FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE CHILE

BASES DE LA MEDICINA CLÍNICA

Unidad 11:
ONCOLOGÍA

Tema 11.4:
REACCIONES ADVERSAS A QUIMIOTERAPIA

Dra. Mónica Ahumada

Reacciones Adversas a Quimioterapia.

Dra. Mónica Ahumada Olea.

El tratamiento contra el cáncer utiliza diferentes drogas que por sus características pueden ser deletéreas de las células normales del organismo, una de las premisas del uso de las mismas es conocer su mecanismo de acción y potencial daño.

Siempre debe balancearse los pro y contras de los tratamientos y tener en mente la intención del tratamiento que se está realizando, por ejemplo, curativo o paliativo, para decidir qué toxicidades serán aceptables o no para el paciente.

Otra de las premisas en oncología es el uso de combinación de drogas para obtener mejores resultados, con menores toxicidades, esto se logra asociando drogas con diferente mecanismo de acción y diferente perfil de toxicidades.

Figura 1.

Revisaremos en este capítulo:

1.- Definición de reacción adversa a antineoplásicos

2.- Clasificaciones más usadas

3.-Toxicidades por sistemas

4.- Neutropenia febril

1.- Definición

La organización mundial de la salud OMS define las reacciones adversas a medicamentos (RAM) como todo efecto nocivo, no intencionado e indeseable que aparece en pacientes tras administrar fármacos a dosis profilácticas, diagnósticas o terapéuticas.(*).

En esta definición se excluye fallos terapéuticos, sobredosificación intencionada o accidental y el abuso de drogas.

2.- Clasificación

Existen varias. Las más usadas son:

a) Según el tipo de reacción:

Reacción tipo A: que se relacionan con la dosis de los medicamentos por lo que son dosis- dependientes y predecibles, constituyen alrededor de 80 al 85% de las RAM.

Reacción tipo B: que no guardan relación con el efecto farmacológico de las drogas por lo que no dependen de la dosis administrada y son impredecibles.

Reacción tipo C: relacionada con la dosis acumulativa total del fármaco en el organismo y por lo tanto son dosis y tiempo dependientes.

b) Según su temporalidad:

1. **Inmediata**: son aquellas que se presentan durante las primeras horas y días de la administración de la quimioterapia, por ejemplo:

   - náuseas y vómitos
   - reacciones locales: flebitis, necrosis, cistitis
   - reacciones sistémicas: anafilaxia, fiebre

2. **Precoz**: son aquellas que se presentan durante los primeros días y semanas de la administración, por ejemplo:

   - alteraciones hematológicas: anemia, leucopenias, trombocitopenias
   - alteraciones metabólicas
   - alteraciones cutáneo-mucosa

3. **Retardada**: son aquellas que se producen a las semanas o meses de la administración del medicamento, por ejemplo:

   -alteraciones cardiovasculares: miocarditis, insuficiencia cardiaca.
   -alteraciones pulmonares: fibrosis pulmonar
   -alteraciones neurológicas: neuropatía periférica

4. **Tardía:** son aquellas que se presentan a los meses o, incluso anos de la administración

   -hipogonadismo, esterilidad
   -carcinogénesis

c) Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del National Cancer Institute (NCI)

Ambas clasificaciones dividen las toxicidades en cada aparato según las diferentes manifestaciones clínicas

Las escalas de gradación de síntomas o signos se reflejan desde 0 (ausencia de toxicidad) hasta 4 (máxima toxicidad registrada)

EJEMPLO:

Grado de anemia	**Escala NCI (cantidad de Hb en sangre)**
Ausente grado 0	12-16 g/dL (mujeres), 14-18 g/dL (hombres)
Leve grado 1	10-12 g/dL (6.2-7.5 mmol/L) (mujeres), 10-14 g/dL (6.2-8.7 mmol/L) (hombres)
Moderada grado 2	8.0-10 g/dL (5.0-6.2 mmol/L)
Severa grado 3	6.5-7.9 g/dL (4.0-4.9 mmol/L)
Muy severa Gº 4	menos de 6.5 g/dL (4.0 mmol/L)

