

6

PALIACIÓN DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS Y DE LA TOXICIDAD DEL TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO

Eduardo Álvarez Castañón

1. OBJETIVOS

- Conocer las bases fisiopatológicas de los efectos secundarios derivados del uso de tratamientos antineoplásicos.
- Aprender las recomendaciones terapéuticas para tratar las complicaciones derivadas de los diferentes tratamientos oncológicos.
- Conocer la toxicidad de las nuevas terapias dirigidas y de los nuevos inmunomoduladores.

2. INTRODUCCIÓN

A pesar de que el cáncer continúa constituyendo una enfermedad incurable en la mayor parte de los casos, la utilización de diversas aproximaciones terapéuticas que incluyen fármacos clásicos de quimioterapia, radioterapia, nuevas terapias dirigidas y fármacos inmunomoduladores han convertido a esta enfermedad en una patología que cada vez tiende a cronificarse más. Las nuevas combinaciones, así como la aparición de nuevos agentes, han hecho que la supervivencia de los pacientes oncológicos aumente; sin embargo, también ha hecho que nos encontremos con toxicidades, nuevas y conocidas, que suponen un reto en el tratamiento integral del paciente. Es necesario conocer el mecanismo de acción de los fármacos, así como la fisiopatología subyacente a la toxicidad que provocan para poder adoptar la mejor actitud terapéutica.

3. EXTRAVASACIÓN DE QUIMIOTERAPIA

Muchos de los fármacos quimioterápicos que se utilizan hoy en día poseen un poder vesicante y son realmente tóxicos cuando se extravasan de la vía por la que se administran. Fármacos clásicos como la adriamicina o la mitomicina, pero también fármacos relativamente novedosos, como la trabectedina, pueden provocar verdaderas úlceras y necrosis en el lugar de inyección. Aunque no existen pautas estandarizadas, existe consenso en la recomendación de concienciar a los pacientes a reconocer los síntomas de una posible extravasación. Signos precoces, como enrojecimiento, o síntomas como picor, dolor o hinchazón, deben poner en alerta de una posible extravasación.

En caso de producirse una extravasación, la aguja no debe retirarse y se debe comenzar con un tratamiento general y dirigido cuanto antes.

Respecto al cuidado general, se debe detener la administración del producto extravasado sin retirar la aguja. Se debe intentar retirar la mayor parte del producto extravasado posible haciendo vacío sobre la aguja insertada. Una vez hecho esto, se recomienda delimitar con un bolígrafo la zona donde se ha producido la extravasación para poder hacer una evolución de la misma.

En algunos casos, como las extravasaciones por adriamicina, se recomienda la aplicación de frío local para disminuir el riesgo de necrosis. Existen diferentes antídotos según el fármaco extravasado, aunque no existe suficiente evidencia científica como para recomendar en todos los casos su uso.

En caso de ulceración, aparición de tejido necrótico o de dolor continuado más de diez días, se recomienda un abordaje quirúrgico que permita extirpar el tejido necrótico subyacente.

4. TOXICIDAD GASTROINTESTINAL

Mucositis oral

Se entiende por mucositis la inflamación de la mucosa que recubre la superficie del tracto digestivo, aunque en términos de prevalencia, la mucositis oral es la más frecuente. En el paciente oncológico, esta afectación se produce en relación tanto a los tratamientos quimioterápicos sistémicos como al tratamiento de radioterapia que afecten directamente a la mucosa. Dentro de las numerosas fuentes potenciales de mucositis cabe destacar la administración de ciertos citostáticos, como el 5

fluorouracilo (sobre todo cuando se administra en bolus en vez de en perfusión continua), la doxorubicina, el metotrexate o el melfalán. Otros fármacos, como el etopósido, que se pueden excretar mediante la saliva, hace que el citotóxico entre directamente en contacto con la mucosa, aumentando el riesgo de mucositis. Dentro de los fármacos considerados como terapias dirigidas, fármacos multidiaria, como sorafenib, sunitinib o regorafenib, se asocian a un riesgo importante de incidencia de mucositis. Otro fármaco inhibidor de las quinasas independientes de ciclinas 4/6, como el palbociclib, se asocia también a un mayor riesgo de mucositis. Dentro de los fármacos que bloquean el receptor del factor de crecimiento epidérmico, encontramos drogas como cetuximab, erlotinib o afatinib, que también aumentan el riesgo de aparición de mucositis. Aunque la lista de fármacos que pueden causar mucositis es tremendamente larga, cabe mencionar finalmente a la familia de inhibidores de mTOR, tales como temsirolimus o everolimus, ya que son capaces de provocar mucositis en la mayoría de pacientes a los que se les administra, incluso provocando la hospitalización de los pacientes debido a la gravedad de los cuadros a los que se puede asociar. Finalmente, otra de las fuentes capaces de provocar mucositis es el tratamiento con radioterapia. El daño directo sobre la mucosa, como el provocado en pacientes diagnosticados de carcinomas de cabeza y cuello, en el que el tratamiento de radioterapia se aplica localmente, provoca que estos pacientes presenten mayor riesgo de desarrollar cuadros de mucositis. Además, de manera indirecta, se pueden alterar las glándulas salivares y la producción de secreciones salivares, que finalmente provoque una xerostomía, favoreciendo así la disrupción en la continuidad de la mucosa. Globalmente, debemos recordar que muchos de estos tratamientos son utilizados en combinaciones, por lo que el riesgo de presentar mucositis se multiplica al administrar dichas asociaciones.

Todas estas fuentes potenciales de mucositis pueden provocar alteraciones a nivel del ADN celular de manera directa e indirecta mediante la liberación de radicales libres. Este daño provoca un aumento de las citoquinas pro-inflamatorias, provocando una extensión del daño en el tejido circundante, que, a su vez, activa sus propias vías pro-inflamatorias, agravando el cuadro. Secundariamente a este daño, se provoca una alteración en la continuidad de la mucosa, formándose heridas abiertas dolorosas, con el consecuente riesgo de sobreinfección bacteriana, fúngica o vírica. Teóricamente, una vez que el tejido deja de estar expuesto a la fuente de daño celular, la recuperación de la integridad de la mucosa, aunque tardía, aparece espontáneamente.

