

Areses Manrique, María Carmen*; Castro Gómez, J. Enrique**; López Ansoar, María Elsa***; Pérez López, María Eva*

* Servicio de Oncología

** Servicio de Radioterapia

*** Servicio de Hematología

ESOFAGITIS

En grado leve la presentan todos los pacientes sometidos a irradiación del tórax en la que esté incluido el esófago en el campo de tratamiento o esté muy próximo. Aumenta con QT concurrente y con QT+RT hiperfraccionada.

Clínica

Los síntomas comienzan en la 2ª y 3ª semana de la RT y persisten 1-3 semanas después de terminarla. Incluyen disfagia, odinofagia y, más tarde, dolor constante. Esofagitis crónicas se pueden desarrollar entre los 3 y 8 meses tras finalizar la RT, con disfagia para sólidos por estenosis permanente.

Tratamiento sintomático de la esofagitis aguda

-Evitar la ingesta alcohólica y el tabaco.

-Cuando comienza la disfagia: lidocaína viscosa al 1 ó al 2% o sucralfato antes de las comidas, para favorecer la ingesta de alimentos.

-Analgésicos menores y antiinflamatorios, preferentemente preparados solubles, para facilitar su ingesta. Si hay disfagia severa emplear analgésicos mayores, fentanilo transdérmico o transmucoso.

-Vigilar el desarrollo de candidiasis. Antifúngicos profilácticos o terapéuticos: Nistatina enjuagues e ingerida. Fluco o Itraconazol si candidiasis confirmada.

-En casos severos: hidratación IV, sonda nasogástrica de alimentación o nutrición parenteral, pudiendo ser preciso gastrostomía y hospitalización.

NEUMONITIS

Entre el 1º y 4º mes después de la RT. Dificultad respiratoria, tos y febrícula. Algunos pacientes están asintomáticos y solo se detecta reducción de la función pulmonar en pruebas funcionales. La disnea progresiva es típica, asociada a signos radiológicos de fibrosis en el pulmón irradiado. Pueden verse alteraciones pleurales, elevación del diafragma y desviación de tráquea y mediastino hacia la región radiada, más visibles en TAC.

Tratamiento

Corticoides: 40-60 mg de prednisona al día varias semanas. Considerar sobreinfección si hay empeoramiento con corticoides. Si existe duda puede iniciarse el tratamiento de forma empírica con antibióticos siguiendo con esteroides si no hubiera respuesta. En pacientes que no responden se debe descartar la linfangitis carcinomatosa. El tratamiento va dirigido a aliviar los síntomas. En casos severos pueden ser necesario oxígeno.

MUCOSITIS

La mucosa de las vías aero-digestivas superiores es muy sensible a la acción de la irradiación y agentes quimioterápicos. La mucositis más llamativa es la de la mucosa oral presentando dolor en toda la boca, dolor dental y disfagia. Afecta a la cavidad oral y faringe, pero puede presentarse en la mucosa de cualquier localización que se irradie (fosas nasales, esófago,...). Se observa en todos los pacientes que reciben tratamiento RT o RT/QT por un tumor de cabeza y cuello, con mayor o menor intensidad. Aumenta la morbilidad y el coste del tratamiento. Es una toxicidad dosis-limitante. La odinofagia aparece a las 2-3 semanas mejorando después aunque continúe el tratamiento radioterápico y no desaparece del todo hasta 2-3 semanas después. Al mes casi todos los pacientes están libres de toxicidad. En tumores de paladar blando y amígdala se puede observar, en la primera semana de tratamiento, la afectación de la zona tumoral ("tumorititis"), también en mayor intensidad alrededor de implantes dentales metálicos.

En la exploración del paciente se observan las fases clínicas de los diferentes procesos histológicos y celulares. En la primera semana de tratamiento, aparece la mucosa eritematosa. Corresponde con la fase de infiltrado inflamatorio (Gº I). Al ir depleccionándose la capa basal comienzan a formarse pseudomembranas con aspecto opalescente y blanquecino (Gº II) fácilmente confundibles con candidiasis. Es la fase de mucositis parcheada. A medida que las lesiones anteriores crecen, contactan entre sí confluendo las pseudo-membranas -3ª semana- (Gº III). Posteriormente comienza la recuperación con la maduración de las células basales sanas que no hubieran sido dañadas inicialmente, salvo que aparezca sobreinfección, volviéndose amarillentas o grisáceas las pseudo-membranas.