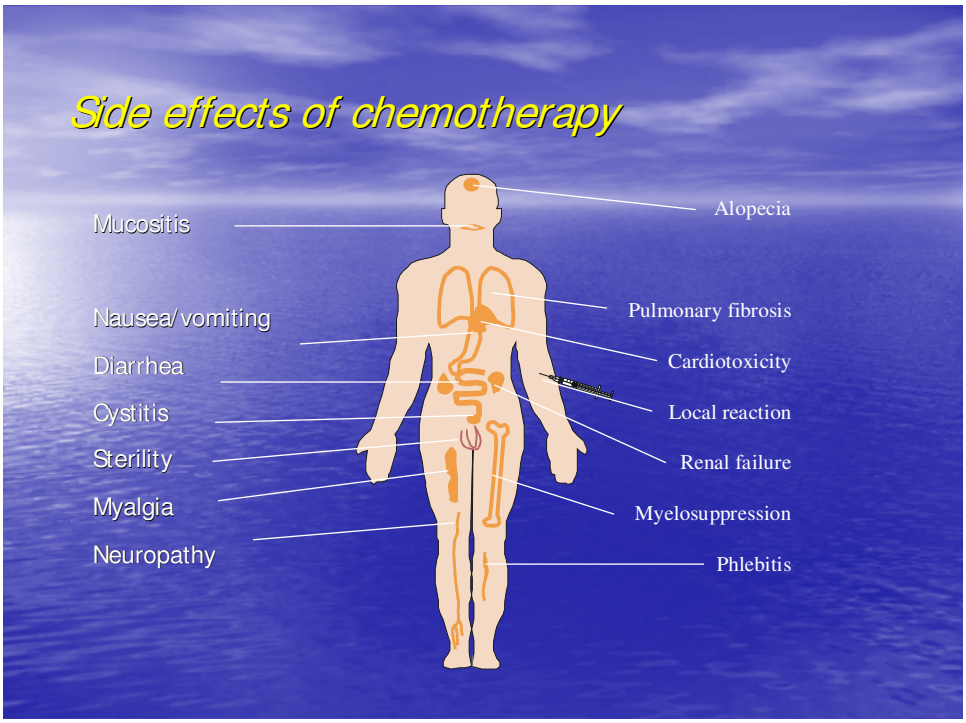
Escala de toxicidad de Náuseas y Vómitos

	1	2	3	4	5
Náusea	Pérdida del apetito sin alteración en los hábitos alimentarios	Consumo oral disminuye sin pérdida significativa de peso, deshidratación o desnutrición líquidos administrados vía IV indicada <24 hrs	Consumo calórico oral o líquido inadecuado; líquidos administrados vía IV, alimentación por sonda, o indicado vía TPN ≥24 hrs	Consecuencias potencialmente mortales	Muerte
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Vómito	1 episodio en 24 hrs	2-5 episodios en 24 hrs; líquidos administrados vía IV indicados <24 hrs	≥6 episodios en 24 hrs; líquidos administrados vía IV, o indicación de TPN ≥24 hrs	Consecuencias potencialmente mortales	muerte

TABLA II

Escala de toxicidad aguda RTOG/EORTC: abdomen y pelvis

Organo	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Tracto GI Superior	Anorexia con pérdida de peso <5% /naúseas que no precisan antieméticos / dolor abdominal que no precisa analgesia	Anorexia con pérdida de peso <15%/naúseas o vómitos que precisan antieméticos/ dolor analgesia	Anorexia con pérdida de peso >15% o precisa sonda nasogástrica o nutrición parenteral /naúseas o vómitos que precisan sonda nasogástrica o nutrición parenteral/ dolor abdominal severo a pesar de la medicación/ hematemesis o elenas/ distensión abdominal	Ileo, obstrucción aguda o subaguda, perforación sangrado que precisa transfusión/ dolor abdominal que requiere derivación intestinal
Tracto GI inferior Incluido pelvis	Aumento de la frecuencia del ritmo intestinal que no requiere medicación/ disconfort rectal que no precisa analgesia	Diarrea que precisa control farmacológico/ secreción rectal mucosa/ dolor abdominal o rectal que precisa analgesia	Diarrea que requiere soporte parenteral/ secreción rectal mucosa o hemática/ distensión abdominal	Obstrucción aguda o subaguda, perforación, sangrado que precisa transfusión/ dolor abdominal que requiere derivación intestinal
Genitourinario	Polaquiuria y nicturia doble a la basal/ disuria, urgencia que no requiere medicación	Frecuencia urinaria menor de 1 hora/ disuria, dolor pélvico o espasmos vesicales que requieren analgesia	Frecuencia con urgencia y nicturia < 1hora/ disuria, dolor pélvico o espasmo vesical que requiere opiaceos frecuentes/ hematuria macroscópica con o sin coagulos.	Hematuria que precisa transfusión/ obstrucción aguda no secundaria a coagulos, ulceración o necrosis.



La quimioterapia tradicional puede ejercer su acción en el ciclo celular siendo ciclo especifica o no ciclo especifica, su efecto puede ser citotóxico, citostático o inducir diferenciación. Produciendo muerte tumoral y, consecuentemente reducción del tamaño del tumor o remisión del mismo.

El índice letal 50 está muy cerca del índice terapéutico, por lo que las dosis se calculan de acuerdo a la superficie corporal.

Revisaremos algunas de las toxicidades más frecuentes por sistemas

1. Sistema digestivo

1.1-. Náuseas y vómitos

Es importante tener en cuenta que no todos los pacientes que reciben quimioterápicos tendrán náuseas y/o vómitos.

Estos son los efectos adversos más perturbadores para los pacientes y sus familiares, por lo que describiremos algunas de sus causas y tratamiento.

La náusea es una sensación desagradable que se presenta en la parte posterior de la garganta o en el estómago y que se manifiesta en períodos y puede o no resultar en un vómito.

El vómito es la eliminación por la boca, en forma violenta, del contenido del estómago. La arcada es el movimiento del estómago y el esófago sin vomitar.

La prevención y control de las náuseas y vómitos son vitales en el tratamiento, ya que si no se controlan pueden conducir a cambios químicos en el organismo, pérdida de apetito, problemas físicos y mentales, erosiones en el esófago, etc., llegando a interferir con la capacidad del paciente de recibir su tratamiento anticanceroso.

A pesar que los tratamientos han mejorado, la náusea y el vómito continúan siendo efectos secundarios preocupantes.

