

---

---

## TOXICIDAD DERIVADA DE TRATAMIENTOS ANTINEOPLÁSICOS

Leyre Pérez Ricarte

Servicio de Oncología Médica del Complejo Hospitalario de Navarra

Gracias a las mejoras en los tratamientos, se ha producido una disminución en los efectos adversos derivados del tratamiento citotóxico. Así, hoy en día es frecuente la asistencia a pacientes en curso de tratamiento antineoplásico en el servicio de Urgencias. Por ello, en el siguiente capítulo se hace una aproximación a los principales fármacos empleados en la actualidad y a la toxicidad derivada de los mismos.

El capítulo está estructurado atendiendo a las diferentes familias de fármacos antineoplásicos, representadas por aquellos más comúnmente empleados y cuya toxicidad es valorada con frecuencia en el servicio de Urgencias.

### 1. FÁRMACOS ALQUILANTES

- a. Mostazas nitrogenadas
  - i. Ciclofosfamida
  - ii. Ifosfamida
  - iii. Melfalán
- b. Nitrosureas (fotemustina, carmustina, lomustina).
- c. Triazinas
  - i. Dacarbacina, procarbacina
  - ii. Temozolomida (Temodal®)

### 2. ANTIMICROTÚBULOS

- a. Alcaloides de la vinca
  - i. Vincristina. Vinblastina
  - ii. Vinorelbina
- b. Taxanos: paclitaxel, docetaxel, cabazitaxel.

### 3. FÁRMACOS QUE ACTÚAN A NIVEL DE LA TOPOISOMERASA

- a. Antraciclinas
  - i. Adriamicina
  - ii. Epirubicina
  - iii. Doxorubicina liposomal
- b. Epipodofilotoxinas: Etopósido
- c. Derivados de la camptotecina
  - i. Topotecán
  - ii. Irinotecán
- d. Actinomicina D.

### 4. ANÁLOGOS DEL PLATINO

- a. Cisplatino
- b. Carboplatino
- c. Oxaliplatino

## 5. ANTIMETABOLITOS

- a. Antifolatos
  - i. Metotrexate
  - ii. Raltitrexed
  - iii. Pemetrexed
- b. Análogos de pirimidinas
  - i. 5-Fluorouracilo. Capecitabina
  - ii. Gemcitabina

## 6. OTROS

- a. Anti-EGFR: Cetuximab, Panitumumab. Erlotinib, Gefitinib. Afatinib.
- b. Antiangiogénicos: Bevacizumab. Ramucirumab. Alfibercept. Sunitinib. Regorafenib, Pazopanib, Axitinib.
- c. Agentes antiHer2: Trastuzumab. Pertuzumab. Lapatinib.
- d. Anticuerpos anti-CTLA4: Ipilimumab. Tremelimumab.
- e. Imatinib
- f. Inhibidores de m-TOR: temsirólimus, everólimus.
- g. Inhibidores de B-RAF: Vemurafenib
- h. Inhibidores de ALK: Crizotinib. Alectinib.
- i. Factores extracelulares: Interferones

## 7. INMUNOTERAPIA. Manejo de principales toxicidades.

## TOXICIDAD DERIVADA DE TRATAMIENTOS ANTINEOPLÁSICOS <sup>1,2,3</sup>

1. **FÁRMACOS ALQUILANTES:** Reaccionan con las bases nucleicas de ADN, desestabilizando su doble hélice e interfiriendo en su proceso de transcripción y replicación, llevando a la muerte celular. No son específicos de ninguna fase del ciclo celular.
  - a) **MOSTAZAS NITROGENADAS:** Fueron los primeros agentes alquilantes. Principalmente empleados en procesos onco-hematológicos.
    - i. **Ciclofosfamida:** empleada en cáncer de mama, linfomas, leucemias, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, sarcomas óseos y de partes blandas, cáncer de pulmón, entre otros.
      - i. **Mielosupresión:** anemia, leucopenia (muy frecuente), neutropenia y trombocitopenia, con el subsiguiente riesgo de infecciones graves y sepsis. Ocurren principalmente entre la semana 1 y 2 post tratamiento, normalizando los niveles en unos 20 días. Tratamiento de soporte y protocolo de neutropenia febril.
      - ii. **Vías urinarias y toxicidad renal**<sup>4</sup>: (frecuente) cistitis hemorrágica, pielitis, fibrosis, uretritis y hematuria. Tumores urinarios secundarios. La toxicidad urinaria puede precisar la suspensión del tratamiento. Antes de iniciar el tratamiento, corregir obstrucción de vía urinaria si la hubiese.
      - iii. **Cardiotoxicidad:** miocarditis y miopericarditis, pudiendo presentar derrame pericárdico significativo y taponamiento cardíaco. Rara presencia de hemopericardio en relación a miocarditis hemorrágica. Arritmias supraventriculares (flutter y fibrilación auricular) y ventriculares (prolongación grave del intervalo QT asociada a taquiarritmia ventricular). Precaución en paciente con cardiopatía previa.
      - iv. **Toxicidad pulmonar:** neumonitis y fibrosis pulmonar durante y después del tratamiento. Enfermedad pulmonar veno-oclusiva. La manifestación tardía de neumonitis (más allá de los 6 meses), se asocia a mortalidad más alta.
      - v. **Enfermedad hepática veno-oclusiva (EHVO):** principalmente en el uso para acondicionamiento de trasplante de médula ósea. Se inicia de 1 a 2 semanas después del trasplante, manifestado como aumento súbito de peso, hepatomegalia dolorosa, ascitis, ictericia e hiperbilirrubinemia. Factores predisponentes son los trastornos previos de la función hepática o la radioterapia a nivel abdominal.