Los síntomas que acompañan a la mucositis oral varían desde una leve sensación de dificultar al ingerir sólidos o líquidos hasta la aparición de heridas tan dolorosas que impiden al paciente mantener una hidratación apropiada o un nivel nutricional óptimo, aumentando el riesgo de deshidratación, malnutrición y, por ende, aumentando las posibilidades de hospitalización. Cabe destacar que si la mucositis se produce en el período de neutropenia, puede ser la entrada de patógenos que provoque un cuadro severo de infección que concluya con la temible aparición de una sepsis grave.

Como tratamiento profiláctico, de acuerdo con las guías MASCC, se incluye una exploración exhaustiva llevada a cabo por profesionales odontólogos y estomatólogos. Se debe incluir dentro de estas consultas sesiones de higiene dental que incluyan lecciones de cepillado, así como técnicas de enjuague con bicarbonato o diferentes antisépticos. En caso de necesidad de extracción dentaria u otras técnicas odontológicas, se recomienda se hagan antes de comenzar el tratamiento oncológico.

Dentro de las guías MASCC se recomienda la administración de hielo oral antes del tratamiento con citostáticos, como el 5fluorouracilo (cuando se utiliza en bolus), así como a los pacientes a los que se les vaya a someter a trasplante hematopoyético que vayan a recibir altas dosis de melfalán. El uso de palifermin, un factor de crecimiento de queratinocitos recombinante, se recomienda según las guías MASCC en el contexto de la prevención de la mucositis en pacientes que vayan a recibir un trasplante hematopoyético autólogo. Debido a su alto costo (>1500 euros por vial), así como a falta de más estudios, su uso prácticamente se restringe a la prevención de la mucositis en pacientes que se vayan a someter a trasplante hematopoyético, si bien es cierto que no en todos los países es utilizado.

Finalmente, el uso de terapia láser de baja dosis parece mostrar eficacia en prevenir la aparición de mucositis en pacientes seleccionados. Actualmente, parece que el uso de esta terapia profiláctica queda restringido a pacientes que vayan a ser sometidos a tratamiento con quimioterapia a altas dosis en el contexto del trasplante hematopoyético. Además, el complejo sistema requerido para llevar a cabo esta terapia hace que sean muy pocos centros los que puedan realizarla.

Una vez el cuadro de mucositis aparece, el tratamiento es puramente sintomático. Por un lado, asegurar un buen cuidado de la mucosa oral evitando prótesis dentales, limpiezas agresivas o productos irritantes, como el alcohol. Existen diferentes tipos de enjuagues, pero se recomiendan aquellos que contengan una solución base como el bicarbonato para la limpieza ordinaria de la cavidad bucal

después de las comidas, y aquellos con anestésicos tópicos, como la lidocaína, para casos de mucositis severas, antes de cada comida. También existen enjuagues de morfina que pueden resultar beneficiosos en términos de mejoría del dolor. Sin embargo, mucho de los preparados de morfina oral contienen etanol, por lo que resultarían abrasivos para la mucosa y, por tanto, podrían empeorar el cuadro.

A veces, el dolor provocado por la mucositis es tan importante que es necesario el uso de opiáceos sistémicos. En este caso, se prefiere el uso de morfina por vía oral si el paciente puede tragar. En caso contrario, debe valorarse el uso parenteral o el uso de fentanilo transdérmico. En los casos en los que la odinofagia es tan incapacitante que el paciente no puede mantener una ingesta calórica adecuada, se recomienda la hospitalización del paciente con colocación de sonda nasogástrica y control antiálgico mediante opiáceos.

En caso de existir una sobre infección de la mucositis, se deberá instaurar tratamiento antibiótico, antifúngico o antivírico, según la sospecha.

Xerostomía

Se define xerostomía como la sensación de sequedad de boca por alteración en el funcionamiento de las glándulas salivares. La xerostomía puede aparecer en pacientes en tratamiento con radioterapia, en los que los campos de irradiación incluyan las glándulas salivares, así como en pacientes en tratamiento con quimioterápicos como la ciclofosfamida, el metotrexate, la doxorubicina o el 5-fluorouracilo. La sintomatología de la xerostomía es muy variable y se puede describir desde una leve sequedad bucal, hasta una sensación de espesor en la saliva que pueda impedir el habla o la deglución.

Es importante evitar que aparezca, porque toda sequedad en la mucosa oral, como se ha descrito previamente, puede aumentar el riesgo de aparición de mucositis. Se debe mantener una adecuada hidratación a nivel bucal mediante enjuagues de suero fisiológico o saliva artificial. A nivel labial, la sequedad puede provocar la aparición de pequeñas alteraciones dérmicas que puedan sobreinfectarse. Una buena lubricación mediante compuestos balsámicos labiales puede reducir este riesgo.

Náuseas y vómitos

Durante la historia de la oncología, las náuseas y los vómitos aparecen como los síntomas más frecuentes y, a la vez, más temidos por los pacientes. Si bien es cierto que el potencial emetógeno de los fármacos quimioterápicos es diferente, la mayor parte de los fármacos antineoplásicos utilizados hoy en día pueden provocar, en cierta medida, dichos síntomas. Según su potencial emetógeno, podemos clasificar los fármacos antineoplásicos como:

1. Alto riesgo: si producen náuseas/vómitos en >90% de los pacientes.
2. Moderado riesgo: si producen náuseas/vómitos en entre el 30% y el 90% de los pacientes.
3. Bajo riesgo: si producen náuseas/vómitos en entre el 10% y el 30% de los pacientes.
4. Riesgo mínimo: si producen náuseas/vómitos en < 10% de los pacientes.

No solo los fármacos más clásicos se asocian a esta sintomatología; fármacos “nuevos”, como los inhibidores de PARP, como olaparib o los inhibidores de ALK, crizotinib o ceritinib, están clasificados como moderadamente emetógenos.

Sin embargo, para un correcto manejo terapéutico de esta sintomatología es preciso también distinguir el momento en el que aparece, pues la fisiopatología y, por tanto, el tratamiento, será diferente. Así pues, tenemos casos de emesis precoz (aquella que aparece en las primeras horas de la infusión del tratamiento), emesis tardía (aquella que puede aparecer más de 24 horas después de la administración del tratamiento y emesis anticipatoria (definida como aquella sintomatología que desarrollan los pacientes que previamente han presentado náuseas/vómitos en ciclos anteriores).