La exploración es básica para diferenciar la mucositis ocasionada por RT o por QT. En la primera se limita al campo de tratamiento, definido por un "anillo" de eritema intenso, mientras que tras la QT se encuentra diseminada a lo largo de toda la mucosa aero-digestiva. La mucositis severa afecta desde el 60% en pacientes que reciben RT estándar hasta más del 90% en los tratados con fraccionamientos alterados o RT-QT.

Los efectos crónicos de la radiación sobre las mucosas son palidez y adelgazamiento de la misma, con pérdida de la flexibilidad, induración de la mucosa y a veces úlceras crónicas con exposición del hueso subyacente y los tejidos blandos, aunque esto es más raro, de hecho no suele haber mucositis crónica especialmente relevante.

Tratamiento

-Para el dolor *AINEs*, si precisa añadir *opiáceos*. *Betametasona* diluida. Las soluciones anestésicas alivian las molestias locales. Existe una solución magistral que varía ligeramente entre diferentes hospitales: en 1 litro de agua 3 ampollas de betametasona, 1 ampolla de 10 ml de mepivacaína 2%, 1 cucharadita de sal y bicarbonato.

-La *orgoteína* o superóxido dismutasa con Cu/Zn, es capaz de neutralizar radicales libres que están implicados en la eficacia y en la toxicidad de la radioterapia. La dosis habitual es 4-8 mgr/24-48h i.m.

-La glutamina diluida en enjuagues parece beneficiosa. No está clara la dosis.

DIARREA

Expulsión de heces no formadas o anormalmente líquidas, con una mayor frecuencia de defecación. La *aguda* dura menos de dos semanas, *persistente* dura de dos a cuatro semanas, y la *crónica* más de cuatro semanas.

Clínica:

Recoger número de deposiciones y consistencia. Sangre en las heces sugiere infección o mucositis grave. Uso reciente de antibióticos puede inducir colitis pseudomembranosa (infección por *clostridium difficile*). Si había estreñimiento sospechar impactación fecal. Es descartar causa infecciosa y si el paciente ha recibido QT, o RT en el abdomen o la pelvis.

En la exploración valorar datos de deshidratación (pliegue cutáneo, mucosas secas, hipotensión, disminución de diuresis). Determinar la temperatura corporal, exploración abdominal y tacto rectal.

Entre **las pruebas complementarias**: muestra de heces para aspecto y examen microbiológico y estudio de toxinas, hemograma y bioquímica sanguíneas, sistemático de orina y Rx de abdomen en bipedestación.

Tratamiento varía según la gravedad:

-*Sin signos de gravedad*:

Manejo ambulatorio, identificar causa, reposición hidroelectrolítica vía oral.

-*Con signos de gravedad* (duración mayor de 48h, deshidratación, hipotensión, fiebre, vómitos): Tratamiento hospitalario, identificar causas, reposición hidroelectrolítica vía IV. Si TAS < 80mmHg monitorizar diuresis.

-Pueden usarse *antidiarreicos* (loperamida) si diarrea no infecciosa.

-*Tratamiento específico*:

Diarrea infecciosa (con y sin neutropenia febril): Ver capítulo de infecciosas

Impactación fecal: tacto rectal, enemas y laxantes.

Por fármacos (QT) o RT abdomino-pélvica: loperamida, codeína, octreótido sc.

EMESIS.

Entre el 70-80% de los pacientes que reciben QT sufren náuseas y vómitos.

Patrones de emesis secundaria a quimioterapia:

1. Emesis anticipatoria: Antes del inicio de QT o en los primeros momentos de la infusión, en pacientes que han recibido al menos un ciclo previo.

Antieméticos son poco eficaces. Útiles intervenciones de prevención, técnicas psicológicas y las benzodiazepinas.

2. Emesis aguda: aparece en las primeras 24 horas tras la QT.

3. Emesis tardía: Tras 24 horas de la QT. Puede durar entre 3 y 7 días. Frecuentemente se asocia a la administración de cisplatino.

