

LICENCIATURA EN ENFERMERÍA Y OBSTETRICIA

**MANUAL DE TOXICIDAD EN APARATOS  
Y SISTEMAS DE ONCOLOGIA PEDIATRICA**

**TESINA**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
LICENCIADA EN ENFERMERÍA Y OBSTETRICIA

**PRESENTA:**

LIZBETH CRUZ SANCHEZ

**ASESOR:**

L.E.O. CONCEPCIÓN MONROY AGUILAR



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# ÍNDICE:

I. INTRODUCCIÓN.....	4
II. OBJETIVOS .....	6
2.1. GENERAL .....	6
2.2. ESPECÍFICOS .....	6
III. JUSTIFICACIÓN .....	7
IV. CONTENIDO.....	8
4.1. ¿QUE ES EL CÁNCER? .....	8
4.1.1. ETIOLOGÍA .....	8
4.2. DATOS Y CIFRAS .....	9
V. MODALIDAD DEL TRATAMIENTO .....	10
5.1. OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO .....	10
5.2. TIPOS DE QUIMIOTERAPIA .....	12
5.3. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA.....	14
5.4. TOXICIDAD ASOCIADA A QUIMIOTERAPICOS.....	14
5.5.1. COMO EVALUAR LA TOXICIDAD .....	15
VI. TOXICIDAD POR APARATOS Y SISTEMAS .....	17
VII. TOXICIDAD HEMATOLÓGICA .....	18
7.1. MIELOSUPRESIÓN .....	19
7.2. PANCITOPENIA.....	20
7.3. ANEMIA.....	20
7.4. LEUCOPENIA .....	21
7.5. NEUTROPENIA .....	21
7.6. TROMBOCITOPENIA .....	22
VIII. TOXICIDAD DIGESTIVA O GASTROINTESTINAL .....	22
8.1. MUCOSITIS.....	23
8.2. DIARREA.....	25
8.3. ESTREÑIMIENTO .....	25
8.4. EMESIS .....	25
IX. TOXICIDAD PULMONAR .....	30
X. TOXICIDAD HEPÁTICA .....	32
XI. NEFROTOXICIDAD / UROTOXICIDAD .....	32
11.1. SÍNDROME DE LISIS TUMORAL .....	35
XII. NEUROTOXICIDAD .....	36
XIII. CARDIOTOXICIDAD .....	39
XIV. TOXICIDAD VASCULAR.....	41

XV. TOXICIDAD DERMATOLÓGICA .....	41
15.1. NECROSIS CUTÁNEA POR EXTRAVASACIÓN.....	42
15.2. ALOPECIA.....	43
15.3. FOTOSENSIBILIZACIÓN.....	43
15.4. HIPERPIGMENTACIÓN CUTÁNEA .....	44
XVI. TOXICIDAD GONADAL .....	44
XVII. ALTERACIONES EN LOS ÓRGANOS DE LOS SENTIDOS .....	45
XVIII. CARCINOGENESIS .....	46
XIX. TOXICIDAD TARDIA.....	47
XX. OTRAS TOXICIDADES.....	48
XXI. CLASIFICACIÓN CRONOLÓGICA DE LA TOXICIDAD POR CITOSTATICOS .....	49
XXII. PRECAUCIONES DE LA ADMINISTRACIÓN DE LA QUIMIOTERAPIA.....	50
XXIII. IMPACTO SOBRE LA CALIDAD DE VIDA .....	51
XXIV. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE EFECTOS SECUNDARIOS A LA QUIMIOTERAPIA	52
XXV. CONCLUSIÓN .....	53
XXVI. BIBLIOGRAFÍAS.....	54