Siguiendo las recomendaciones de las guías MASCC, en los pacientes que vayan a recibir quimioterápicos con alto riesgo de emesis, se recomienda la asociación de un antagonista de los receptores de serotonina (5HT₃), corticosteroides (preferiblemente dexametasona), así como un antagonista del receptor de neurokinina1 (NK1) como aprepitant o fosaprepitant el día de la administración del tratamiento quimioterápico. Con esto se persigue disminuir la probabilidad de presentar un cuadro de náuseas/vómitos agudos. Posteriormente, las mismas guías recomiendan mantener la dexametasona por al menos 3-4 días, así como mantener durante al menos 48 horas más la administración de aprepitant.

En caso de utilizar fármacos moderadamente emetógenos, se recomienda la utilización de un antagonista 5HT3 (en especial palonosetrón) con dexametasona el día de la administración del tratamiento. Posteriormente, se seguiría con una pauta de 48 horas de dexametasona.

En caso de utilizar fármacos con bajo riesgo de emesis, la utilización de un agente único como un antagonista 5HT3, dexametasona o metoclopramida, pueden ser suficientes para prevenir las náuseas/vómitos, siendo suficiente su administración el mismo día del tratamiento antineoplásico, sin necesidad de una continuación los días posteriores.

En el caso de la emesis anticipatoria, según las recomendaciones MASCC, el mejor tratamiento es evitar que aparezcan en algún momento del tratamiento episodios de náuseas/vómitos que puedan generar en el paciente tal nivel de preocupación que pueda llegar a desarrollar un cuadro de emesis anticipatorio. Desde el punto de vista farmacológico, las benzodiacepinas serían la primera opción para evitar la emesis anticipatoria. También se han sugerido terapias conductuales con el fin de reducir el riesgo de aparición de este tipo de emesis al mínimo.

En caso de presentar náuseas/vómitos a pesar de la profilaxis, antes de modificar la pauta antiemética hay que descartar otras causas que puedan provocar náuseas/vómitos, como son el uso de opiáceos, alteraciones hidroelectrolíticas, un síndrome de obstrucción intestinal o la presencia de enfermedad metastásica a nivel cerebral. Si no existe otra causa que lo explique, otros fármacos como el haloperidol, la olanzapina o la clorpromacina endovenosa, se han demostrado eficaces.

Diarrea

Podríamos definir la diarrea inducida por quimioterapia como la alteración en el patrón de defecación con aparición de heces líquidas, acompañada normalmente de una mayor frecuencia de deposiciones, que aparece en los pacientes expuestos a ciertos fármacos o a radioterapia. Existen numerosas fuentes que pueden producir potencialmente diarrea y su patogenia suele ser diferente, por lo que conviene conocer los diferentes mecanismos asociados a dichos fármacos para poder tratar de manera óptima estos síntomas.

Entre los quimioterápicos que producen mayor grado de diarrea destaca el 5-fluorouracilo y el irinotecan.

En el caso de irinotecan, es necesario conocer que, una vez en el organismo, irinotecan es metabolizado a nivel hepático y se convierte en su metabolito activo, el 7 etil 10 hidroxí camptotecina (SN 38). Posteriormente, este metabolito activo se glucoroniza mediante la enzima hepática uridina difosfato glucuronosiltransferasa 1 A 1(UDP-GT1A1), convirtiéndose en SN38G. Existen diferentes polimorfismos en el gen que codifica la proteína UDPGT1A1, que pueden disminuir la capacidad de glucoronizar SN38, y, por tanto, aumentar el riesgo de una mayor concentración de SN38 que, como veremos, se asocia a un mayor riesgo de aparición de diarrea. Ambos metabolitos, SN38 y SN38G, son excretados en la bilis y en la orina. Es interesante conocer que, en el intestino, a través de las bacterias intestinales endógenas, el metabolito SN38G puede volver a transformarse en el metabolito activo SN38, y es este metabolito activo el que puede provocar cuadros de diarrea al causar daño directo sobre la mucosa intestinal. Sin embargo, la acción directa de SN38 sobre la mucosa intestinal no es el único mecanismo por el cual irinotecan puede producir diarrea. Tras la administración inmediata de irinotecan, se produce una descarga colinérgica que puede provocar cuadros de sudoración, lagrimeo, dolor abdominal tipo cólico y diarrea. Es importante diferenciar estos dos mecanismos, ya que para el tratamiento y la prevención de la diarrea causada por irinotecan se utilizan diferentes aproximaciones terapéuticas, basadas en estos dos mecanismos patogénicos diferentes.

En el caso del 5-fluorouracilo, este se asocia a cuadros de diarrea, especialmente cuando se administra en bolus. Recordemos que la administración en bolus del 5-fluorouracilo aumenta el riesgo de mucositis oral frente a la administración prolongada del 5-fluorouracilo. Cuando se administra 5-fluorouracilo, rápidamente se metaboliza a su forma inactiva (dihidro 5-fluorouracilo) por la enzima hepática dihidropirimidina deshidrogenasa. Es el metabolito activo el que potencialmente provoca cuadros de diarrea, que puede llegar a ser severa y requerir hospitalización hasta en un 8% de los pacientes. Existen pacientes, en torno al 4% de la población, que presentan una deficiencia en la enzima DPD, por lo que la inactivación del 5-fluorouracilo no se produce, y el riesgo de la aparición de un cuadro de diarrea que ponga en riesgo la vida del paciente es alta. Existe un premetabolito del 5-fluorouracilo, la capecitabina, que actualmente se administra de manera oral en diferentes indicaciones. La capecitabina se convierte en 5-fluorouracilo y, por tanto, es una fuente potencial de diarrea. A dosis normales, la capecitabina se asocia en torno a un 35% de diarreas, siendo grave hasta en un 15% de los casos. Es por ello que, en los pacientes a los que se vaya administrar capecitabina, es importante también conocer

el estado de la enzima DPD, ya que en su ausencia el riesgo de producir un cuadro de diarrea severa es muy alto.