\* Sobredosis: incluye manifestaciones de toxicidades dependientes de la dosis, principalmente mielosupresión, toxicidad urinaria, cardiotoxicidad (fallo cardíaco), enfermedad hepática veno-oclusiva y estomatitis. No hay antídoto específico para sobredosis de ciclofosfamida. En caso de sobredosis o intoxicación accidental o con intención autolítica, está indicada la hemodiálisis rápida.

\* Interacciones: con fármacos inhibidores/inductores del citocromo p450.

- ii. **Ifosfamida:** Análogo estructural de la ciclofosfamida. Sarcoma de partes blandas y huesos, Carcinoma de células germinales de testículo, linfomas y tumores pediátricos, entre otros.
- **Mielosupresión:** menos supresor que la ciclofosfamida. Aparece entre el día 8 y el día 14 del tratamiento.
  - **Digestivos:** náuseas y vómitos. Hipertansaminasemia leve transitoria.
  - **Urológicos:** Cistitis hemorrágica y no hemorrágica (más urotóxico que la ciclofosfamida). A dosis elevadas puede producir azotemia y necrosis tubular aguda.
  - **Neurotoxicidad:** letargia y confusión, sobretodo en pacientes con insuficiencia renal.
- \* Sobredosis: no existe antídoto. Medidas de soporte. Similar a Ciclofosfamida.  
\* Interacciones: vigilar la administración con fármacos inductores del metabolismo hepático.
- iii. **Melfalán:** melanoma maligno localizado en extremidades y sarcoma localizado de partes blandas en extremidades (en perfusión regional arterial). Mieloma múltiple, cáncer de ovario, neuroblastoma en la infancia (intravenoso).
- **Toxicidad hematológica.** Pancitopenia, anemia hemolítica (menos frecuente).
  - **Trastornos respiratorios (raro):** neumonía intersticial y fibrosis pulmonar.
  - **Trastornos gastrointestinales (muy frecuente):** náuseas, vómitos, diarrea, estomatitis (a dosis altas).
  - **Trastornos hepatobiliares (raros):** hipertransaminasemia leve, hepatitis e ictericia por hiperbilirrubinemia, enfermedad veno-oclusiva (a dosis altas).
  - **Trastornos de la piel (frecuentes):** alopecia, erupciones maculopapulares y prurito.
  - **Trastornos renales:** elevación transitoria de urea en pacientes con daño renal previo.
- \* Sobredosis: No existe antídoto. Los efectos inmediatos son las náuseas y los vómitos. Ocasionalmente diarrea hemorrágica por lesiones en mucosa gastrointestinal. Toxicidad medular.
- b) **NITROSUREAS: (lomustina, carmustina, fotemustina).** Tumores cerebrales primarios, enfermedad de Hodgkin y no Hodgkin, carcinoma microcítico de pulmón, mieloma múltiple, linfoma de células T cutáneo (micosis fungoide),
- **Toxicidad hematológica:** pancitopenia. Habitualmente 3 a 5 semanas después del cese. Limitante de dosis. Nadir tardío (entre 4 y 6 semanas y puede prolongarse de 1 a 3 semanas).
  - **Toxicidad gastrointestinal:** náuseas y vómitos (frecuente).
  - **Trastornos hepatobiliares:** elevación de transaminasas.
  - **Toxicidad pulmonar<sup>5</sup>:** fibrosis pulmonar, neumonitis intersticial (aguda o crónica). Sobretodo con carmustina.
- \* Precauciones: interacción con Cimetidina (fármaco antiulceroso antihistamínico H2), potenciando mielotoxicidad.

c) **TRIAZINAS:**

- i. **Dacarbazina, Procarbicina:** melanoma, Enfermedad de Hodgkin, Neuroblastoma y Sarcoma de partes blandas. Tumores cerebrales.
- **Toxicidad hematológica:** pancitopenia, más frecuente la trombopenia (nadir aparece en semana 4 y recupera en semana 6).
  - **Toxicidad gastrointestinal:** náuseas y vómitos (muy frecuente, severos y pueden ser limitantes de dosis).
  - **Trastornos dermatológicos:** Eritema, urticaria, erupciones maculopapulares, fotosensibilidad, alopecia.
  - **Toxicidad pulmonar:** neumonitis intersticial (procarbicina).
  - **Otros:** crisis vasomotoras (sofocos), síntomas gripales, hipertransaminasemia, parestesias y convulsiones.

\* Precauciones: interacción con Fenitoína y Fenobarbital (inductores enzimáticos). Los alimentos ricos en tiramina, los simpaticomiméticos y los antidepresivos tricíclicos pueden dar lugar a temblores, taquicardia, crisis hipertensiva y ángor debido a su efecto inhibidor sobre la monoaminoxidasa.

- ii. **Temozolomida (Temodal®):** Vía oral. Glioblastoma multiforme, tumores neuroendocrinos.
- **Hematológicos:** trombocitopenia (puede ser permanente precisando suspensión del fármaco) y linfopenia característica (vigilar infecciones por gérmenes oportunistas en función de cifra de linfocitos).
  - **Alérgicos/Dermatológicos:** Rash y alopecia (poco frecuentes)
  - **Gastrointestinales:** Náuseas, vómitos (frecuente), dispepsia.

\* En pacientes en tratamiento con Temozolomida, el tratamiento de la dispepsia deberá realizarse con fármacos antiH2 (Ranitidina), evitándose el uso de inhibidores de la bomba de protones.