4. Emesis refractaria: aparece en sucesivos tratamientos cuando la profilaxis y/o el rescate antiemético han fracasado previamente.

Fármacos antieméticos

1. Antagonistas de los receptores de dopamina: Actúan en la zona desencadenante quimiorreceptora. Los más empleados son: *Fenotiacinas*: Clorpromacina (Largactil®), tietilperazina (Torecan®); *Butirofenonas*: Haloperidol (Haloperidol®); *Benzamidas*: Metoclopramida (Primperan®).

2. Antagonistas de los receptores serotoninérgicos (antagonistas 5-HT3): *Ondansetrón* (Zofrán®, Yatrox®), *Granisetron* (Kytril®), *Palonosetrón* (Aloxi®).

3. Corticoesteroides: Se usan unidos a otros antieméticos. *Dexametasona*.

4. Antagonistas de la sustancia P: Mayor efectividad en el control de náuseas y vómitos diferidos. Aprepitant (Emend®), o Fosaprepitant (Ivemend®)

5. Benzodiacepinas: Sin actividad antiemética intrínseca. Son útiles como coadyuvantes especialmente en la prevención de emesis anticipatoria.

Tratamiento de la emesis inducida por la quimioterapia

	Altamente emetógena	Moderadamente emetógena	Poco emetógena
Emesis aguda	Anti 5-HT3 + DXM + Fosaprepitant	Anti 5-HT3 + DXM (fosaprepitant)	DXM, metoclopramida
Emesis retardada	DXM + Aprepitant	DXM o anti 5- HT3	
Emesis refractaria	Anti 5-HT3 (valorar cambio de fármaco), DXM, metoclopramida, benzodiacepinas		

TOXICIDAD NEUROLÓGICA

Puede aparecer inmediatamente o diferida (incluso tras largos periodos desde la finalización del tratamiento). El daño depende del fármaco empleado, de la duración y la dosis acumulada.

1. Neuropatía periférica: *Sales de Platino (cisplatino u oxaliplatino), Vincristina, Vinorelbina, Paclitaxel, Docetaxel*. Es el daño neurológico más frecuente. Se ven alteraciones en las fibras de conducción nerviosa, secundariamente pérdida de sensibilidad, generalmente en extremidades. Puede haber parestesias y disestesias en dedos de manos y pies, tras semanas de tratamiento, dosis-dependiente. Mejoría lenta y progresiva tras cesar QT (puede quedar cierto nivel de daño irreversible).

Tratamiento: suspensión o reducción de la dosis de QT neurotóxica. A veces existe dolor neuropático, que precisa de la asociación de antiinflamatorios, opiáceos, antidepresivos y/o anticonvulsivos.

2. Encefalopatía aguda: *5-FU, Ciclofosfamida, Ifosfamida, Carmustina, Interferón, Interleukina-2, Procarbazina, Citarabina, metrotexate, Fludarabina*. Consiste en confusión progresiva asociada a alucinaciones, afasia, letargia, somnolencia y ocasionalmente convulsiones y coma. Se inicia durante la QT. Se resuelve habitualmente entre 10-14 días después de cese del tratamiento.

3. Encefalopatía crónica: *Citarabina, Metrotexate, Ifosfamida, Carmustina, Cisplatino*. Instauración progresiva de una demencia. Se inicia entre los 2 meses y 2 años tras tratamiento, puede progresar hasta el coma y la muerte.

4. Toxicidad cerebelosa: *Citarabina, 5-FU*. Aparecen ataxia, dismetría, disartria o nistagmo. Inicio agudo, puede haber daños irreversibles.

5. Parálisis Pares Craneales: *Vincristina, Paclitaxel*. Parálisis facial o movimientos oculares rápidos.

6. Mielopatía: *Citarabina, Metrotexate*. Incontinencia urinaria o fecal y alteraciones sensitivas o motoras. Tras horas o días postQT, curso progresivo.