## I. INTRODUCCIÓN

El término cáncer infantil generalmente se utiliza para designar distintos tipos de patologías malignas que pueden aparecer en los niños antes de cumplir los 15 años. El cáncer infantil es poco frecuente, pues representa entre un 0,5% y un 4,6% de la carga total de morbilidad por esta causa. Las tasas mundiales de incidencia oscilan entre 50 y 200 por cada millón de niños en las distintas partes del planeta. (OMS, 2020) Mientras que a nivel nacional de acuerdo con los datos del Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes (RCNA) las tasas de Incidencia (por millón) hasta el 2017 fueron: 89.6 Nacional, 111.4 en niños (0 a 9 años) y 68.1 en Adolescentes (10-19 años). Por grupo de edad, el grupo de 0 a 4 años presentó la mayor tasa de incidencia con 135.8, mientras que el grupo de adolescentes entre los 15 y los 19 años tuvo la menor incidencia con 52.6. (CENSIA, 2019).

En muchos países el cáncer es la segunda causa de muerte en niños mayores de un año, superada sólo por los accidentes. (OPS, 2020). En México es la principal causa de muerte entre los 5 y 14 años de edad.

Afortunadamente, en los últimos años se han registrado avances muy importantes en el tratamiento, ya que se han incorporado nuevos fármacos denominados de forma general agentes biológicos diana-específicos, fármacos antidiana o terapias dirigidas. Se trata de fármacos que reconocen las características específicas de las células tumorales, actuando directamente sobre proteínas o mecanismos implicados en la proliferación y crecimiento de estas células y que constituyen parte fundamental para el desarrollo de la célula tumoral.

Los antineoplásicos o quimioterápicos ejercen su acción actuando sobre las células cancerígenas, derivadas de células sanas y que comparten con éstas procesos metabólicos y funcionales, por lo que cualquier fármaco que actúe sobre ellas también lo hará en mayor o menor grado sobre todas las demás células del organismo. De ahí que los tratamientos quimioterápicos asocian una serie de efectos más o menos graves, sobre el resto del organismo denominándose efectos tóxicos o secundarios. (SEOM, 2020)

Su espectro de toxicidad, el rango de gravedad de ésta y los posibles efectos adversos derivados de un uso prolongado de los mismos aún permanece en estudio, presentado la mayoría de los pacientes problemas en la piel, el cabello, las uñas o los ojos.

La toxicidad asociada al tratamiento es un aspecto muy importante, principalmente por la influencia negativa que ejerce sobre la calidad de vida de los pacientes, así como el riesgo vital que puede suponer en algunas circunstancias. Los efectos secundarios producen gran temor en los pacientes, aunque en la mayoría de los casos son más soportables de lo esperado. (SEOM, 2020).

En el presente manual se describirá la toxicidad en aparatos y sistemas a causa de los quimioterapicos, se dará a conocer información obtenida de distintos autores, de acuerdo a ello se seleccionó la mejor información para brindar datos más específicos al personal de enfermería que labora en las áreas de preparación y administración de los agentes citotoxicos.

## II. OBJETIVOS

### 2.1. GENERAL

Reconocer la falta de aptitud y actitud de los profesionales de la salud en la administración de la quimioterapia, conocer los distintos efectos adversos e identificarlos, y así brindar medidas preventivas orientadas a controlar los síntomas en el paciente pediátrico.

### 2.2. ESPECÍFICOS

- Implementar y reforzar los conocimientos sobre los fármacos antineoplásicos en los profesionales de salud.
- Brindar cuidado integral al paciente con cáncer en el aspecto bio-psico-social durante el proceso diagnóstico, de tratamiento, rehabilitación y estado terminal.
- Evitar o minimizar los efectos tóxicos de los medicamentos antineoplásicos mediante una exhaustiva evaluación previa a cada ciclo de quimioterapia.
- Determinar el nivel de conocimientos que tienen los familiares sobre los efectos adversos de la quimioterapia en las alteraciones en aparatos y sistemas del organismo.

### III. JUSTIFICACIÓN

El presente manual se realizó con el fin de dar a conocer las deficiencias en la atención al paciente oncopediátrico, e informar sobre cómo corregir estos errores que muchas veces perjudican e incluso cuestan la vida de los pacientes.