## 2. **FÁRMACOS ANTIMICROTÚBULO**

a) **ALCALOIDES DE LA VINCA:**

- i. **Vincristina y vinblastina:** neoplasias hematológicas (leucemias y linfomas), sarcomas de partes blandas, Tumor de Wilms, Sarcoma de Ewing, entre otros.
- **Toxicidad neurológica:** neuropatía periférica (limitante de dosis), inicialmente parestesias y dolor neurítico, posteriormente puede evolucionar a déficit motor, ataxia y parálisis. Puede manifestarse como disfunción autónoma (íleo paralítico, retención aguda de orina, hipotensión ortostática) o afectación de pares craneales. Descartar siempre afectación orgánica mediante pruebas de imagen.
  - **Hematológicos:** mielotoxicidad.
  - **Cardiovasculares:** infarto de miocardio (sobretudo en paciente con irradiación mediastínica previa)
  - **Otros:** Hiperuricemia y en alguna ocasión secreción inadecuada de ADH.
  - **Precauciones:** Inhibidores del citocromo P450 isoenzima CYP3A: incremento de los efectos adversos severos neuromusculares

ii. **Vinorelbina:** Carcinoma de pulmón no microcítico, carcinoma de mama avanzado, carcinoma de ovario, entre otros. Efectos adversos: similares a los previos (menos neurotóxico).

b) **TAXANOS: docetaxel (Taxotere®), paclitaxel (Taxol®). Cabazitaxel.**

i. **Docetaxel (Taxotere®):** cáncer de mama (adyuvancia y enfermedad avanzada), carcinoma de pulmón, cáncer de próstata, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, entre otros.

- **Neutropenia:** limitante de dosis. Nadir a los 7-10 días con recuperación a los 14 días. Menos frecuente anemia y trombopenia.
- **Edemas y retención hídrica:** frecuente. Manejo sintomático.
- **Toxicidad cutánea:** eritema maculo-papuloso en brazos y manos, coloración oscura de las uñas, eritrodistesia palmoplantar.
- **Lagrimeo:** por obstrucción del conducto lagrimal.

ii. **Paclitaxel (Taxol®):** cáncer de mama, ovario, pulmón o endometrio, entre otros.

- **Neutropenia:** limitante de dosis. Nadir entre los días 8-11.
- **Neurotoxicidad<sup>6</sup>:** manifestada en forma de parestesias en manos y pies; raramente evoluciona a neuropatía motora o autonómica. Más frecuente en pacientes diabéticos y alcohólicos.
- **Alteraciones del ritmo cardíaco:** bradicardia asintomática (30%). Menos frecuente bloqueos y arritmias ventriculares.

### 3. FÁRMACOS QUE ACTÚAN A NIVEL DE LA TOPOISOMERASA

a) **Antraciclinas: adriamicina, epirrubicina, doxorubicina liposomal.**

i. **Doxorubicina (Adriamicina):** tumores hematológicos. En tumores sólidos, empleada en sarcomas de partes blandas principalmente, osteosarcoma. Carcinoma de mama metastásico.

- **Toxicidad hematológica:** dosis dependiente. Nadir 10-14 días y recuperación a los 21-28 días. Neutropenia lo más frecuente.
- **Toxicidad gastrointestinal:** Náuseas y vómitos (frecuente), diarrea, mucositis.
- **Cardiotoxicidad<sup>7</sup>:** Toxicidad limitante de la dosis. Puede ser crónica (con fallo cardíaco congestivo con escasa respuesta farmacológica) o aguda (cambios eléctricos, taquicardia sinusal, pericarditis y raramente fallo ventricular izquierdo).
- **Dermatológicos:** Alopecia, rash cutáneo.
- **Renales:** Hiperuricemia con coloración rojiza de orina durante los 2 primeros días (sin significación clínica y debido al proceso de lisis tumoral).

\* **Doxorubicina liposomal** (Caelyx®, Myocet®): empleada en cáncer de ovario. Menor cardiotoxicidad y potencial emetógeno y mayor mucositis y eritrodistesia palmoplantar.

- ii. **Epirrubicina:** en tumores hematológicos, carcinoma de mama, sarcoma de partes blandas, carcinoma gástrico, carcinoma de páncreas, tumores vesicales, entre otros.  
\* Efectos adversos: Similares a doxorubicina.
- b) **Epipodofilotoxinas: Etopósido.** Empleado en tumor testicular de células germinales, Cáncer de pulmón, tumores hematológicos, carcinoma de mama, ovario, esófago, estómago, vejiga, tumor de origen desconocido. Enfermedad trofoblástica gestacional. Sarcomas pediátricos, entre otros.  
\* Efectos adversos:
- **Cardiovasculares:** Hipotensión, taquicardia, rubor facial.
  - **Gastrointestinales:** Náuseas, vómitos, diarreas, mucositis.
  - **Hematológicos:** Mielosupresión (nadir de granulocitos entre los días 7 a 14 y un nadir de plaquetas entre los días 9-16 días).
  - **Hepáticos:** Elevación transitoria de enzimas hepáticos, hiperbilirrubinemia.
  - **Neurológicos:** Neuropatía periférica.
- c) **Derivados de la camptotecina: Irinotecán, Topotecán.**  
\* Indicaciones: Irinotecán para el tratamiento en segunda línea de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico en los que ha fracasado un régimen de tratamiento establecido que contiene 5-fluorouracilo (esquema FOLFIRI: 5Fluorouracilo, Leucovorín, Irinotecán). Tumores de ovario, tumores pulmonares, entre otros.
- i. **Toxicidad hematológica:** neutropenia (nadir 7-9 días), anemia y trombopenia.
  - ii. **Diarrea:** frecuente y en un 40% de los casos puede ser grave. Manejo en función de grado de la diarrea, pudiendo precisar ingreso para formas graves; para formas leves-moderadas tratamiento de soporte y antidiarreicos (loperamida)
  - iii. **Síndrome colinérgico**<sup>8</sup>: habitualmente dentro de las primeras 24 horas. Clínicamente, presencia de diarrea, dolor abdominal, miosis, hipersalivación, dificultad respiratoria, xerosis de mucosas. Tratamiento: soporte vital y atropina (1-3 mg endovenosos cada 3-5 minutos hasta disminuir dificultad respiratoria).
- d) **Actinomicina D.** En esquemas de poliquimioterapia para el tratamiento de tumores de la infancia, como sarcoma de Ewing, tumor de Wilms o rhabdomyosarcoma, entre otros. Tumor de células germinales.
- i. **Toxicidad hematológica:** leucopenia y trombopenia, con nadir a los 8-14 días.
  - ii. **Emesis** (puede ser precoz y grave), **mucositis** y **diarrea**.
  - iii. **Enfermedad venooclusiva hepática y elevación de transaminasas.**
  - iv. **Toxicidad cutánea:** efecto *recall* ("rellamada") en regiones previamente radiadas con aparición de eritema y descamación.
  - v. **Necrosis tisular** en caso de extravasación (es un potente vesicante).
4. **ANÁLOGOS DEL PLATINO (Cisplatino, Carboplatino, Oxaliplatino):**<sup>9</sup> Carcinomas de testículo, ovario, vejiga, retinoblastoma, cabeza y cuello, pulmón. Tumores germinales, esófago, endometrio o cérvix, entre otros. Carcinoma de colon (esquema FOLFOX: Oxaliplatino, Leucovorín, 5-Fluorouracilo)