¿Desde dónde se controlan?

En todos nosotros las náuseas y los vómitos son controlados por el sistema nervioso central.

Las náuseas, son controladas por la parte del cerebro que se relaciona con los movimientos involuntarios. El vómito es un reflejo que es controlado en un centro específico en el cerebro siendo provocado por distintas causas como el olor, sabor, algún disgusto, dolor, movimiento, cambios en el cuerpo producto de alguna inflamación, irritación. etc.

Las náuseas y vómitos generalmente se inician 2 a 6 horas después del tratamiento con quimioterapia, pero también puede ser inmediatamente a durar varios días. Generalmente los vómitos se detienen en 48 horas y las náuseas en 72 horas.

¿Por qué se presentan?

1. Potencial emetógeno de los quimioterápicos. La quimioterapia es la causa relacionada al tratamiento más comúnmente ligada a las náuseas y al vómito. Los Factores más importantes en determinar la frecuencia y severidad son: el tipo de fármaco, la dosis, el intervalo de administración y las vías de administración.
2. La aplicación de radioterapia al tracto digestivo (intestino delgado o grueso), al hígado o al cerebro, tienen más posibilidad de presentar náuseas y/o vómitos por estar constituidos por células que se dividen con rapidez. En general se sabe

que a mayor dosis diaria de radiación y más cantidad de tejido expuesto mayor será la posibilidad de presentarlas.
3. La alteración del equilibrio del agua en nuestro organismo y sus elementos como:
   - Hipercalcemia
   - Deshidratación
4. El crecimiento de los tumores en forma importante en algunos órganos, por ejemplo el cerebro
5. Algunos medicamentos no quimioterápicos
6. Infecciones

¿Cuáles son los tipos de vómitos en quimioterapia?

Existen tres tipos:

Anticipatorio: Puede presentarse antes de comenzar la quimioterapia o radioterapia.

Agudo: Se presentan dentro de las 24 horas de haber comenzado la quimioterapia.

Retardado: Aparece generalmente después de 24 horas de terminada la quimioterapia y puede durar varios días.

¿Qué es el vómito anticipado y qué lo causa?

Cerca del 25% de los pacientes que reciben tratamiento quimioterápicos puede presentar este tipo de náuseas y vómitos. Se presentan antes del tratamiento como respuesta a recuerdos de ciertos estímulos ambientales: objetos que evocan quimioterapias anteriores y olores o sabores.

Generalmente son los olores los que desencadenan náuseas, y el pensar en el tratamiento desencadena vómito. No todos los pacientes que se someten a quimioterapia sienten estas náuseas o vómitos. Dentro de los factores que pueden ayudar a que el paciente presente este tipo de vómito están:

Los ligados o unidos a la quimioterapia:
- Tipo de quimioterapia (medicamento)
- Si presentó náuseas severas o vómitos durante la última quimioterapia
- Mucho calor después de la última quimioterapia
- Sentirse algo mareado después de la última quimioterapia
- Cantidad de ciclos de quimioterapia recibidos
- Infusiones de tratamiento prolongadas
- Sentir sabores extraños durante la quimioterapia

Factores de tipo mental:

- Niveles altos de ansiedad
- Historial de alcoholismo
- Historial de mareos en viajes de autos, etc.
- Tener una imaginación activa
- Presentar angustia, trastornos del humor, poca tolerancia a la tensión

Aunque la ansiedad frente a toda esta enfermedad y su tratamiento no sea el único factor, puede acelerar el desarrollo de náuseas y vómitos anticipatorios cuando existen otros factores presentes. Se sabe que la ansiedad de por sí es alta en los pacientes que sufren de este tipo de náuseas y ello disminuye la capacidad que el paciente tiene para lidiar con los efectos secundarios.

¿Existe tratamiento?

Sí, existen dos formas de tratamiento. Uno farmacológico que debe utilizar uno o varios medicamentos siempre junto o antes de iniciar la quimioterapia.

Algunos fármacos antieméticos que se usan son:

- MetoclopramidaTropisetron Granisetron Palonosetrón
- Droperidol Domperidona Clorpromazina Ondansetron Tietilperizina Haloperidol Aprepitant

Los fármacos grupo de los “setrones”, son antagonistas de los receptores 5HT3 y son específicos contra las náuseas y vómitos de la quimioterapia, son capaces de controlar estos síntomas en un 80% de los casos en la fase aguda de la emesis. Los corticoides son útiles, tanto en control de náuseas agudas como retardada.

Para la emesis anticipatoria generalmente se usan fármacos tipo benzodiacepinas.

Existe también un método no farmacológico para controlar las náuseas y los vómitos y a menudo puede utilizarse conjuntamente con método farmacológico y son:

- Hipnosis
- Relajación: relajación progresiva de los músculos, relajación musical, movimientos lentos abdominales, meditación, imaginología guiada, desensibilización sistemática etc.
- Juegos de distracción (videojuegos)

Su objetivo es cambiar la imagen que tiene el paciente de la quimioterapia.

Este tipo de método es muy útil para las náuseas anticipatorias, aquí podría mejorar la eficacia de los medicamentos contra los vómitos.