Estar capacitados más que una obligación, debe ser una responsabilidad, para así poder conocer los efectos secundarios asociados a cada uno de los fármacos antineoplásicos, lo cual permitirá tener un buen control sintomático y una mayor calidad de vida en los pacientes pediátricos.

Es importante señalar que no todos los pacientes experimentan efectos secundarios, ni el mismo grado de toxicidad. La prevención de los efectos secundarios, por medio de la información y de los tratamientos de soporte logra minimizar su gravedad.

El profesional de enfermería como miembro del equipo multidisciplinario, al desarrollar sus funciones en el servicio de oncología pediátrica incluye aspectos educativos encaminados a orientar a la familia sobre los efectos adversos de la quimioterapia conduciendo a la colaboración tanto de la familia como del mismo, sin que este llegue a influir negativamente en la evolución de su tratamiento. De ser así el presente manual podrá contribuir a implementar promoción a la salud encaminada a la prevención de efectos adversos.

## IV. CONTENIDO

### 4.1. ¿QUE ES EL CÁNCER?

El término cáncer es genérico y designa un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del cuerpo; también se habla de tumores malignos o neoplasias.

Una característica del cáncer es la multiplicación rápida de células anormales que se extienden más allá de los límites normales y pueden invadir partes adyacentes del cuerpo y propagarse a otros órganos. Este proceso se denomina metástasis (*causa principal de muerte por cáncer*). (OMS, 2020)

#### 4.1.1. ETIOLOGÍA

El cáncer afecta a personas de todas las edades y puede aparecer en cualquier parte del cuerpo. No obstante, a diferencia del cáncer que afecta a adultos, se desconocen las causas de la inmensa mayoría de los casos en los niños. Se han realizado muchos estudios para tratar de encontrarlas, pero hay pocos cánceres causados por factores ambientales o relacionados con los hábitos en esas edades. Las medidas de prevención del cáncer en los niños deben centrarse en los comportamientos que impedirán que presenten cánceres prevenibles cuando sean adultos. (OMS, 2020)

El cáncer se produce por la transformación de células normales en células tumorales en un proceso en varias etapas que suele consistir en la progresión de una lesión precancerosa a un tumor maligno.

Estas alteraciones son el resultado de la interacción entre los factores genéticos del paciente y tres categorías de agentes externos, a saber:

- **Carcinógenos físicos**, como las radiaciones ultravioletas e ionizantes.

- **Carcinógenos químicos**, como los componentes del humo de tabaco, las aflatoxinas (contaminantes de los alimentos) y el arsénico (contaminante del agua de bebida).
- **Carcinógenos biológicos**, como determinados virus, bacterias y parásitos.

La OMS mantiene una clasificación de los agentes cancerígenos a través de un órgano especializado, el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (CIIC).

#### 4.2. DATOS Y CIFRAS

- Cada año se diagnostica cáncer a cerca de 400 000 niños y adolescentes de entre 0 y 19 años.
- En los países de ingresos altos, donde la población suele disponer de acceso a servicios integrales, más del 80% de los niños afectados de cáncer se curan, pero en muchos países de ingresos medianos y bajos la tasa de curación es del 15% al 45%.
- Por lo general, el cáncer infantil no se puede prevenir ni detectar mediante cribado (tamizaje).
- La mayoría de los cánceres infantiles se pueden curar con medicamentos genéricos y con tratamientos de otros tipos, como la cirugía y la radioterapia.
- Las defunciones evitables de niños debidas al cáncer en los países de ingresos medianos y bajos se producen a consecuencia de la falta de diagnóstico, los diagnósticos incorrectos o tardíos, las dificultades para acceder a la atención sanitaria, el abandono del tratamiento, la toxicidad y las mayores tasas de recidivas. (OMS, 2020)

En México, el cáncer infantil es la primera causa de muerte por enfermedad entre los 5 y los 14 años de edad, cobrando más de 2 mil vidas anuales.