- a) **Toxicidad renal:** Nefrotoxicidad (necrosis tubular) dosis-dependiente, es acumulativa y limita la dosis (más frecuente con cisplatino). Precisa prehidratación y control de diuresis. Alteraciones electrolíticas secundarias a alteración de función renal (hiponatremia, hipo/hiperpotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia).
- b) **Toxicidad digestiva:** Náuseas y vómitos severos. Ligera elevación de las transaminasas y bilirrubina.
- c) **Ototoxicidad:** dosis-dependiente y acumulativa y que puede ser irreversible; tinnitus y/o pérdida de audición en el intervalo alto de frecuencia (más frecuente con cisplatino). Vértigos, menos frecuente.
- d) **Neurológicos** (más frecuente con Oxaliplatino): Neuropatía periférica (de predominio sensitiva) que empeora con el frío, puede ser irreversible.
- e) **Hematológicos:** pancitopenia.
- f) **Oculares:** Neuritis óptica, papiledema y ceguera cortical (raras)
- g) **Cardiovasculares:** bradicardia, insuficiencia cardiaca congestiva, hipotensión postural, fibrilación auricular o alteraciones de la repolarización. Isquemia miocárdica, vasoespasmo coronario.
- Precauciones: con la administración de fármacos nefrotóxicos en paciente en tratamiento quimioterápico con derivados del platino.

## 5. ANTIMETABOLITOS:

- a) **Antifolatos: Metotrexate, Pemetrexed (Alimta®), Raltitrexed (Tomudex®)**
  - i. **Metotrexate:** cáncer de mama, cabeza y cuello, osteosarcoma, leucemias, linfomas, enfermedad trofoblástica gestacional, entre otras.
    - **Mielotoxicidad:** limitante de dosis, fundamentalmente serie blanca. Nadir a los 4-7 días con recuperación a los 14 días.
    - **Mucositis:** más frecuente la estomatitis. A altas dosis puede provocar úlceras en tracto digestivo y diarreas sanguinolentas. Bajo potencial emetógeno.
    - **Toxicidad renal:** nefrotoxicidad por precipitación de cristales en el túbulo renal.
    - **Neumonitis intersticial** (poco frecuente)
    - **Fibrosis hepática, elevación asintomática de transaminasas.**
  - ii. **Pemetrexed (Alimta®):** empleado en mesotelioma pleural maligno y cáncer de pulmón no microcítico.
    - **Mielotoxicidad:** principalmente neutropenia y trombopenia.
    - **Cutáneas:** síndrome mano-pie, mucositis.
    - **Toxicidad renal y hepática:** asintomáticas habitualmente.
  - iii. **Raltitrexed (Tomudex®):** tratamiento del cáncer colorrectal.
    - **Astenia y anorexia** limitantes de dosis (moderadas-graves).
    - **Mielosupresión:** dosis dependiente. Más frecuente de la serie blanca, con nadir en día 8 y recuperación en día 14.
    - **Alteración de pruebas de función renal y hepática.**

\* Interacciones: la administración concomitante con AAS o AINEs puede disminuir la excreción renal y aumentar la toxicidad renal.



**b) Análogos de pirimidinas:**

**i. 5-Fluorouracilo, Capecitabina (Xeloda®):** Cáncer de mama, tumores digestivos, hepatocarcinoma, tumores de cabeza y cuello, entre otros.

- **Cardiovascular<sup>10</sup>:** Vasoespasmo coronario, miocardiopatía, cambios isquémicos electrocardiográficos, isquemia miocárdica.
- **Digestivos:** náuseas y vómitos, diarrea (sobre todo con capecitabina) y estomatitis.
- **Hematológicos:** pancitopenia (principalmente en forma de neutropenia).

\*Precauciones: Vigilar signos de isquemia miocárdica en paciente bajo tratamiento con 5-Fluorouracilo o Capecitabina. Capecitabina interacciones con fármacos anticoagulantes orales, monitorizar la coagulación en pacientes en tratamiento con ambos fármacos.

**NOTA IMPORTANTE:** Se ha descrito interacción potencialmente mortal entre 5-Fluorouracilo/Capecitabina y Brivudina (Nervinex®), fármaco empleado como tratamiento antiviral. Se debe a la inhibición irreversible que Brivudina produce a nivel de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), siendo esta necesaria para la eliminación del fármaco quimioterápico, por lo que el fármaco se acumula en el organismo siendo su toxicidad potencialmente mortal.<sup>11</sup>

**ii. Gemcitabina:** Carcinoma de pulmón no microcítico, carcinoma de páncreas, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de ovario, entre otros.