La Imagenología guiada o la relajación se usan para distraer la atención del paciente de lo que causa la sensación de náuseas y vómitos, con ello lentamente se puede disminuir la ansiedad relacionada con la quimioterapia. Por ejemplo la relajación ayuda a que los músculos abdominales se suelten, interrumpiendo la cadena de sucesos que llevan a la náusea o al vómito.

Es también muy importante el conocer el proceso de quimioterapia, por ejemplo el lugar donde se realiza y reunirse con otros pacientes que hayan pasado por estos tratamientos con el fin de intercambiar impresiones.

Capacidad emetógena de fármacos quimioterápicos

Muy emetizantes	Cisplatino
	Ciclofosfamida
	Carboplatino
	Antraciclinas
	Campotacinas
	Ifosfamida
	Taxanos
	Etopósido
	Metotrexato
	Bleomicina
	Gemcitabina
Poco emetizantes	5-FU

Complicaciones de la emesis posquimioterapia

1. Lesiones mecánicas
   Sd. de Mallory weiss
   Eventraciones de cicatrices de laparotomías, prolapso de colostomías
   Aplastamientos vertebrales

2. Trastornos hidroelectrolíticos
   Malnutrición
   Deshidratación, insuficiencia renal, aumento de nefrotoxicidad de algunos fármacos
   Alcalosis hipoclorémica

3. Modificaciones del tratamiento quimioterápico
   Disminución de la dosis
   Supresión definitiva del tratamiento
   Disminución de la absorción de fármacos administrados por vía oral

4. Rechazo de tratamiento

1. 2.- Complicaciones de la cavidad bucal y tubo digestivo

El tracto gastrointestinal completo (boca, estómago, intestinos, recto y ano) resulta afectado de manera especial debido a su alto nivel de recambio celular. Vamos a hacer hincapié en los problemas que se desarrollan en la boca como consecuencia de la quimioterapia.

Los problemas de la boca podrían dificultar que el paciente reciba todo el tratamiento necesario. Hay veces que el tratamiento debe ser suspendido completamente. La mayoría de los pacientes bajo tratamiento de cáncer de cabeza y cuello así como otros tipos de cáncer pueden experimentar esta reacción adversa. Esto también se puede ver luego de dar radioterapia local o el uso de fluoropirimidinas, por ej 5 fluoruracilo.

Los problemas más comunes y frecuentes de la cavidad oral son:

- Mucositis: Inflamación de la membrana mucosa de la boca
- Infecciones
- Dolor
- Sangrado
- Xerostomia o sequedad bucal
- Otros como deshidratación, desnutrición.

La mucositis es una inflamación de la mucosa que recubre el tubo digestivo causada por la quimioterapia o radioterapia. Usualmente se presenta como una lesión de color rojo que semeja una quemadura o como lesiones ulceradas en toda la boca. Aparece muy temprano, a veces hasta 3 días después de la quimioterapia en forma rojiza, siendo lo normal entre 5 a 7 días. La quimioterapia en dosis altas como en los trasplantes de médula ósea, puede causar mucositis severa. Es también más frecuente su aparición con la administración de fármacos mediante infusión continua o a intervalos frecuentes o repetitivos, con relación a los administrados en una única infusión corta. Cuando no hay sobreinfección la mucositis cura en 2 a 4 semanas en forma espontánea (sin medicamentos). Cuando la mucositis ya se ha desarrollado, el tratamiento va a depender de cuan severa sea y del conteo de glóbulos blancos. El tratamiento básicamente consiste en aliviar los síntomas y mantener una buena limpieza de la boca y dientes.

La mucositis puede empeorar por:

- Mala higiene de la boca
- Tipo de cáncer que se tenga
- Quimioterapia administrada e intervalos en que ella se administra
- Área, cantidad y tiempo de la radioterapia
- Conteo de glóbulos rojos y blancos
- Edad

Para prevenir la mucositis se recomienda:

Mantener pedacitos de hielo en la boca por 30 minutos. En especial con un tipo de quimioterápico llamado 5 –Fluoracilo se recomienda comenzar 5 minutos antes de la administración.

- Higiene bucal: Limpie la boca con delicadeza
- Aplicar humectante en los labios
- Usar un cepillo suave y limpiar con delicadeza. Se puede recomendar para la limpieza, agua con bicarbonato media cucharada de sal y media cucharada de bicarbonato disuelto en agua estéril o en agua oxigenada y esto juntarlo con agua en la misma proporción.

- Siempre evitar productos que empeoran los síntomas, es así que la mayoría de los enjuagues bucales contienen alcohol y deben evitarse, la glicerina puede hacer que la boca se reseque aún más, los anestésicos tópicos (que se colocan directamente en las encías) pueden aliviar en el momento pero tienen aditivos que pueden empeorar la mucositis, por lo que deben usarse con precaución.

1.3 Diarrea

Los fármacos como 5FU, capecitabina, irinotecan producen en forma habitual diarreas de diferente cuantía.

Constipación

No es raro que se produzcan problemas defecatorios en los pacientes oncológicos tanto en relación con los tratamientos con quimioterapia como con los fármacos que se usan para el control del dolor, por lo tanto debe siempre estar en evaluación y con prevención de esta complicación, uso de lactulosa.