7. Leucoencefalopatía posterior reversible (LPR): *Bevacizumab, Sorafenib*. Se manifiesta como cefalea, letargia, confusión, o ceguera, por edematización de la sustancia blanca posterior. Suele asociarse a HTA moderada o severa. Interrumpir la QT causal, e iniciar antiHTA. Los síntomas se resuelven en días. **TOXICIDAD CUTÁNEA**

Toxicidad	Agente	Características	Tratamiento
-----------	--------	-----------------	-------------

Flebitis	Múltiples	Tumefacción, dolor, eritema	AINE Medidas locales
Extravasación	Múltiples	Tumefacción Puede llegar a necrosis y lesión crónica	Parar infusión Medidas locales Elevación miembro
Dermatitis	Metrotexate, 5-FU, Docetaxel, etc...	Fotosensibilización, descamación, eritema	Protección solar Dirigido según cuadro
Eritrodisestesia palmoplantar	Adriamicina, 5-FU, docetaxel, capecitabina...	Disestesias, edema y eritema. Descamación, ulceración	Valorar stop fármaco Corticoides, piridoxina
Toxicidad ungueal	Docetaxel, Adriamicina, epirrubicina	Onicodistrofia, onicolisis	Cuidados de las uñas Betadine gel, antibiótico si es preciso
Alopecia	Múltiples	Se inicia a las 2-3 semanas Recuperación 2-4 meses tras fin quimioterapia	No hay tratamiento específico
Hipertricosis, tricomegalia	Sunitinib, pazopanib, sorafenib	Hipertricosis, tricomegalia	No hay tratamiento específico
Fotosensibilidad	Múltiples	Reacciones de fotosensibilización	Evitar exposición solar Protección solar
Rash acneiforme	Erlotinib, gefitinib, cetuximab, panitumumab, lapatinib	Erupción cutánea en zonas ricas en glándulas sebáceas Sobreinfección, costras	Ver texto

Tratamiento

- **Reacciones leves:** lavado de las zonas afectadas con jabón antiséptico 2 veces al día (Sato detergente líquido®; Germisdin gel®). Se pueden asociar Corticoides tópicos (Peitel crema®,) por la mañana y eritromicina tópica (Loderm gel®* (2%), Eridosis®* (toallitas 2%)) por la noche. Se puede añadir hidroxicina (Atarax®) 25 mg /8 horas y Doxiciclina 100 mg/24 horas
- **Reacciones graves:** suspender el medicamento por unos 7-10 días.

Considerar el tratamiento de reacciones leves valorar el uso de Isotretinoína en dosis bajas (10 a 20 mg diarios).

TOXICIDAD CARDIOVASCULAR

Toxicidad cardíaca

Cardiopatía inducida por antraciclinas. Puede ser aguda (arritmias, derrames, o síndrome miocarditis-pericarditis) o crónica (desde disfunción ventricular subclínica hasta fallo cardíaco congestivo). Ésta se relaciona con dosis acumulativas.

Toxicidad por 5-fluorouracilo, capecitabina y tegafur: cardiopatía isquémica secundaria a vasoespasmo.

Ciclofosfamida: puede producir necrosis miocárdica hemorrágica y vasculitis coronaria.

Paclitaxel: puede producir desde bradicardia asintomática (lo más frecuente) hasta defectos de conducción, isquemia cardíaca y taquicardia ventricular de forma excepcional.

Trastuzumab: desde disfunción ventricular leve hasta fallo cardíaco congestivo manifiesto. La toxicidad cardíaca es mayor cuando se asocia con antraciclinas.

Alteraciones de la tensión arterial (TA): Principalmente por inhibidores de Tirosin-kinasa, antiangiogénicos, cisplatino, vinblastina, VP16 y bleomicina

CITOPENIAS POSTQUIMIOTERAPIA

1. Anemia

1.1 Generalidades

Etiología multifactorial. En muchos casos presente al diagnóstico. La quimioterapia se asocia a anemia por efecto tóxico directo sobre la eritropoyesis e indirecto por disminución de EPO secundaria a nefrotoxicidad. Presenta efecto acumulativo tras diversos ciclos.

