómeno claramente establecido que se asocia a unas incidencias de un 3,5% a los 10 años, incrementándose hasta un 12,8% a 15 años. En estos pacientes se desarrollan tres grupos de neoplasias, en primer lugar síndromes mielodisplásicos y leucemias, en segundo linfomas y síndromes linfoproliferativos y en tercer lugar tumores sólidos (60).

La probabilidad de desarrollar un síndrome mielodisplásico o una leucemia aguda tras el trasplante va de un 1 a un 24% según estudios. En los pacientes que recibieron fármacos alquilantes esta suele aparecer entre 4 y 7 años tras la exposición. Se consideran factores de riesgo, la edad avanzada al trasplante, el tratamiento pre-trasplante, el uso de alquilantes o inhibidores de la topoisomerasa II, el uso de células hemopoéticas periféricas, el acondicionamiento con radiación corporal total, la dificultad en conseguir células stem periféricas y la historia de trasplantes múltiples (61). El desarrollo de este tipo de neoplasias otorga un especial mal pronóstico a los pacientes con supervivencias del 0 al 24% a los 3 años.

Los síndromes linfoproliferativos asociados al trasplante de médula ósea suelen producirse en el primer año y están asociados a la inmunodepresión por depleción de linfocitos T tras el trasplante alogénico y al virus de Epstein-Barr (62). El riesgo de desarrollar un síndrome linfoproliferativo va de un 1,1 a un 8,1% y generalmente se desarrollan neoplasias de estirpe B. Hay un segundo tipo de linfoma asociado al trasplante de aparición más tardía y que se asocia a una extensa enfermedad de injerto contra huésped.

Los tumores sólidos pueden ocurrir tras el trasplante singénico, alogénico y autólogo. La incidencia va desde un 1,2 a 1,6% a 5 años, 2,2 a 6,1% a 10 años, hasta 3,8 a 14,9% a 15 años sin que se haya observado un plateau en la incidencia. La mayoría de neoplasias que ocurren en esta situación parecen relacionadas con la radioterapia recibida, sin embargo una parte de las neoplasias pueden ocurrir en relación con la inmunosupresión, como los cánceres de cabeza y cuello o cutáneos relacionados con la infección por virus del papiloma, especialmente cuando además se asocia una enfermedad de injerto contra huésped (63). Otros tumores sólidos descritos en los pacientes con trasplante de médula ósea incluyen melanoma, cerebrales, hepáticos, cervix uterino, mama y sarcomas óseos y de partes blandas. Estas segundas neoplasias son una causa no despreciable de mortalidad post-trasplante representando el 5 a 10% de las muertes tardías.

CORRESPONDENCIA:

Alfonso Berrocal
Servicio de Oncología Médica
Consorcio Hospital General Universitario de Valencia
Avda. Tres Cruces, s/n
46014 Valencia