Escala de toxicidad aguda RTOG/ EORTC de abdomen y pelvis

Órgano	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Tracto GI superior	Anorexia con pérdida de peso ≤ 5%/ nauseas que no precisan antieméticos/ dolor que no precisa analgesia	Anorexia con pérdida de peso ≤ 15%/ nauseas o vómitos que precisan antieméticos/ dolor con analgesia	Anorexia con perdida de peso > 15% o sonda naso gástrica o nutrición parenteral/ dolor severo / hematemesis o melena	Íleo, obstrucción , perforación,
Tracto GI inferior	Aumento de la frecuencia del ritmo leve/ dolor anal que no requiere analgesia	Diarrea que requiere fármacos/ secreción rectal mucosa/ dolor que requiere analgesia	Diarrea que requiere soporte parenteral	Obstrucción , perforación, sangrado que requiere transfusión,

2. Piel y fanerios

a) Alopecia

Sin duda una de las toxicidades que más preocupa y estigmatiza a los pacientes con tratamiento antitumoral es la alopecia que suele manifestarse sobre el 80 % de los tratamientos, la intensidad de la misma es variable según los tratamientos, existen drogas que no producen alopecia y la recuperación es al integrum una vez suspendida la administración.

b) Alteraciones de la piel

Existen varias de diferentes tipos, las más frecuentes son

- -rush
- -hiperpigmentación
- -prurito
- -cambios ungueales
- -reacciones tipo acneiformes

c) Extravasación

Una de las complicaciones más graves de la administración intravenosa de citostáticos es su extravasación. Su incidencia se ha valorado entre el 0, 1 y el 6 %, según los casos. Su evolución puede afectar a la funcionalidad del miembro donde se ha producido y, en los casos más graves, puede ser necesaria su amputación. Todo ello merma la calidad de vida del paciente oncológico, a la vez que puede empeorar su estado y dificultar su posterior tratamiento.

Actualmente, el tratamiento de tal complicación se encamina a medidas específicas para cada citostático, a diferencia de lo propuesto hasta hace poco tiempo.

Los agentes citostáticos se han clasificado en función de su capacidad de agresión tisular en vesicantes o frecuentemente asociados a necrosis una vez extravasados, irritantes o causantes de irritación local y raramente necrosantes y no agresivos o agentes que usualmente no causan problemas si se extravasan (ver tabla)

Se considera la extravasación como la salida de líquido intravenoso hacia los tejidos circundantes, bien debido a factores intrínsecos del vaso, bien por desplazamiento de la cánula fuera de la vena. El paciente puede presentar alguno o varios síntomas en la zona de administración como son dolor, picor o quemazón, eritema o palidez, hinchazón y/o piel fría o caliente. Por otra parte, se puede sospechar una extravasación cuando la infusión disminuye su velocidad de flujo y/o no hay retorno venoso a través de la cánula.

Tabla Capacidad agresiva tisular de los fármacos citostáticos tras su extravasación

Vesicantes	irritantes	No agresivos
Amsacrina[4] Bisantreno[4] Clormetina[5] Dactinomicina[5] Daunorubicina[5] Doxorubicina[5] Epirubicina[4] Estramustina[6] Estreptozocina[5] Mitomicina[5] Plicamicina[5] Vinblastina[5] Vincristina[5] Vindesina[4]	Bleomicina[4] Carmustina[5] Ciclofosfamida[2] Cisplatino[4] Dacarbazina[5] Etopósido[4] Fluorouracilo[4] Mitoxantrona[4] Tpnipósido[2] Tiotepa[5]	Asparaginasa[5] Citarabina[5] Ifosfamida[5] Melfalán[4] Metotrexato[5]

3. Sistema respiratorio

La toxicidad pulmonar suele aparecer en forma tardía, por aumento de dosis acumulada, quimioterapias intensivas o mayor supervivencia de los pacientes.

La bleomicina produce neumonitis intersticial (450 UI), se manifiesta por tos, disnea y fiebre. El estudio más fiable es la medición de difusión de monóxido de carbono. Otros fármacos como mitomicina, metotrexate, ciclofosfamida y taxanso también pueden dar manifestaciones pulmonares.

Agentes utilizados en el tratamiento del cáncer causantes de toxicidad pulmonar

Antibióticos	Bleomicina, mitomicina, adriamicina, actinomicina, zinostatín
Nitrosureas	BCNU, CCNU, metil-CCNU, clorozotocina
Alquilantes	Busulfano, ciclofosfamida, melfalán, ifosfamida, clorambucilo
Antimetabolitos	Metotrexato, Ara-C, fludarabina, azatioprina
Alcaloides	Vincristina, vinblastina, VP-16, VM-26
Miscelánea	Taxol, asparraginasa, procarbacina, espirogermanio
Hormonoterapia	Tamoxifeno
Modificadores de la respuesta biológica	GM-CSF, IL-2, TNF, BCG, INF, ciclosporina
Fármacos no antineoplásicos	Anfotericina, salicilatos, metadona, fenitoína, hidroclorotiazida, amiodarona, flufenacina, haloperidol, carbamazepina

4. Sistema cardiocirculatorio

Las antraciclinas suelen presentar toxicidad cardiaca en forma aguda se puede producir miocarditis, sin embargo la manifestación más frecuente es la insuficiencia cardiaca que se presenta en forma lenta, tardía e irreversible. Tiene como característica que es dosis dependiente y acumulativa.
Otros fármacos como epirribicina, ciclofosfamida, taxanos, herceptina también pueden producir toxicidad cardíaca.