1.2 Valoración inicial

1.3 Indicaciones para soporte transfusional^[1]

Asintomáticas (pacientes estables hemodinámicamente)	Sin compromiso cardiológico: mantener Hb entre 8-9 g/dL
	Con compromiso cardiológico: Mantener Hb > 10 g/dL
Sintomáticas	En función de características clínicas

1.4 Manejo de AEE: Darbeopetina alfa

1.4.1 Generalidades: Objetivo: evitar las necesidades transfusionales, con inicio de AEE si Hb<10 g/dl.No indicación si el tratamiento es con intención curativa. Incrementan el riesgo trombótico, sobre todo en asociación a determinados tratamientos, como Inmunomoduladores (Lenalidomida, Bortezomib...), Tamoxifeno o Hb>12 g/dl

1.4.2 Tratamiento

- Determinar basalmente y si fracaso terapéutico: Ferritina, Sat Transferrina, Sideremia. Mantener: Ferritina> 800 ng/dl y Sat. Transferrina > 20%
- Una dosis semanal con control a los 14 días. Reducir dosis en un 25-50% si incremento >1g/dl sobre niveles previos. Puntos de corte a las seis y nueve semanas con ajuste de dosis para mantener Hb en torno a 10 g/dl.
- Cese de tratamiento al finalizar QT y/o ausencia de respuesta tras 8-9 semanas de tratamiento a pesar de depósitos de Fe correctos.

2. Neutropenia

2.1 Generalidades

Secundaria a desplazamiento de la hematopoyesis fisiológica y/o mielosupresión por efecto tóxico directo. La duración y la profundidad de la neutropenia depende del regimen utilizado y de factores asociados al paciente. La presencia de neutropenia conlleva un riesgo infeccioso y compromete la curación de la neoplasia: disminución de dosis / retraso en el siguiente ciclo.

2.2 Valoración inicial / Indicación de estimulantes de colonias

2.2.1 Neoplasias órgano sólido / neoplasias no mieloides

Profilaxis primaria: administración de G-CSF durante el primer ciclo de QT, previo a desarrollo de neutropenia.

Profilaxis secundaria: administración de G-CSF tras los siguientes ciclos, una vez se ha producido un episodio de NF. Evaluar previo a cada nuevo ciclo el riesgo de neutropenia febril.

- Si G-CSF en profilaxis previa:
 - Filgastrim -> Continuar
 - Pegfilgastrim -> No G-CSF
- No G-CSF en profilaxis previa:
 - Considerar su uso si existen factores de riesgo de complicaciones infecciosas o una mala evolución clínica: neoplasia no controlada, neumonía, disfunción multiorgánica, edad>65 años, micosis invasiva...

2.2.2 NMPc (No indicación)

2.2.3 SMD constituye una opción de tratamiento. Uso compasivo

2.2.4 Leucemias agudas

Contraindicado G-CSF profiláctico en pacientes con asociación QT + RT.

2.3 Pautas de administración

Administrar por vía SC 24-72 después de finalizar tratamiento:

1- Filgrastim : 5 ug/kg/día(viales de 480 mcg ,300 mcg)

2- Pegfilgrastim :6 mg en dosis única .No evidencia suficiente en ciclos con periodicidad menor o igual a 2 semanas!

3- Lenograstim

2.4 Efectos secundarios de G-CSF

- Frecuentes: dolores osteomusculares (administrar 30' antes Paracetamol), elevación leve de LDH, Fosfatasa alcalina, hiperuricemia, leucocitosis.

- Menos frecuentes: rash, urticaria, edema facial.

- Raros: Disnea, distress respiratorio, rotura esplénica.

3. Trombopenia

Soporte transfusional en función de cifras plaquetarias y presencia /ausencia de clínica hemorrágica factores de hiperconsumo (ver capítulo correspondiente)

4. Otras citopenias

Linfopenia: considerar medidas de profilaxis ante determinados tratamientos (análogos purinas, anticuerpos monoclonales)/niveles de CD4<200: Pneumocystis jirovecci, virus familia herpes....

BIBLIOGRAFÍA

1. Ana Blasco Cordellat, Carlos Camps Herrero "Efectos secundarios de la quimioterapia". Sociedad Española de Oncología Médica. Viernes 10 de Junio de 2011. <http://www.seom.org/infopublico/guia-actualizada/efectos-secundarios-de-la-quimioterapia> [Consulta: 16 de Octubre de 2011].
2. -NCCN.org "NCCN Guidelines for Supportive Care". NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Versión 1.2012. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#supportive [Consulta: 18 de Octubre de 2012].
3. -César A. Rodríguez Sánchez, Juan J.Cruz Hernández, María Isabel Ruiz Martín. Manual de Urgencias en Oncología. Edición 2011.