BIBLIOGRAFÍA

1. Cancer survivors: living longer, and now, better. *Lancet* 2004;364(9452):2153-4.
2. Travis LB, Rabkin CS, Brown LM, Allan JM, Alter BP, Ambrosone CB, et al. Cancer survivorship--genetic susceptibility and second primary cancers: research strategies and recommendations. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(1):15-25.
3. Hoppe RT. Hodgkin's disease: complications of therapy and excess mortality. *Ann Oncol* 1997;8 Suppl 1:115-8.
4. Travis LB. The epidemiology of second primary cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(11):2020-6.
5. Michels SD, McKenna RW, Arthur DC, Brunning RD. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: a clinical and morphologic study of 65 cases. *Blood* 1985;65(6):1364-72.
6. Ng AK, Bernardo MV, Weller E, Backstrand K, Silver B, Marcus KC, et al. Second malignancy after Hodgkin disease treated with radiation therapy with or without chemotherapy: long-term risks and risk factors. *Blood* 2002;100(6):1989-96.
7. Travis LB, Holowaty EJ, Bergfeldt K, Lynch CF, Kohler BA, Wiklund T, et al. Risk of leukemia after platinum-based chemotherapy for ovarian cancer. *N Engl J Med* 1999;340(5):351-7.
8. Pui CH, Relling MV, Rivera GK, Hancock ML, Raimondi SC, Heslop HE, et al. Etoposide-related acute myeloid leukemia: a study of 35 cases. *Leukemia* 1995;9(12):1990-6.
9. Monach PA, Arnold LM, Merkel PA. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: a data-driven review. *Arthritis Rheum* 2010;62(1):9-21.
10. Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM, Linehan WM, Hallahan CW, Lubensky I, et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1996;124(5):477-84.
11. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357(22):2277-84.
12. Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, Suyama A, Mabuchi K. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. *Radiat Res* 2003;160(4):381-407.
13. Suit H, Goldberg S, Niemierko A, Ancukiewicz M, Hall E, Goitein M, et al. Secondary carcinogenesis in patients treated with radiation: a review of data on radiation-induced cancers in human, non-human primate, canine and rodent subjects. *Radiat Res* 2007;167(1):12-42.
14. Curtis RE, Boice JD, Stovall Jr M, Bernstein L, Holowaty E, Karjalainen S, et al. Relationship of leukemia risk to radiation dose following cancer of the uterine corpus. *J Natl Cancer Inst* 1994;86(17):1315-24.
15. Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ, Ron E. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer* 2000;88(2):398-406.
16. Boice JD Jr, Day NE, Andersen A, Brinton LA, Brown R, Choi NW, et al. Second cancers following radiation treatment for cervical cancer. An international collaboration among cancer registries. *J Natl Cancer Inst* 1985;74(5):955-75.
17. Kleinerman RA, Boice JD Jr, Storm HH, Sparen P, Andersen A, Pukkala E, et al. Second primary cancer after treatment for cervical cancer. An international cancer registries study. *Cancer* 1995;76(3):442-52.
18. Chaturvedi AK, Engels EA, Gilbert ES, Chen BE, Storm H, Lynch CF, et al. Second cancers among 104,760 survivors of cervical cancer: evaluation of long-term risk. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(21):634-43.
19. Choy A, Barr LC, Serpell JW, Baum M. Radiation-induced sarcoma of the retained breast after conservative surgery and radiotherapy for early breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1993;19(4):376-7.
20. Mills TD, Vinnicombe SJ, Wells CA, Carpenter R. Angiosarcoma of the breast after wide local excision and radiotherapy for breast carcinoma. *Clin Radiol* 2002;57(1):63-6.
21. Roychoudhuri R, Evans H, Robinson D, Moller H. Radiation-induced malignancies following radiotherapy for breast cancer. *Br J Cancer* 2004;91(5):868-72.
22. De Roos AJ, Deeg HJ, Davis S. A population-based study of survival in patients with secondary myelodysplastic syndromes (MDS): impact of type and treatment of primary cancers. *Cancer Causes Control* 2007;18(10):1199-208.
23. Ruben JD, Davis S, Evans C, Jones P, Gagliardi F, Haynes M, et al. The effect of intensity-modulated radiotherapy on radiation-induced second malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(5):1530-6.
24. Bertelsen L, Mellenkjaer L, Christensen J, Rawal R, Olsen JH. Age-specific incidence of breast cancer in breast cancer survivors and their first-degree relatives. *Epidemiology* 2009;20(2):175-80.
25. Hemminki K, Lenner P, Sundquist J, Bermejo JL. Risk of subsequent solid tumors after non-Hodgkin's lymphoma: effect of diagnostic age and time since diagnosis. *J Clin Oncol* 2008;26(11):1850-7.
26. van Leeuwen FE, Klokman WJ, Hagenbeek A, Noyon R, van den Belt-Dusebout AW, van Kerkhoff EH, et al. Second cancer risk following Hodgkin's disease: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol* 1994;12(2):312-25.
27. Gilbert ES, Stovall M, Gospodarowicz M, Van Leeuwen FE, Andersson M, Glimelius B, et al. Lung cancer after treatment for Hodgkin's disease: focus on radiation effects. *Radiat Res* 2003;159(2):161-73.
28. Travis LB, Gilbert E. Lung cancer after Hodgkin lymphoma: the roles of chemotherapy, radiotherapy and tobacco use. *Radiat Res* 2005;163(6): 695-6.
29. Dores GM, Metayer C, Curtis RE, Lynch CF, Clarke EA, Glimelius B, et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years. *J Clin Oncol* 2002;20(16): 3484-94.
30. van Leeuwen FE, Klokman WJ, Veer MB, Hagenbeek A, Krol AD, Vetter UA, et al. Long-term risk of second malignancy in survivors of Hodgkin's disease treated during adolescence or young adulthood. *J Clin Oncol* 2000;18(3):487-97.
31. Neugut AI, Ahsan H, Robinson E, Ennis RD. Bladder carcinoma and other second malignancies after radiotherapy for prostate carcinoma. *Cancer* 1997;79(8):1600-4.
32. Moon K, Stukenborg GJ, Keim J, Theodorescu D. Cancer incidence after localized therapy for prostate cancer. *Cancer* 2006;107(5):991-8.
33. Sountoulides P, Koletsas N, Kikidakis D, Paschalidis K, Sofikitis N. Secondary malignancies following radiotherapy for prostate cancer. *Ther Adv Urol* 2010;2(3):119-25.
34. Nieder AM, Porter MP, Soloway MS. Radiation therapy for prostate cancer increases subsequent risk of bladder and rectal cancer: a population based cohort study. *J Urol* 2008;180(5):2005-9;discussion 2009-10.
35. Baxter NN, Tepper JE, Durham SB, Rothenberger DA, Virnig BA. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. *Gastroenterology* 2005;128(4):819-24.
36. Kendal W, Eapen L, Nicholas G. Second primary cancers after prostatic irradiation: ensuring an appropriate analysis. *Cancer* 2007;109(1):164; author reply 165.
37. Sandhu JS, Vickers AJ, Bochner B, Donat SM, Herr HW, Dalbagni G. Clinical characteristics of bladder cancer in patients previously treated with radiation for prostate cancer. *BJU Int* 2006;98(1):59-62.
38. Fossa SD, Aass N, Harvei S, Tretli S. Increased mortality rates in young and middle-aged patients with malignant germ cell tumours. *Br J Cancer* 2004;90(3):607-12.
39. Travis LB, Fossa SD, Schonfeld SJ, McMaster ML, Lynch CF, Storm H, et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(18):1354-65.
40. Boice JD Jr, Harvey EB, Blettner M, Stovall M, Flannery JT. Cancer in the contralateral breast after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 1992;326(12):781-5.
41. Storm HH, Andersson M, Boice JD Jr, Blettner M, Stovall M, Mouridsen HT, et al. Adjuvant radiotherapy and risk of contralateral breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992;84(16):1245-50.
42. Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R. Long-term mortality