5. Sistema nervioso

Varios fármacos pueden producir neurotoxicidad, incluso algunos pueden producir molestias irreversibles, como cisplatino, ifosfamida, taxol.

Toxicidad en SNP por quimioterapia

Cuadro	Clínica	Fármaco
Neuropatía periférica	Hiporreflexia, parestesias, disestesias, deficit motor	Cisplatino, paclitaxel, vincristina, ara-c
Neuropatía autonómica	Estreenimiento, íleo, retenciónurinaria, hipotensión	Vincristina, paclitaxel
Neuropatía craneal	Déficit de pares craneanos	5-FU, vincristina, cisplatino

6. Sistema nefrourinario

Se puede producir hematuria con el uso de oxafosforinas (ciclofosfamida e ifosfamida), tienen toxicidad sobre el epitelio de las vías urinarias produciendo cistitis hemorrágica, por lo que debe prevenirse con el uso de mesna y una buena hidratación.

Los fármacos citotóxicos se pueden eliminar por el riñón y producir falla renal aguda o crónica, sd. nefrótico o tubulopatía. El cisplatino y el metotrexato son fármacos que habitualmente pueden producir esta complicación si no se previene.

La mitomicina – c puede producir sd. hemolítico urémico.

7. Toxicidad Gonadal

Es una manifestación que se presenta con niveles elevados de FSH, siendo normales los niveles de Testosterona y LH.
La amenorrea se manifiesta por elevación de FSH y LH, con descenso de estradiol.

En algunos casos estas toxicidades son irreversibles, por lo que si se quiere conservar fertilidad sobretodo en pacientes con alto porcentaje de posibilidad de curación, se debe hacer conservación de espermios u óvulos antes de iniciar la quimioterapia.

8. Toxicidad Hematológica

Prácticamente todos los fármacos usados en oncología tienen un potencial efecto en la serie hematológica.

Sin embargo este efecto difiere de un fármaco a otro.

Cronológicamente aparece leucopenia y trombocitopenia, más tardíamente anemia.

Para la aplicación de quimioterapia, se debe considerar el estado del paciente, el tipo de tratamiento, la toxicidad durante el ciclo y la recuperación. Hematológicamente, el paciente debe tener un hemograma adecuado es decir, una hemoglobina no menor 10 gr/dl, leucocitos de 3000/mm³ con recuento de neutrófilos de 1500/ mm³ y plaquetas de no menos de 100000/mm³.

Patrones de Mielosupresión

Nadir	fármaco
2-5	Hidroxiurea
4-9	Ara-c, vinblastina, vinorelbina
7-10	Adriamicina, taxanos
9-14	Topotecán, etopósido iv, carboplatino
7-28	6- mercaptopurina
22-29	Vp-16 vo, DTIC
≥ 29	nitrosaurea

Neutropenia Febril

Definición

- Se define como Neutropenia Gº4, osea < 500 neutrofilos por mm³ acompañada de Temperatura > de 38 ° Celsius en 2 oportunidades separadas por 1 hora.
- Se establece el riesgo de complicaciones según escala de riesgo (alto o bajo), la conducta a seguir se define según ella para cada paciente decidiendo hospitalizar o manejar en forma ambulatoria, sin embargo si un paciente a

pesar de tener riesgo bajo por sus condiciones personales y sociales se considera que debe hospitalizarse, esta es la conducta más adecuada. toma

- Todo paciente debe Pancultivarse (hemocultivos, Uro y otros) al diagnóstico e Iniciar antibiótico de amplio espectro (G+ y G-) iv u oral dependiendo del riesgo establecido.

Clasificación según riesgo

RIESGO BAJO	**RIESGO ALTO**
Duración estimada menos de 7 días	Duración estimada mayor a 7 días
Tumor sólido o quimio de mantención	Leucemia en inducción, trasplante de médula ósea
Ausencia de comorbilidad	Comorbilidades: hipotensión, alteraciones de conciencia, deshidratación, dificultad respiratoria, dolor abdominal, infección de catéter, neumonía, insuficiencia renal, hemorragia
Fiebre sin foco	Edad ¿?