Existen otros citostáticos, como los taxanos, paclitaxel y docetaxel, que también se asocian a cuadros de diarrea, aunque tanto su prevalencia como su gravedad son menores que los cuadros asociados a los fármacos mencionados anteriormente.

Actualmente contamos con nuevas moléculas dirigidas a ciertas dianas oncogénicas que causan cuadros de diarrea que pueden llegar a ser tan graves como los causados por los quimioterápicos sistémicos. Dentro de estas moléculas, destacan los inhibidores de tirosin kinasa, especialmente aquellos que van dirigidos contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), como erlotinib, gefitinib o afatinib, los inhibidores contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2), como lapatinib, o los conocidos como inhibidores “pan quinasas” (por su capacidad de inhibir diferentes kinasas), como sorafenib, sunitinib, pazopanib, cabozantinib o regorafenib. También los anticuerpos contra EGFR, como cetuximab o panitumumab, o contra HER2, como trastuzumab o pertuzumab, se han asociado a cuadros moderados o severos de diarrea. Otras terapias dirigidas, como los inhibidores de mTOR, everolimus o temsirolimus, el inhibidor de la proteína de fusión EML4-ALK, conocido como crizotinib, o los inhibidores de BRAF y MEK, como vemurafenib o trametinib, respectivamente, se han asociado a cuadros de diarrea que, por lo general, son frecuentes pero menos severos.

Finalmente, y como veremos en un apartado aparte, los nuevos fármacos inmunomoduladores son capaces de producir cuadros de colitis severos al provocar una hiperactivación del sistema inmune. Sin embargo, al presentar una etiopatogenia inmune, su tratamiento y aproximación terapéutica son diferentes.

Para el tratamiento de la diarrea inducida por quimioterapia es necesario, primero, descartar que la diarrea sea un cuadro infeccioso, por lo que es preciso descartar que la presencia de patógenos como *Escherichia Coli*, *Campylobacter*, *Citomegalovirus*, *Salmonela* y, en especial, debido a la gravedad de los casos que pueden provocar, la presencia de *Clostridium difficile* o sus toxinas en las heces. También es necesario conocer el estado general con el que un paciente en tratamiento con quimioterapia, y que presenta diarrea, se presenta, ya que podemos encontrarnos ante cuadros francos de deshidratación con graves alteraciones hidroelectrolíticas (como una acidosis hipopotasémica), e incluso con alteración de la función renal de origen pre-renal.

Una vez descartado el posible origen infeccioso y corregidas las alteraciones metabólicas que puedan poner en riesgo la vida del paciente, para detener la diarrea existen diferentes alternativas terapéuticas. Es importante que el paciente evite alimentos que puedan irritar la mucosa intestinal (como los lácteos, fritos o el alcohol) y que se garantice una ingesta hídrica y electrolítica adecuada. Desde el punto de vista farmacológico, contamos con varias estrategias terapéuticas. Dentro de los fármacos más utilizados se encuentra la loperamida. La loperamida, derivado sintético de la piperidina, pertenece a la familia de los opioides. Si no existe contraindicación para su uso (sospecha de brote agudo de enfermedad inflamatoria intestinal, diarrea infecciosa, sospecha de diarrea por rebosamiento en cuadros de oclusión), la dosis recomendada de inicio es de 4 mg seguido de 2 mg cada 4 horas. No se recomienda sobrepasar el máximo de 16 mg diarios. El paciente debe saber que dentro de los efectos secundarios relacionados con la loperamida pueden aparecer dolor abdominal, náuseas y vómitos, o sensación de distensión abdominal, entre otros. En casos de diarrea más severa se puede recomendar una dosis de 2 mg cada dos horas, aunque si son necesarias estas dosis es conveniente que el paciente esté en pleno contacto con el centro hospitalario o, incluso, permanezca ingresado. Si a estas dosis la diarrea continúa, se recomienda detener la administración de loperamida y comenzar un tratamiento de segunda línea en régimen hospitalario. Otro de los fármacos de régimen ambulatorio es el racecadotril. Este fármaco pertenece a la familia de las encefalinasas, que son proteínas situadas en la membrana celular de diferentes tejidos, entre ellos el intestino delgado. Dichas encefalinasas provocan la hidrólisis de péptidos exógenos y endógenos (entre ellos las encefalinas), aumentando la secreción intestinal y, por ende, la diarrea. Al ser inhibidas por fármacos como el racecadotril, las encefalinas pueden permanecer intactas por más tiempo y, por tanto, reduciendo la secreción intestinal. La dosis recomendada es de 100 mg cada 8 horas hasta conseguir reducir las deposiciones a dos por día. No es recomendable continuar con este tratamiento por más de una semana. Dentro de los efectos secundarios relacionados con el racecadotril cabe destacar la aparición de cefaleas, náuseas o, en casos más raros, erupciones cutáneas. En caso de que las medidas ambulatorias no funcionen, o ante cuadros severos de diarrea en las que el riesgo de deshidratación es elevado, se recomienda hospitalizar al paciente. Si tras las medidas farmacológicas anteriormente expuestas, la diarrea continúa, se recomienda comenzar tratamiento con octreótido entre 100 y 150 microgramos cada 8 horas por vía subcutánea. En caso de diarreas severas se puede administrar el octreótido intravenoso, comenzando con 50 microgramos por hora hasta llegar a un máximo de

500 microgramos. El octreótido pertenece a la familia de los análogos de la somatostatina y actúa frenando la diarrea de diferentes maneras, como disminuyendo la secreción del péptido intestinal vasoactivo, aumentando el tiempo de tránsito intestinal, o aumentando la absorción de líquidos y electrolíticos a la vez que reduce la secreción líquida intestinal. Entre los efectos secundarios que pueden aparecer, destacan la sensación de hinchazón abdominal, el meteorismo y los cólicos intestinales. Si a pesar de todas estas medidas el cuadro de diarrea persiste, se recomienda la realización de técnicas de imagen más completas, como el escáner, o incluso medidas invasivas, como la colonoscopia, para poder eliminar alguna otra causa subyacente.