- from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 2005;6(8):557-65.
43. Zablotska LB, Neugut AI. Lung carcinoma after radiation therapy in women treated with lumpectomy or mastectomy for primary breast carcinoma. *Cancer* 2003;97(6):1404-11.
 44. Huang J, Mackillop WJ. Increased risk of soft tissue sarcoma after radiotherapy in women with breast carcinoma. *Cancer* 2001;92(1):172-80.
 45. Arlen M, Higinbotham NL, Huvos AG, Marcove RC, Miller T, Shah IC. Radiation-induced sarcoma of bone. *Cancer* 1971;28(5):1087-99.
 46. Meadows AT, Friedman DL, Neglia JP, Mertens AC, Donaldson SS, Stovall M, et al. Second neoplasms in survivors of childhood cancer: findings from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *J Clin Oncol* 2009;27(14):2356-62.
 47. Lacouture ME, Desai A, Soltani K, Petronic-Rosic V, Laumann AE, Ratain MJ, et al. Inflammation of actinic keratoses subsequent to therapy with sorafenib, a multitargeted tyrosine-kinase inhibitor. *Clin Exp Dermatol* 2006;31(6):783-5.
 48. Arnault JP, Wechsler J, Escudier B, Spatz A, Tomasic G, Sibaud V, et al. Keratoacanthomas and squamous cell carcinomas in patients receiving sorafenib. *J Clin Oncol* 2009;27(23):e59-61.
 49. Dubauskas Z, Kunishige J, Prieto VG, Jonasch E, Hwu P, Tannir NM. Cutaneous squamous cell carcinoma and inflammation of actinic keratoses associated with sorafenib. *Clin Genitourin Cancer* 2009;7(1):20-3.
 50. Williams VL, Cohen PR, Stewart DJ. Sorafenib-induced premalignant and malignant skin lesions. *Int J Dermatol* 2011;50(4):396-402.
 51. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012. Epub ahead of print 2012/06/28.
 52. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, Ribas A, McArthur GA, Sosman JA, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363(9):809-19.
 53. Su F, Viros A, Milagre C, Trunzer K, Bollag G, Spleiss O, et al. RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N Engl J Med* 2012;366(3):207-15.
 54. Poulikakos PI, Zhang C, Bollag G, Shokat KM, Rosen N. RAF inhibitors transactivate RAF dimers and ERK signalling in cells with wild-type BRAF. *Nature* 2010;464(7287):427-30.
 55. Heidorn SJ, Milagre C, Whittaker S, Nourry A, Niculescu-Duvas I, Dhomen N, et al. Kinase-dead BRAF and oncogenic RAS cooperate to drive tumor progression through CRAF. *Cell* 2010;140(2):209-21.
 56. Hatzivassiliou G, Song K, Yen I, Brandhuber BJ, Anderson DJ, Alvarado R, et al. RAF inhibitors prime wild-type RAF to activate the MAPK pathway and enhance growth. *Nature* 2010;464(7287):431-5.
 57. Oberholzer PA, Kee D, Dziunycz P, Sucker A, Kamsukom N, Jones R, et al. RAS mutations are associated with the development of cutaneous squamous cell tumors in patients treated with RAF inhibitors. *J Clin Oncol* 2012;30(3):316-21.
 58. O'Reilly KE, Rojo F, She QB, Solit D, Mills GB, Smith D, et al. mTOR inhibition induces upstream receptor tyrosine kinase signaling and activates Akt. *Cancer Res* 2006;66(3):1500-8.
 59. Chandralapaty S, Sawai A, Scaltriti M, Rodrik-Outmezguine V, Grbovic-Huezo O, Serra V, et al. AKT inhibition relieves feedback suppression of receptor tyrosine kinase expression and activity. *Cancer Cell* 2011;19(1):58-71.
 60. Socie G, Baker KS, Bhatia S. Subsequent malignant neoplasms after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18(1 Suppl):S139-50.
 61. Bhatia S, Ramsay NK, Steinbuch M, Dusenbery KE, Shapiro RS, Weisdorf DJ, et al. Malignant neoplasms following bone marrow transplantation. *Blood* 1996;87(9):3633-9.
 62. Landgren O, Gilbert ES, Rizzo JD, Socie G, Banks PM, Sobocinski KA, et al. Risk factors for lymphoproliferative disorders after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2009;113(20):4992-5001.
 63. Leisenring W, Friedman DL, Flowers ME, Schwartz JL, Deeg HJ. Nonmelanoma skin and mucosal cancers after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2006;24(7):1119-26.