- **Pseudocelulitis:** clínica similar a celulitis. No precisa tratamiento antibiótico. Descartar clínica infecciosa y fiebre antes de realizar el diagnóstico de pseudocelulitis.
- **Cardiovasculares** (poco frecuentes): arritmias cardíacas, patología isquémica. Más frecuente, edema periférico.
- **Hematológicos:** pancitopenia, habitualmente neutropenia y trombopenia.
- **Gastrointestinales** (frecuentes): náuseas y vómitos. Hipertransaminasemia asintomática.
- **Respiratorios:** síndrome de distrés respiratorio y neumonitis.
- **Otros:** Neuropatías, parestesias, somnolencia, síndrome hemolítico-urémico, cuadros pseudogripales.
- **Precauciones:** en pacientes en tratamiento con gemcitabina, la presencia de fiebre en las siguientes 24-48 horas posteriores a la administración del fármaco, es frecuente. En ausencia de datos clínicos y analíticos que indiquen infección activa, el manejo puede realizarse de forma ambulatoria con fármacos antitérmicos sin precisar tratamiento antibiótico.

## 6. OTROS TRATAMIENTOS: <sup>12</sup>

### a) **Fármacos anti-EGFR. Cetuximab<sup>13</sup>. Panitumumab. Erlotinib. Gefitinib<sup>14</sup>. Afatinib. Osimertinib.**

Los agentes diana-específicos frente a los receptores de los factores de crecimiento epidérmico han demostrado ser eficaces en el tratamiento de distintos tumores sólidos (tumores digestivos, tumores de cabeza y cuello, tumores de pulmón).

- **Toxicidad cutánea:** es la más frecuente (sobretudo con Cetuximab y Panitumumab). La forma más frecuente es el rash acneiforme (60-80% de los pacientes) y se presenta habitualmente en cara, cuello, cuero cabelludo, escote y espalda, respetando palmas de manos y plantas de los pies. Si la toxicidad es moderada-severa, será preciso suspensión temporal y definitiva del tratamiento en función de la misma y empleo de antibióticos tópicos (doxiciclina tópica) u orales (doxiciclina oral) y valoración por Dermatología.
- **Toxicidad gastrointestinal:** la diarrea es la principal toxicidad limitante de dosis. Habitualmente se potencia por el empleo conjunto de estos fármacos con agentes quimioterápicos. El manejo es el habitual de la diarrea en función de la gravedad de la misma.
- **Hipomagnesemia:** será preciso realizar determinación de magnesio en pacientes con sintomatología muscular bajo tratamiento con fármacos anti-EGFR.
- **Toxicidad pulmonar:** habitualmente en forma de enfermedad pulmonar intersticial. Suele ocurrir en los primeros 90 días de tratamiento y cursa como una neumonía intersticial de aparición aguda. El manejo se basa en la interrupción del tratamiento y la corticoterapia sistémica; es importante descartar la causa infecciosa previo al diagnóstico.

### b) **Antiangiogénicos<sup>15</sup>: Bevacizumab. Ramucirumab. Alfibercept. Sunitinib<sup>16,17</sup>. Regorafenib, Pazopanib, Axitinib.**

Indicaciones: tratamiento de tumores digestivos en conjunto con quimioterapia, tumores renales, tumores ginecológicos, tumores de mama.

- **Hipertensión:** más frecuente con bevacizumab y sunitinib. La toxicidad se debe al efecto vasoconstrictor de los fármacos. El tratamiento se basa en el empleo de drogas vasodilatadoras, tales como IECAs, ARaII o antagonistas del calcio. Si no se logra control de cifras de presión arterial a pesar del empleo de dos fármacos o si hay evidencia de daño orgánico, el tratamiento deberá ser suspendido.
- **Eventos cardiovasculares:** Accidentes isquémicos transitorios (AITs), accidentes cerebrovasculares (ACVs), angina cardíaca o infarto agudo de miocardio (IAM). El manejo de cada evento es el propio de la entidad. Ante cualquiera de estos eventos, se suspenderá el tratamiento antiangiogénico.
- **Hemorragias:** habitualmente se presenta en forma de hemorragia menor en forma de epistaxis; de forma menos frecuente, en forma de hemoptisis, hemorragias gastrointestinales o hemorragias intracraneales. Es manejo será el propio de cada entidad y, en caso de las hemorragias graves, se suspenderá el tratamiento.
- **Perforación digestiva (gástrica, intestino delgado, colon):** se presenta en forma de abdomen agudo y el manejo será consensuado con Cirugía General

teniendo en cuenta situación basal del paciente y características de la perforación. El tratamiento deberá suspenderse tras este evento.

- **Mucositis y diarrea:** el manejo será el habitual de cada entidad.
- **Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS):** toxicidad muy poco frecuente (<0.1%) pero característica de estos fármacos, en relación a la edematización de la sustancia blanca posterior. Se manifiesta en forma de letargia, cefalea, confusión y ceguera, síntomas asociados a hipertensión moderada o severa. Iniciar tratamiento antihipertensivo lo antes posible y suspender fármacos antiangiogénicos.
- **Síndrome de mano-pie, eritrodistesia palmoplantar (EPP):** eritema doloroso precedido de parestesias en palmas de manos y plantas de pies. Más frecuente con sunitinib, sorafenib y regorafenib. No se observa con bevacizumab.
- **Hipotiroidismo:** más frecuente con Sunitinib. Sospecharlo en pacientes con clínica de astenia, cambios tróficos, estreñimiento y letargia. Tratamiento sustitutivo.

**c) Agentes anti-HER2: Trastuzumab. Trastuzumab-Emtansina. Pertuzumab. Lapatinib.<sup>18</sup>**

Empleado en pacientes con tumores de mama con sobreexpresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico EGFR-2 o HER-2 (c-erb B2). Cáncer gástrico.