De manera profiláctica, en los pacientes que reciben irinotecan, se recomienda la administración previa de atropina endovenosa (0.25-1 mg) para evitar la aparición de la diarrea precoz en relación a la descarga colinérgica.

En el caso de los fármacos inmunomoduladores, los cuadros de colitis se producen por una hiperactivación del sistema inmune y, como veremos más adelante, su aproximación terapéutica es diferente, basándose en la administración de corticoides sistémicos.

5. TOXICIDAD CUTÁNEA

Alopecia

Se define la alopecia inducida por quimioterapia como la pérdida transitoria y, por lo general, reversible del cabello en pacientes expuestos a tratamiento oncológico. Es importante explicar al paciente oncológico que no todos los tratamientos oncológicos producen este efecto secundario tan temido. Muchos agentes quimioterápicos pueden provocar una disminución del volumen de la médula de cada folículo piloso, así como una mayor facilidad para separar el bulbo piloso de la matriz tisular. Dentro de estos fármacos destacan la ciclofosfamida, la doxorubicina, los taxanos (paclitaxel y docetaxel), así como el irinotecan. También dentro del grupo de los fármacos dirigidos contra dianas específicas podemos encontrar drogas que pueden producir potencialmente alopecia. Fármacos como el anticuerpo anti EGFR, cetuximab, los inhibidores pan kinaasa, como sorafenib o sunitinib o el inhibidor de ciclina dependiente de kinasas 4 y 6, palbociclib, se asocian a la aparición de alopecia.

Para la prevención de la aparición de la alopecia existen diferentes estrategias, aunque ninguna de ellas alcanza la evidencia suficiente como para recomendarse de rutina. Se cree que el enfriamiento del cuero cabelludo mediante la aplicación de hipotermia local puede disminuir el riesgo o la severidad de hipotermia. Esto se debe al efecto vasoconstrictor que provoca la aplicación de frío a nivel de cuero cabelludo. Con dicha vasoconstricción se produce una menor exposición del fármaco a la superficie cutánea craneal, evitando teóricamente que los folículos pilosos se encuentren expuestos a grandes concentraciones de quimioterápicos. Sin embargo, dicha aproximación produce mucha controversia, ya que se han descrito la aparición de metástasis subcutáneas, ya que al disminuir la exposición de fármacos quimioterápicos a la superficie cutánea podría existir un riesgo potencial de favorecer el crecimiento de células tumorales latentes, en especial en tumores que tienden a producir metástasis cutáneas, como los tumores de pulmón, mama, colon, riñón o estómago.

Aunque se han intentado diferentes aproximaciones terapéuticas, como la aplicación de ciclosporina tópica o minoxidil tópico, entre otros, no poseemos evidencia científica para recomendar ningún tratamiento que evite la alopecia o favorezca su pronta recuperación.

Es importante explicar al paciente la relación entre la quimioterapia y la alopecia. También es importante explicar el carácter transitorio que, por lo general, dicha alopecia presenta. Se recomienda utilizar jabones suaves, evitando la utilización de productos agresivos, tales como tintes de pelo (en caso de utilizarlos, es preferible que sean sin amoníaco y preferentemente naturales) o el uso del secador. Por cuestiones psicológicas, podemos aconsejar al paciente que antes de que la alopecia aparezca, se recorte el cabello para evitar un mayor impacto psicológico. Se recomienda también que se proteja el cuero cabelludo de agentes externos, como el sol o el frío, mediante el uso de gorras, pelucas o pañuelos.

Rash acneiforme

La aparición de esta toxicidad está especialmente ligada a los fármacos que inhiben el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), tales como erlotinib, gefitinib o cetuximab. La aparición de este rash se produce normalmente a la semana del inicio del tratamiento y suele afectar al cuero cabelludo, la cara, al tronco y, en menor frecuencia, a las extremidades inferiores o el abdomen. El tratamiento de este

rash debe incluir la administración de corticoides tópicos (hidrocortisona al 2.5%), así como antibióticos cutáneos, tales como la doxiciclina (al 1%) o la eritromicina (al 3%). En el caso de rash severos o refractarios a este tratamiento, se recomienda el uso de antibióticos por vía sistémica, como la doxiciclina 100 mg dos veces al día o la minociclina 100 mg al día. Asociado a este rash acneiforme, los inhibidores de EGFR pueden provocar paroniquia, que puede comenzar con simples cambios de coloración a nivel ungueal, hasta provocar auténticos granulomas piógenos. Por lo general, aparecen más tarde que el rash (entre 3-5 semanas después) y es una fuente de sobreinfección, en especial por *Staphylococcus Aureus*. Se recomienda la aplicación de remedios caseros, como lejía diluida, o soluciones con vinagre para los casos de paroniquia leve. En casos moderados se pueden utilizar sustancias que contengan nitrato de plata o corticoides sistémicos. En casos de signos de sobreinfección, las tetraciclinas orales pueden resultar útiles.

Reacción mano pie

La reacción mano pie aparece típicamente en pacientes que reciben fármacos pan kinasas, como sorafenib, sunitinib, regorafenib o cabozantinib. Esta reacción es diferente del síndrome mano pie causado por agentes quimioterápicos convencionales, ya que en este último se trata de la aparición de un eritema palmo plantar simétrico y bien localizado que puede llegar a provocar ampollas y ulceraciones. Sin embargo, la reacción mano pie que aparece con los inhibidores pan kinasas es una localización parcheada y dolorosa de zonas de fricción o expuestas a pequeños traumatismos crónicos, como los talones o los laterales de las plantas de los pies. A diferencia del síndrome mano pie, en este caso se forman lesiones hiperqueratósicas en cuya superficie se forman verdaderas ampollas. En ambos casos, tanto en el síndrome como en la reacción, el cuadro puede debutar con parestesias, dolor o sensación de quemazón. Para su tratamiento, antes de comenzar se debe establecer la gravedad del cuadro. Para los cuadros más leves, se recomienda la administración de cremas emolientes, así como cremas que contengan urea o ácido acetil salicílico. En casos moderados, además de los tratamientos anteriores, se podrá asociar corticoides tópicos e incluso anestésicos tópicos, como la lidocaína. En casos más severos, se debe detener el tratamiento antineoplásico hasta la resolución del cuadro (por lo general, una semana) y se debería valorar una reducción de las dosis de los fármacos causantes.