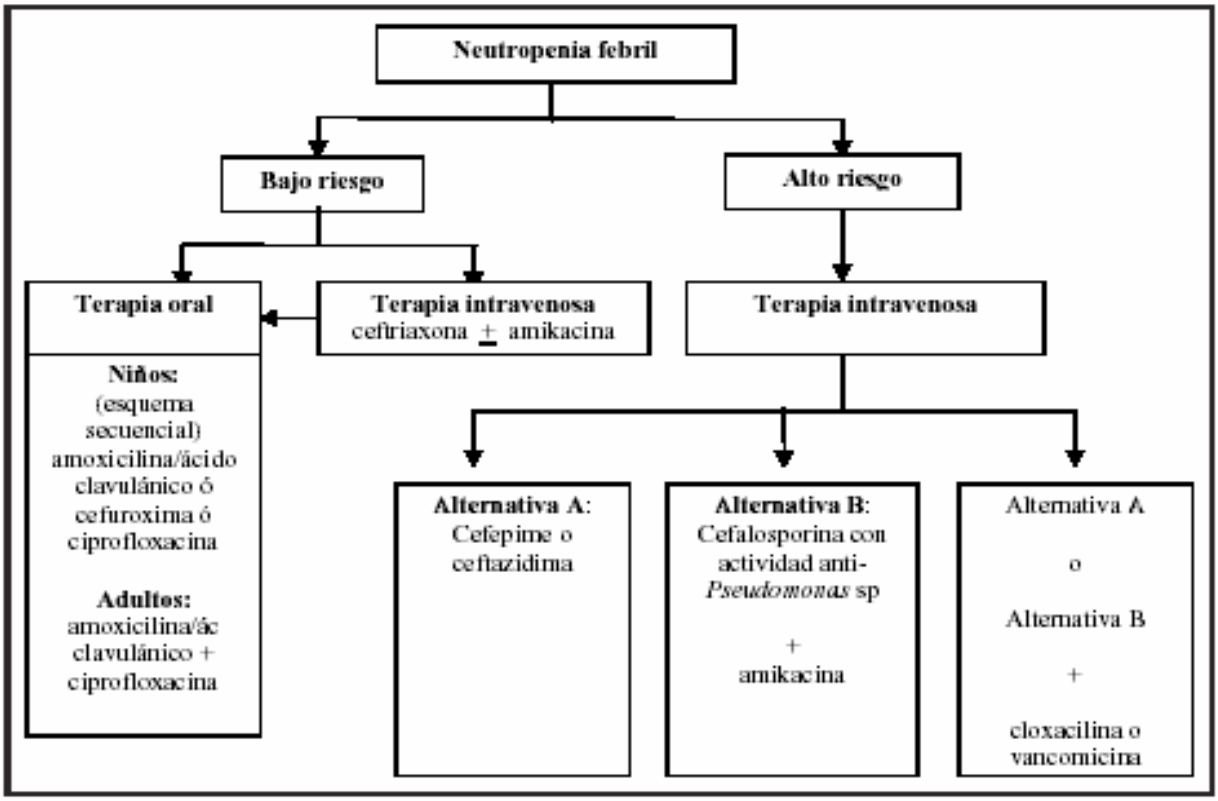
No descartar foco porque inicialmente no exista evidencia (ej ITU sin piuria, condensación aparece con recuperación de neutrófilos)

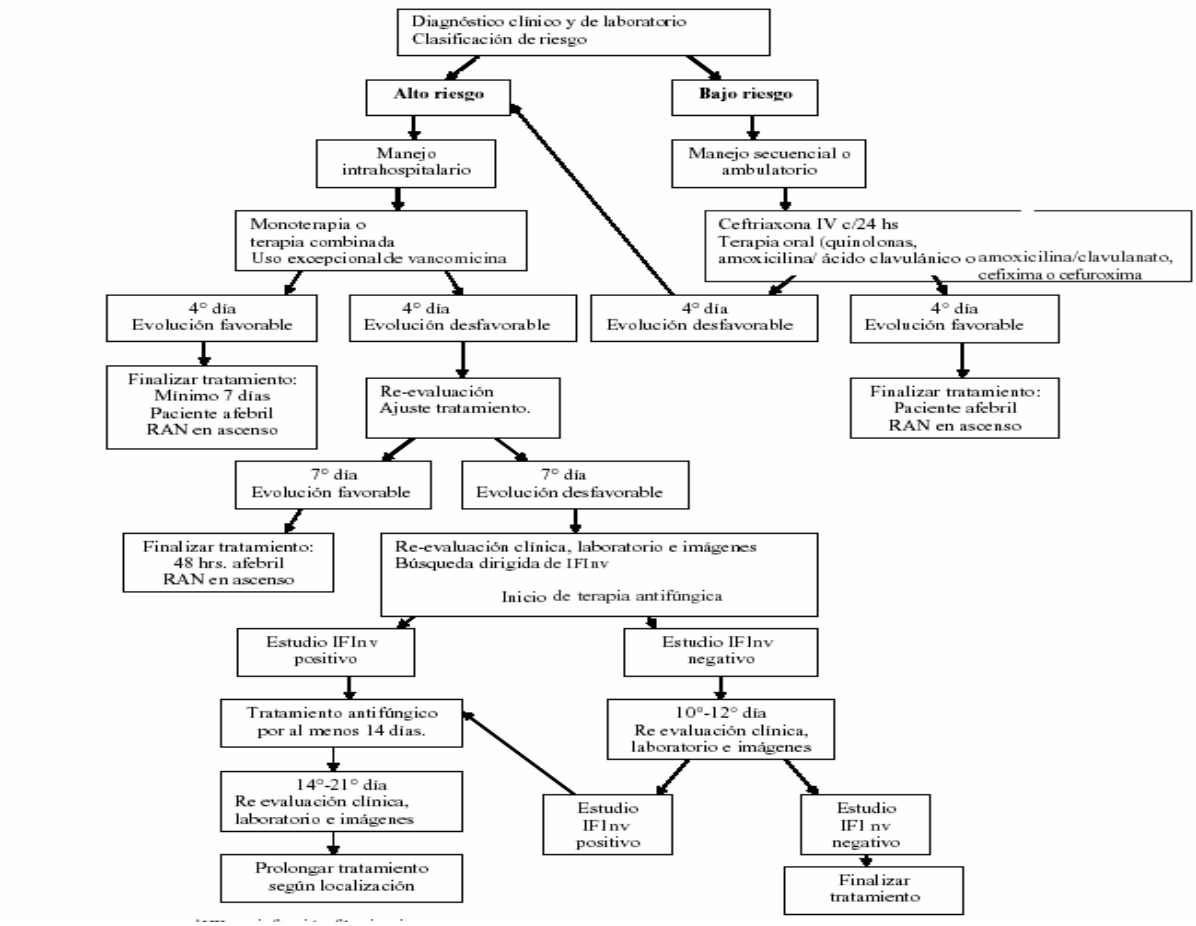
El uso de Factores Estimulantes de Colonia es controvertido, no ha demostrado beneficio en sobrevida, usualmente queda a criterio del tratante.