- i. **TRASTUZUMAB:** anticuerpo monoclonal humanizado IgG1, que se une selectivamente y con alta afinidad al dominio extracelular del EGFR-2 o HER-2.
  - **Cardiotoxicidad:** reversible, idiosincrásica y no se asocia a daño estructural. Habitualmente asintomática y detectada en ecocardiogramas periódicos. Clínicamente puede manifestarse como insuficiencia cardíaca, siendo preciso suspender el tratamiento, así como ante una disminución del 15% en la fracción de eyección con respecto a cifra basal.
  - **Toxicidad pulmonar:** poco frecuente. En forma de neumonitis y fallo respiratorio. Puede aparecer tras la primera dosis de tratamiento o tras 6 semanas del mismo. Otras formas menos frecuentes son la alveolitis neutrofílica aguda y la neumonía organizada.
- ii. **TRASTUZUMAB EMTANSINA (TDM1):**
  - **Hemorragia:** en forma de epistaxis habitualmente.
  - **Elevación de transaminasas.** Habitualmente asintomática.
  - **Disfunción ventricular izquierda:** poco frecuente. Habitualmente reducción asintomática de la fracción de eyección. Vigilar si aparición de clínica de insuficiencia cardíaca y manejo como dicha entidad.
- iii. **PERTUZUMAB:** Anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que se une de forma específica al dominio de dimerización (subdominio II) de la región extracelular del receptor HER2.
  - **Diarrea** (habitualmente grado leve y manejo con tratamiento antidiarreico) **y neutropenia.**
- iv. **LAPATINIB:** inhibidor tirosin-kinasa (ITK) que presenta una acción doble: inhibe el dominio tirosin-kinasa intracelular de EGFR/ErbB-1 y HER-2/ErbB-2.
  - **Diarrea:** efecto más frecuente, habitualmente grados leves-moderados, control con tratamiento antidiarreico. Potenciado si se emplea conjuntamente con Capecitabina.

d) **Anticuerpos anti-CTLA4: Ipilimumab, Tremelimumab.**

Indicaciones: empleado para tratamiento de melanomas y tumores neuroendocrinos.

- **Toxicidad cutánea:** es la más frecuente (hasta en 65% de los pacientes). Aparece en forma de lesiones maculo-papulares muy pruriginosas, habitualmente a las 3-4 semanas del inicio del tratamiento. Poco frecuente pero grave si aparece en forma de Síndrome de Stevens Johnson. Ante formas leves o moderadas el manejo será con corticoides tópicos y fármacos antihistamínicos orales; las formas graves precisarán de corticoides sistémicos y la retirada del fármaco.
- **Toxicidad gastrointestinal:** habitualmente en forma de diarrea, pudiendo cursar con dolor abdominal y rectorragia leve. Habrá que determinar presencia de toxina de *Clostridium difficile*. El tratamiento será el propio de la diarrea en función del grado.
- **Toxicidad hepática:** en forma de elevación asintomática de transaminasas. Realizar diagnóstico diferencial con causa infecciosa o progresión de enfermedad entre otras. En caso de toxicidad grados I y II, el tratamiento es la corticoterapia a dosis bajas durante al menos un mes; en caso de toxicidad grados III y IV, se suspenderá el fármaco y se administrarán corticoides a dosis altas por vía endovenosa.

e) **Imatinib (Glivec®)**

Indicaciones: leucemia mieloide crónica (LMC), cromosoma Filadelfia positivo (Bcr-Abl), tumores del estroma gastrointestinal (GIST) no resecables y metastásicos, entre otros.

- **Hematológicos:** Necrosis medular, hemorragias, pancitopenia.
- **Cardiovasculares:** retención hídrica (habitualmente en miembros inferiores y periorbitario). Retención de fluidos con edemas superficiales
- **Sistema Nervioso Central:** cefalea, mareos, alteraciones del gusto, parestesia, insomnio, neuropatía periférica, hipoestesia.
- **Gastrointestinales (frecuentes):** náuseas, vómitos y diarrea.
- **Musculoesquelético:** calambres musculares, artromialgias generalizadas.
- **Oculares:** Conjuntivitis, aumento del lagrimeo, irritación ocular, visión borrosa, hemorragia conjuntival (poco frecuente).

f) **Inhibidores de m-TOR: temsirólimus, everólimus.**

Indicaciones: tumores de mama receptores hormonales positivos, tumores neuroendocrinos, tumores renales.

- **Toxicidad cutánea:** (la más frecuente). En forma de rash cutáneo que puede ser o no pruriginoso. El manejo se realizará con antibioterapia tópica o sistémica con doxiciclina o clindamicina
- **Mucositis:** dosis dependiente, suele aparecer en la primera semana del tratamiento. Lesiones aftosas habitualmente en cavidad oral y labios (no se objetiva pseudomebrana que suele ser típica de toxicidad derivada de quimioterapia y radioterapia. Manejo con corticoides tópicos y con antifúngicos si hay sospecha de sobeinfeción por hongos.

- **Diarrea:** frecuente. Habitualmente en grados I y II. Manejo con medidas generales y tratamiento antidiarreico.
- **Neumonitis intersticial:** habitualmente asintomáticas, se detectan a los 3 meses del inicio del tratamiento. Si aparece clínica, lo hace en forma de tos y disnea, objetivándose radiológicamente un patrón en “vidrio deslustrado” que afecta a varios lóbulos y de predominio en lóbulos inferiores.

**g) Inhibidores de B-RAF: dabrafenib, vemurafenib.**

Indicaciones: tratamiento de melanoma metastásico con mutación de B-RAF V600.