Fotosensibilidad

La fotosensibilidad se define como una respuesta exagerada a la luz, que se manifiesta desde minutos hasta días después de la exposición a la misma. Este síntoma aparece en pacientes expuestos a fármacos como metotrexate, dacarbazine o 5-fluorouracilo, así como fármacos dirigidos, como el inhibidor de BRAF (vemurafenib), el inhibidor de KIT, imatinib, o el inhibidor pan kinasa, vandetanib. Debido a las posibles complicaciones derivadas de la fotosensibilidad (quemaduras cutáneas, queratitis actínicas), es recomendable aconsejar a los pacientes no exponerse a la luz solar directa, utilizar fotoprotectores siempre que salgan a la calle, así como el uso de gorros y gafas de sol.

Tumores cutáneos

La aparición de lesiones hiperqueratósicas, en especial las relacionadas con sorafenib y vemurafenib, se ha demostrado que favorece la formación de carcinomas escamosos de piel secundarias hasta en un 12% de los pacientes. Ante la aparición espontánea de una lesión hiperqueratósica en pacientes que están recibiendo este tipo de tratamientos, es recomendable la visita al especialista dermatológico. En caso de un tumor escamoso de nueva aparición, el tratamiento es puramente quirúrgico.

6. TOXICIDAD HEMATOLÓGICA

Anemia

La anemia se define por una disminución en la cifra de hemoglobina por debajo del límite de la normalidad. En el caso de los pacientes oncológicos es clave porque la sintomatología que lleva asociada puede empeorar la calidad de vida del paciente, puede detener el tratamiento oncológico y se considera un factor de mal pronóstico per se en numerosos tumores. Dentro de los síntomas más frecuentes asociados a la anemia encontramos la fatiga, la somnolencia e incluso la disnea.

Dentro de las causas potenciales de anemia en el paciente oncológico, la causa más frecuente es la anemia de enfermedades crónicas, caracterizada por ser normocítica y normocrómica, con niveles de hierro en sangre bajos, pero con ferritina normal.

Otra causa de anemia en el paciente oncológico es el sangrado a nivel tumoral. A nivel tumoral se pueden producir hemorragias debido a la alteración en los vasos sanguíneos. Por lo general, se trata de una anemia microcítica e hipocrómica, con disminución en los niveles de ferritina.

El propio tratamiento quimioterápico o radioterápico puede producir una disminución en los niveles de hemoglobina. Dentro de los fármacos clásicos que pueden disminuir la cifra de células progenitoras se encuentra el metotrexate, el etopósido o la citarabina. Dentro de los nuevos fármacos dirigidos, los inhibidores del ciclo celular, como palbociclib, pueden provocar una disminución de todas las series celulares, incluyendo los glóbulos rojos.

Existen muchas otras causas que pueden provocar cuadros de anemia en el paciente oncológico (esplenomegalia, coagulación intravascular diseminada, fibrosis medular o la infiltración medular tumoral).

Para el tratamiento de la anemia, es preciso realizar un diagnóstico diferencial que excluya todas las posibles causas de dicho cuadro, ya que el tratamiento etiológico es el más eficaz.

Sin embargo, se establece que, si la cifra de hemoglobina se encuentra por debajo de 8g/dL, el uso de concentrados de hematíes está recomendado. Hay que remarcar que este límite es arbitrario, y que si un paciente con cifras superiores de hemoglobina presenta síntomas o posee comorbilidades (como, por ejemplo, perturbaciones cardíacas), el uso de la transfusión estaría justificado. Sin embargo, y como se ha dicho previamente, el uso de concentrados de hematíes, si bien eleva la cifra de hemoglobina de manera rápida, tiene un efecto transitorio, siendo fundamental atajar las causas posibles de la anemia para poder controlar de manera más eficaz este cuadro.

El uso de eritropoyetina, hormona endógena producida a nivel renal que favorece la eritropoyesis, es un tema de debate. Por un lado, el aumento de la eritropoyesis de forma exógena disminuye la necesidad de transfusión y, por tanto, disminuye los riesgos asociados a la transfusión (infecciones, sobrecarga de hierro o reacciones transfusionales). Sin embargo, el uso de eritropoyetina se ha visto que puede aumentar el riesgo de trombosis arterial, de hipertensión y, en algunos casos, se ha descrito que podría favorecer la progresión tumoral. Si bien esto último no está del todo demostrado, en la actualidad, el uso de eritropoyetina prácticamente se ciñe

a los tumores hematológicos, tales como el mieloma múltiple, el linfoma no Hodgkin o la leucemia linfática crónica.

Neutropenia

Se define la neutropenia como la disminución en la cifra de los neutrófilos por debajo de 1000-1500 neutrófilos/micromol. Se considera que la neutropenia es severa si la cifra de neutrófilos se encuentra por debajo de 500 neutrófilos/micromol o si se cree que la cifra estará por debajo de ese nadir en menos de 48 horas. Al disminuir la cifra de neutrófilos, el riesgo de la aparición de cuadros infecciosos aumenta, ya que los pacientes no cuentan con los elementos suficientes como para responder frente a patógenos externos.

Los tratamientos oncológicos provocan una alteración en el ciclo celular de las células tumorales, pero también en aquellas células cuyo índice de proliferación es mayor, tales como los precursores mieloides. Son muchos los fármacos clásicos que pueden provocar una disminución en la cifra de neutrófilos, entre los que destacan doxorubicina, busulfán o la ciclofosfamida. Sin embargo, hay que recordar que nuevos fármacos como el Nab-paclitaxel, los inhibidores de la ciclina dependiente de kinasas 4-6 (palbociclib) o los inhibidores de PARP (olaparib) pueden provocar cuadros de neutropenia.

Sin embargo, existe un riesgo potencialmente mortal, que es la denominada neutropenia febril, que es la aparición de fiebre, definida como una temperatura corporal mayor de 38.3°C o una temperatura de 38°C mantenida durante una hora en pacientes con una cifra de neutrófilos inferior a 500 neutrófilos/micromol, o con una expectativa de estar por debajo de esa cifra en las siguientes 48 horas. En estos pacientes, la aparición de fiebre puede ser el primer síntoma de una infección grave que ponga en riesgo la vida del paciente, por lo que hay que extremar precauciones.