El uso de antibiótico debe ser para cubrir un amplio espectro, dependerá de la flora preponderante en el centro hospitalario, sin embargo existen recomendaciones:

- **Alto Riesgo**: Ceftazidima ± Aminoglicósido , Imipenem , Cefipime ,etc.
- **Bajo Riesgo** : Cipro + Augmentin, levofloxacino

Se debe adecuar terapia según evolución, agregar vancomicina y/o antifúngicos. La duración del tratamiento será según duración de la fiebre, a lo menos 48 horas más de la duración de fiebre si los focos y cultivos son negativos. No existir foco evidente o cultivo +, se definirá según ellos.


Neutropenia febril
Bajo riesgo
Alto riesgo
Terapia oral
Niños:
(esquema secuencial)
amoxicilina/ácido clavulánico ó cefuroxima ó ciprofloxacina
Adultos:
amoxicilina/ác clavulánico + ciprofloxacina
Terapia intravenosa
ceftriaxona ± amikacina
Terapia intravenosa
Alternativa A:
Cefepime o ceftazidima
Alternativa B:
Cefalosporina con actividad anti-Pseudomonas sp
+
amikacina
Alternativa A
o
Alternativa B
+
cloxacilina o vancomicina



BIBLIOGRAFÍA

1. De Vita V. Cancer Principles and Practice of Oncology. 7th edition. 2005.
2. Harrison, Principios de Medicina Interna, 17 Edición.
3. Abeloff M. Oncología Clínica. 3ª edición. 2005
4. National Cancer Institute. www.cancer.gov
5. OMS. www.oms.org
6. MINSAL. www.minsal.cl
7. Rev. Chil Infect 2005, 22 (Supl 2)

CASOS CLÍNICOS REACCIONES ADVERSAS

Caso clínico 1.

Paciente de 24 años con diagnóstico de cáncer de testículo no seminimatoso en quimioterapia con PEB (cisplatino, etopósido, bleomicina) segundo ciclo, al 9 día comienza con malestar general, fiebre de 38.2 grados Celsius, que no baja con paracetamol. Acude al servicio de urgencia donde se le practican exámenes: hemograma hb de 12.5, blanco de 980 con neutrófilos de 340 por mm^3, plaquetas de 110000 por mm^3.

Rx tórax con nódulos pulmonares múltiples. O.C normal, PCR baja. Se le controla signos vitales: PA 90/ 60, taquipneico, examen general sin foco aparente.

¿Cual sería la conducta a seguir?

a) lo controlaría en 24 hrs con nuevos exámenes
b) lo hospitalizaría, tomaría pancultivos e iniciaría AB iv de amplio espectro
c) lo hospitalizaría, tomaria cultivos e iniciaría AB según resultado de cultivos
d) lo enviaría a su casa con AB orales.
e) Lo dejaría en observación por 6 horas ya que lo más probable es que su cuadro se explique por la enfermedad de base

RETROALIMENTACIÓN:
Correcta b, el paciente está cursando una neutropenia febril, tiene recuente de neutrófilos grado 4 con fiebre > de 38 grados C, con compromiso de hemodinamia y compromiso respiratorio. El paciente debe iniciar tratamiento empírico con AB iv una vez que se hayan tomado los cultivos correspondientes.

Caso clínico 2

Paciente mujer de 61 años con diagnóstico de cáncer de mama izquierda E III, se realizó cirugía conservadora y disección axilar. Antecedentes mórbidos HTA crónica en tratamiento bien controlada. La biopsia tenía RE - (receptor de estrógeno), RP - (receptor de progesterona), cerb B2 -. Fue discutida en comité oncológico decidiéndose quimioterapia en base a antraciclinas y radioterapia.

Con el esquema propuesto, qué examen solicitaría antes de iniciar QTX.

a) Cornariografia
b) Eco cardiograma doppler
c) Eco doppler de Extremidades inferiores
d) Angio Tac
e) ECG

RETROALIMENTACIÓN:
Respuesta Correcta b, ya que las antraciclinas pueden producir daño cardiaco 2º, sobretodo en pacientes con antecedente de HTA, Radioterapia al lado izquierdo(aunque existe estudios que no avalan el aumento de toxicidad salvo que se irradie mamaria interna) y paciente añosa. El examen de elección es el ecocardiograma con fracción de eyección.