- **Aparición de carcinomas escamosos de piel.**
- **Fiebre:** suspender el tratamiento si  $T^a > 38.5^{\circ}C$ . Descartar causa infecciosa y, en caso de hacerlo, iniciar tratamiento antitérmico.
- **Uveítis:** valoración por Oftalmología e instauración de tratamiento oportuno.
- **Cardiotoxicidad:** habitualmente asintomática por disminución de la fracción de eyección. En caso de presentar sintomatología, lo hace en forma de insuficiencia cardíaca.
- **Prolongación del intervalo QT.** Aumento del riesgo de arritmias ventriculares.
- **Enfermedad pulmonar intersticial (EPI) / neumonitis:** asintomática habitualmente. Clínica consistente en tos y disnea cuando es sintomática.

**h) Inhibidores de MEK: trametinib.**

Indicaciones: en combinación con dabrafenib para el tratamiento de melanoma metastásico. Toxicidad similar a inhibidores de B-RAF.

**i) Inhibidores de ALK: crizotinib, alectinib, ceritinib, brigatinib, lorlatinib.**

Indicaciones: tumores de pulmón con mutación ALK, algunos tumores hematológicos.

- **Trastornos de la visión:** diplopia, fotopsias, miodesopsias, visión borrosa. Habitualmente leves y que no precisan tratamiento. Descartar afectación cerebral mediante pruebas de imagen.
- **Neumonitis:** pudiendo ser grave en algunos casos. Interrumpir tratamiento e iniciar corticoides vía oral o endovenosa en función de gravedad de clínica.
- **Prolongación del intervalo QT:** aumento del riesgo de arritmias cardíacas.
- **Bradicardia sinusal:** habitualmente asintomática, detectada mediante electrocardiogramas de control. Precisa ajuste de dosis o interrupción del tratamiento.

**j) Factores extracelulares: Interferones.**

Indicaciones: tumores hematológicos. Tumor carcinoide, adyuvancia en melanoma maligno.

- **Toxicidad hematológica** (frecuente): leucopenia, anemia y trombocitopenia. Anemia hemolítica (poco frecuente).
- **Elevación de transaminasas.** Habitualmente asintomática.
- **Síndrome pseudogripal:** fiebre, cefalea, artromialgias generalizadas, astenia.
- **Alteraciones tiroideas** (hipotiroidismo e hipertiroidismo), **hipertrigliceridemia, SIADH, hemorragia retiniana.**

## 7. **INMUNOTERAPIA (proteínas de control inmunológico):**<sup>19</sup>

\* Fármacos: Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, entre otros.

\* Indicaciones: cáncer renal, cáncer de pulmón, tumores uroteliales, melanoma, entre otros. Estudios en marcha y pendiente de aprobación en diferentes tumores.

\* Efectos adversos<sup>i</sup>:

- **Gastrointestinales:** diarrea y colitis, lo más frecuente.

\* **Grado 1** (diarrea <4 deposiciones/día; colitis asintomática): Continuar con tratamiento inmunológico. Control sintomático de la diarrea.

\* **Grado 2** (diarrea 4-6 deposiciones/día; colitis con dolor abdominal y sangre en heces): retrasar tratamiento inmunológico.

- Si regresa a grado 1, reanudar tratamiento inmunológico.

- Si persiste >5-7 días: metilprednisolona 0.5-1 mg/kg/día iv o equivalente oral. Mantener hasta que regrese a grado 1 y posterior disminución progresiva en el mes siguiente.

\* **Grado 3-4** (diarrea >7 deposiciones al día; dolor abdominal intenso con peritonismo; grado 4 potencialmente mortal por perforación):

- Suspender tratamiento inmunológico.

- Iniciar metilprednisolona 1-2 mg/kg/día iv.

- Añadir antibioterapia profiláctica para gérmenes oportunistas.

- Valorar colonoscopia en función de síntomas y en ausencia de signos de perforación intestinal.

- Continuar tratamiento hasta que regrese a grado 1.

- Si persiste >3-5 días, añadir Infliximab 5mg/kg (en ausencia de perforación o sepsis).

- **Renales:**

\* **Grado 1** (creatinina > LSN pero <1.5 el nivel basal): Continuar con tratamiento inmunológico. Vigilar creatinina semanalmente.

\* **Grado 2-3** (creatinina >1.5 valor basal pero <6 LSN):

- Retrasar tratamiento inmunológico.

- Vigilar creatinina cada 2-3 días.

- Iniciar metilprednisolona 0.5-1 mg/kg/día iv o equivalente oral. Mantener hasta que regrese a grado 1 y posterior disminución progresiva en el mes siguiente.

- Si persiste >5-7 días: metilprednisolona 0.5-1 mg/kg/día iv o equivalente oral. Mantener hasta que regrese a grado 1 y posterior disminución progresiva en el mes siguiente.

\* **Grado 4** (creatinina >6 LSN):

- Suspender tratamiento inmunológico.

- Vigilar creatinina diariamente.

- Iniciar metilprednisolona 1-2 mg/kg/día iv.

- Añadir antibioterapia profiláctica para gérmenes oportunistas.

- Valorar colonoscopia en función de síntomas y en ausencia de signos de perforación intestinal.

- Consultar con Nefrología (valorar biopsia renal).

- **Pulmonares:**

- \* **Grado 1** (cambios radiológicos exclusivamente).
  - Valorar suspender tratamiento inmunológico.
  - Seguimiento cada 2-3 días y valorar pruebas de imagen cada 3 semanas hasta normalización.
  - Si empeora, tratar como grados 2,3 o 4.
- \* **Grado 2** (síntomas nuevos, leves a moderados).
  - Retrasar tratamiento inmunológico y consultar con Neumólogo (valorar broncoscopia).
  - Metilprednisolona 1mg/Kg/día oral.
- \* **Grado 3** (síntomas nuevos severos, hipoxia de nueva aparición).
  - Suspender tratamiento inmunológico.
  - Iniciar metilprednisolona 2-4mg/kg/día iv.
  - Consultar con especialista (valorar broncoscopia).
  - Si no mejora tras 48 horas, añadir inmunosupresor (infliximab, ciclofosfamida, Ig endovenosa o micofenolato de mofetilo).