Antes de proceder al tratamiento, hay que establecer el nivel de riesgo de dicho paciente. Hace años se desarrolló una escala denominada MASCC, elaborada para evaluar el nivel de riesgo de los pacientes con neutropenia febril en el contexto de tumores sólidos o hematológicos. Recientemente, se ha presentado una escala que se concentra solo en los tumores sólidos, denominada escala CISNE. Con estas herramientas, lo que se pretende es establecer si el paciente necesita ser ingresado o, por el contrario, puede ser tratado de manera ambulatoria.

En caso de pacientes de bajo riesgo, la utilización de antibióticos orales, tales como las quinolonas en monoterapia o en combinación con otros antibióticos, como Amoxicilina clavulánico, es recomendable. Aunque la monoterapia no se ha demostrado inferior a las combinaciones, recientemente se recomienda las combinaciones por el auge de infecciones causadas por bacterias gram positivas en pacientes con neutropenia febril. En estos pacientes de bajo riesgo, el tratamiento es ambulatorio. Sin embargo, se recomienda un contacto exhaustivo con el paciente en 48 horas con control hematológico para observar y controlar la evolución.

En pacientes de alto riesgo, según las escalas MASCC o CISNE, se recomienda la hospitalización. Dentro de los antibióticos de primera elección se encontrarían los carbapenémicos (Meropenem o Imipenem), las cefalosporinas (Cefepime) o los betalactámicos (Piperacilina Tazobactam). En casos en los que exista sospecha de infección de catéter, de mucositis severa, de inestabilidad hemodinámica o de infección cutánea, el riesgo de infección por bacterias gram positivas resistentes es tan alto que se recomienda añadir a los fármacos previamente dichos.

En ciertas situaciones clínicas, tales como la inestabilidad hemodinámica, alteración del nivel de consciencia, aparición de focos de infección, como neumonía o celulitis, o en casos de resistencia microbiana previa, se recomienda que el esquema inicial de tratamiento sea la combinación de antibióticos, añadiendo a los fármacos de primera elección otros, tales como la vancomicina, las quinolonas o los aminoglucósidos.

Tras una primera aproximación terapéutica, se debe reevaluar al paciente en 48 horas y confirmar si existen elementos que nos permitan disminuir o cambiar la terapia antibiótica. En caso de que la fiebre haya cedido, la cifra de neutrófilos se encuentre por encima de 500 neutrófilos/micromol y se haya identificado un germen sospechoso de provocar el cuadro, la antibioterapia se debe adaptar al espectro de sensibilidad antibiótica de dicho germen. En caso de permanecer la fiebre, sin un foco claro, deberían llevarse a cabo técnicas de imagen que nos permitan identificar un posible foco oculto de infección. También habría que valorar una escalada antibiótica, así como la necesidad de añadir tratamiento antifúngico empírico (azoles, o en caso de resistencia a los mismos, caspofungina o anfotericina).

Existe controversia con el uso de factores estimulantes de colonias (G-CSF) en el tratamiento de los pacientes con neutropenia febril. Las guías americanas oncológicas (ASCO) valoran su uso en los pacientes que presenten neutropenia febril y sean de alto riesgo. Sin embargo, la Asociación Americana de Enfermedades Infecciosas

(IDSA), no recomienda su uso. Tanto las guías oncológicas americanas y europeas aconsejan su uso en pacientes que presenten factores de riesgo tales como edad mayor a 65 años, neumonía o neutropenias profundas (por debajo de 100 neutrófilos/micromol. Es por ello que en la mayoría de servicios hospitalarios europeos, el uso de G-CSF se emplea en estas circunstancias.

De manera profiláctica, se puede administrar G-CSF en aquellos pacientes que vayan a recibir esquemas quimioterápicos con un potencial de producir neutropenia por encima del 20% o en aquellos pacientes que hayan presentado previamente ya un episodio de neutropenia febril.

Trombocitopenia

Se denomina trombocitopenia a la disminución en la cifra de plaquetas por debajo de 150000 plaquetas/micromol. Como en el resto de series sanguíneas, la trombocitopenia en los pacientes que reciben tratamiento oncológico puede ser multifactorial. Desde la invasión de la médula ósea, infecciones, mecanismos inmunes mediados o el uso de ciertas drogas quimioterápicas. Aunque fármacos clásicos como el carboplatino, oxaliplatino o irinotecan se asocian a este fenómeno, nuevos fármacos como olaparib (inhibidor de PARP) o palbociclib (inhibidor de CDK4-6) producen trombocitopenia por arresto del ciclo celular de los precursores hematopoyéticos o alemtuzumab (antiCD52), que produce trombocitopenia mediante una reacción autoinmune, provocando un cuadro púrpura trombocitopénica autoinmune.

El tratamiento de la trombocitopenia, al igual que el de la anemia, debe enfocarse en la causa. Sin embargo, para evitar sangrados y complicaciones graves, se establece la cifra de 20000 plaquetas/micromol, como el nadir, por debajo del cual estaría indicada la transfusión de plaquetas. En el caso de que la cifra de plaquetas se encuentre por debajo de 50000 plaquetas/micromol y existan signos de sangrado, se recomienda también el uso de los concentrados plaquetarios. En el caso de sospecharse una trombocitopenia autoinmune, deberá suspenderse el tratamiento, que posiblemente esté detrás del cuadro y la administración de corticoides sistémicos, así como la valoración por el equipo de hematología para posible administración de gammaglobulinas.

7. TOXICIDAD EN RELACIÓN A NUEVOS FÁRMACOS INMUNOMODULADORES

Durante los últimos años hemos asistido a una auténtica eclosión en el mundo oncológico con la aparición de fármacos capaces de estimular nuestro sistema inmune para poder atacar de manera directa al tumor. Cada vez son más los tumores que son tratados de inicio con estos fármacos denominados inmunomoduladores, con resultados hasta ahora nunca vistos. Sin embargo, aunque ha supuesto un cambio de paradigma para el tratamiento de ciertos tumores, como el melanoma, el cáncer de vejiga o el cáncer de pulmón, cada día vamos aprendiendo los efectos secundarios a los que nos enfrentamos en este tipo de situaciones.