- **Hepáticos** (valorar pruebas de imagen previas para descartar obstrucción).

- \* **Grado 1** (transaminasas x3 LSN y/o Bilirrubina total x1.5 LSN).
  - Continuar tratamiento inmunológico.
  - Vigilar pruebas de función hepática y si empeora tratar como grado 2,3 o 4.
- \* **Grado 2** (transaminasas x3-5 LSN y/o Bilirrubina total x1.5-3 LSN).
  - Retrasar tratamiento inmunológico.
  - Control estrecho de pruebas de función hepática.
  - Reanudar tratamiento si normaliza pruebas de función hepática.
  - Iniciar metilprednisolona 0.5-1mg/kg/día vo si persiste elevación tras 5-7 días. Tras normalización, reducir progresivamente en el mes siguiente.
- \* **Grado 3-4** (transaminasas x5 LSN y/o BLR x3 LSN)
  - Suspender tratamiento o retrasar (este último en caso de transaminasas <8 y BLR <5).
  - Iniciar metilprednisolona 1-2mg/kg/día iv hasta normalización de cifras.
  - Valorar antibioterapia empírica para gérmenes oportunistas.
  - Si empeora o no mejora, iniciar micofenolato de mofetilo (1gramo 2 veces al día).

- **Cutáneos** (erupción cutánea).

- \* **Grado 1-2 (cubre <30% de la superficie corporal):**
  - Tratamiento sintomático (antihistamínicos, esteroides tópicos).
  - Si persiste tras 1-2 semanas: Continuar tratamiento y valorar realización de biopsia cutánea. Valorar inicio de metilprednisolona 0.5-1mg/kg/día vía oral y disminuir progresivamente tras la mejoría.
- \* **Grado 3 (cubre >30% de la superficie corporal):**
  - Retrasar o suspender tratamiento inmunológico en función de la severidad del cuadro.
  - Consulta con Dermatología.
  - Iniciar metilprednisolona 1-2 mg/kg/día iv.
  - Reanudar tratamiento tras mejoría del cuadro.

## **BIBLIOGRAFÍA:**

1. Picó C. Bases farmacológicas del tratamiento antineoplásico. En: Cortés Funes H, Colomer Bosch, R. Principios del tratamiento oncológico. Publicaciones Permanyer. ISBN: 978-84-92620-17-3. Barcelona, 2009, p. 201-218.
2. García Mata J, García-Palomo Pérez A, García Gómez J. Quimioterapia antineoplásica. En: Principios del tratamiento oncológico. Cortés Funes H, Colomer Bosch, R. Publicaciones Permanyer. ISBN: 978-84-92620-17-3. Barcelona, 2009, p. 219-259.
3. DeVita VT. Principles of chemotherapy. En: DeVita VT, Hellman S, Rosemberg SA. Cancer Principles and Practice of Oncology. Filadelfia: Lippincott; 1982. p. 132-55
4. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, 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.
5. Schmitz N, Diehl V. Carmustine and the lungs. Lancet 1997; 349:1712.
6. Lee JJ, Swain SM. Peripheral neuropathy induced by microtubule-stabilizing agents. J Clin Oncol 2006; 24:1633.
7. Khouri MG, Douglas PS, Mackey JR, et al. Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues. Circulation 2012; 126:2749.
8. Cunningham D, Glimelius B. A phase III study of irinotecan (CPT-11) versus best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer who have failed 5-fluorouracil therapy. V301 Study Group. Semin Oncol 1999; 26:6.
9. Guillén Ponce C, Molina Garrido MJ, Carrato Mena A. Cisplatino y análogos. En: Oncomecum 2013. E. Díaz-Rubio, P. Pérez Segura, Publicaciones Permanyer, Barcelona, 2013, p. 25-38.
10. Dalzell JR, Samuel LM. The spectrum of 5-fluorouracil cardiotoxicity. Anticancer Drugs 2009; 20:79.
11. Burgos A y Ordovás JP. Interacciones farmacoterapéuticas clínicamente significativas en Oncología. En Oncología Farmacéutica, Jiménez Torres NV ed. Universitat de València. Valencia 2006. pp. 285-94.
12. Widakowich C, De Castro G, Azambuja E, Dinh P, Awada A Review: Side Effects of Approved Molecular Targeted Therapies in Solid Cancers. Oncologist 2007; 12:1443-55
13. Schrag D, Chung KY, Flombaum C, Saltz L. Cetuximab therapy and symptomatic hypomagnesemia. J Natl Cancer Inst, 2005; 97: 1221-1224
14. Inoue A, Saijo Y, Maemondo M, Gomi K, Tokue Y, Kimura Y et al. Severe acute interstitial pneumonia and gefitinib. Lancet, 2003; 361: 137-139
15. Sane DC, Anton L, Brosnihan KB. Angiogenic growth factors and hypertension. Angiogenesis, 2004; 7: 193-201
16. Kollmannsberger C, Soulieres D, Wong R, Scalera A, Gaspo R, Bjarnason G. Sunitinib therapy for metastatic renal cell carcinoma: recommendations for management of side effects. Can Urol Assoc J. 2007;1(2 Supl): S41-54.
17. Schwandt A1, Wood LS, Rini B, Dreicer R. Management of side effects associated with sunitinib therapy for patients with renal cell carcinoma. Onco Targets Ther. 2009; 2: 51-61.
18. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. J Clin Oncol. 2002; 20: 1215-1221
19. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med. 2012; 366:2443-54
20. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2018; JCO2017776385.