La hiperactivación del sistema inmune para atacar las células tumorales conlleva también una activación de las células inmunes que pueden provocar fenómenos autoinmunes. A continuación, se describen una serie de trastornos asociados a estos fármacos y una posible recomendación terapéutica.

Tiroiditis

En muchos de los ensayos clínicos llevados a cabo con los primeros fármacos inmunomoduladores, como los anticuerpos anti CTLA4 (ipilimumab o tremelimumab), anti PD1 (nivolumab o pembrolizumab) o anti PDL1 (atezolizumab), se observaron casos de tiroiditis autoinmunes en las que el paciente podía presentar síntomas tanto de híper como de hipotiroidismo. En casos de alteración en las cifras de TSH, T4 o T3, se debe llevar a cabo un estudio en el que se analice la presencia de autoanticuerpos, así como realización de una ecografía tiroidea que permita eliminar otra posible causa subyacente. En los casos de hipotiroidismo, se recomienda la administración de tratamiento de sustitución de hormona tiroidea, incluso antes de que los síntomas aparezcan.

Hipofisitis

Otro de los efectos secundarios que se pueden observar con los fármacos inmunomoduladores son cuadros de hipofisitis, que pueden cursar con disminución de las hormonas hipofisarias, como la ACTH, TSH Y prolactina, y, por ende, disminución de las hormonas a las que estimulan, como cortisol, T4, T3, LH y testosterona, respectivamente. En este caso, hay que conocer los niveles de las hormonas que se encuentran alteradas y sustituirlas en caso necesario, aunque el

tratamiento de base de las hipofisitis autoinmunes pasa por el uso de corticoides sistémicos.

Colitis

Siguiendo la estela de efectos secundarios que pueden asociarse a los fármacos inmunomoduladores, encontramos los cuadros de colitis. Por lo general, se acompaña de diarreas sin fiebre ni presencia de productos patológicos y en la colonoscopia existe un infiltrado inflamatorio. El tratamiento, aunque puede ser sintomático mediante loperamida, se basa en la administración de corticoides sistémicos. En casos refractarios, y al igual que en los cuadros de enfermedad inflamatoria intestinal, se debe utilizar inmunosupresores como el infliximab.

Pneumonitis

Aunque los cuadros de pneumonitis son raros, su severidad, que puede llevar a cuadros fatales, los hace de especial interés. Se ha observado que en algunos pacientes que reciben fármacos inmunomoduladores, se puede producir cuadros de pneumonitis que pueden poner en compromiso la vida de los pacientes. Es importante detectar pronto estos cuadros, porque cuantos antes se traten, menor es el riesgo de complicación y, por tanto, de posible letalidad. Es importante detectar síntomas sutiles, como tos de nueva aparición o disnea de moderados esfuerzos en pacientes que no las presentaban antes de iniciar el tratamiento. Se recomienda la realización de un escáner que pueda poner de manifiesto patrones de inflamación intersticial que apoyen nuestra sospecha de pneumonitis. En algunos casos será preciso llevar a cabo una fibroscopia y/o biopsia pulmonar para poder tener un diagnóstico más certero. El tratamiento, al igual que la colitis, pasa por el uso de corticoides sistémicos a altas dosis. En casos refractarios, se debe considerar el uso de infliximab. En los casos de pneumonitis se puede valorar la utilización de antibióticos de manera profiláctica (especialmente contra *Pneumocystis*), debido a que se trata de cuadros en los que el paciente va a recibir tratamiento inmunosupresor durante un periodo prolongado de tiempo.

8. CONCLUSIONES

El tratamiento del paciente oncológico no debe centrarse simplemente en el objetivo de reducir o eliminar la enfermedad. Debido a los tratamientos que empleamos, es imprescindible conocer su perfil de toxicidad, ya que, en muchos casos, se empeora la calidad de vida del paciente e incluso el tratamiento oncológico puede verse comprometido. Aunque existe ya cierta práctica clínica con las toxicidades asociadas a los tratamientos clásicos, la irrupción en escena de nuevos fármacos dirigidos y de inmunomoduladores hace que tengamos que mantenernos al día no solo en el mecanismo de acción de estos sino en el diferente perfil de toxicidad que presentan. Sin duda, el cuidado integral del paciente, conociendo los posibles efectos secundarios derivados de la terapia oncológica, unido a la aparición de nuevas aproximaciones terapéuticas, están aumentando la calidad y la esperanza de vida en los pacientes oncológicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez Fidalgo JA, García Fabregat L, Cervantes A, Margulies A, Vidall C, Roila F et al. Management of chemotherapy extravasation: ESMO-EONS Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*, 2012 Oct 1; 23 (suppl 7): vii167-vii173.
2. Lalla R V, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*, 2014. p. 1453-61.
3. Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, Herrstedt J. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol*, 2015 Jul 4; 26 (suppl 5): v139.
4. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Bruera E et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol*, 2016 Sep 1; 27 (suppl 5): v119-33.
5. Reyes-Habito CM, Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapy for cancer: Part II. Targeted therapy. *J Am Acad Dermatol*, 2014 Aug; 71(2): 217.e1-217.e11.
6. Dinan MA, Hirsch BR, Lyman GH. Management of Chemotherapy-Induced Neutropenia: Measuring Quality, Cost, and Value. *J Natl Compr Cancer Netw*, 2015 Jan 1; 13(1): e1-7.
7. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Virizuela Echaburu J, Antonio M, Font C, Biosca M et al. Prediction of Serious Complications in Patients With Seemingly Stable Febrile Neutropenia: Validation of the Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia in a Prospective Cohort of Patients From the FINITE Study. *J Clin Oncol*. American Society of Clinical Oncology, 2015 Feb 10; 33(5): 465-71.
8. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: A collaborative position paper. *Annals of Oncology*, 2016. p. 559-74.
9. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: A comprehensive review. *European Journal of Cancer*, 2016. p. 139-48.

10. Schrijvers D, De Samblanx H, Roila F, Group O behalf of the EGW. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anaemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for use. *Ann Oncol*, 2010 May 1; 21(suppl 5): v244–7.