Solamente el 5% de los casos de cáncer ocurren en niños, sin embargo, cada niño que no sobrevive al cáncer pierde en promedio 70 años de vida productiva.

<b>TIPOS DE CÁNCER MAS COMUNES</b>
Leucemias
Cáncer encefálico
Linfomas
Tumores solidos
Neuroblastoma
Tumores de Wilms

Los tipos de cáncer más comunes en menores de edad son: Leucemias (48%), Linfomas (12%) y Tumores del Sistema Nervioso Central (9%). De acuerdo con los datos más recientes del Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes, hasta 2017 las tasas de incidencia por millón fueron: 89.6 Nacional, 111.4 en niños de 0 a 9 años y 68.1 en adolescentes de 10 a 19 años.

## **V. MODALIDAD DEL TRATAMIENTO**

### **5.1. OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO**

<b>La estrategia terapéutica a plantear es distinta dependiendo del objetivo perseguido, que puede ser:</b>	
<b>Curación (terapia curativa).</b>	La consecución de un estado libre, clínica y patológicamente de enfermedad es el objetivo primario del tratamiento del cáncer.
<b>Paliación de síntomas y/o prolongación de la supervivencia (terapia paliativa)</b>	Manteniendo el estado funcional del paciente y su calidad de vida.
<b>Uso experimental</b>	En ensayos clínicos en fase I, determinando la dosis segura de una nueva estrategia en humanos.

(Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria)

El tipo de terapia más apropiada se determina en función de los objetivos planteados, con el tratamiento del tipo de tumor y su extensión, y de condiciones del paciente como su estado funcional, edad y patología concomitante.

La quimioterapia tiene un papel limitado en el tratamiento primario del cáncer localizado, siendo la base del tratamiento de los tumores diseminados, en los cuales la cirugía y la radioterapia tienen escaso valor.

<b>El tratamiento del cáncer diseminado incluye varias situaciones clínicas:</b>	
<b>Cánceres que, por su naturaleza, se consideran de amplia diseminación en el momento del diagnóstico.</b>	Aquí se incluyen la mayoría de neoplasias hematológicas, como leucemias, y algunos linfomas. En estos casos la quimioterapia se utiliza como tratamiento primario y con intención curativa o de prolongar la supervivencia.
<b>Cánceres con diseminación metastásica clínicamente evidente.</b>	La quimioterapia es sólo muy raramente curativa en el tratamiento de tumores sólidos metastásicos. Se administra con el objetivo de prolongar la vida o de paliar síntomas.
<b>Cánceres que, si bien parecen localizados</b>	Pueden haber desarrollado micrometástasis clínicamente indetectables.

Finalmente, si bien la ventaja principal de la quimioterapia respecto a la cirugía y la radioterapia es su capacidad de llegar a la mayoría de células corporales, en algunas ocasiones se administra en regiones corporales concretas para tratar la enfermedad localizada o en los denominados santuarios (áreas corporales como el sistema nervioso central o los testículos, en donde la mayoría de antineoplásicos no penetran bien, pudiendo en ellas hallarse protegidas las células tumorales de los efectos de los quimioterápicos sistémicos).

## 5.2. TIPOS DE QUIMIOTERAPIA

Existen tres formas de empleo de la quimioterapia	
<b>De inducción</b>	Es la utilizada como tratamiento primario a pacientes que presentan enfermedad avanzada y para los cuales no hay tratamiento alternativo
<b>Adyuvante</b>	Administración de un tratamiento sistémico (con agentes antineoplásicos, hormonales o biológicos) después de que el tumor primario ha sido tratado mediante un método local, bien cirugía o radioterapia.
También puede administrarse cuando el tumor primario se ha eliminado mediante antineoplásicos, como ocurre en el tratamiento de las leucemias agudas: en esta patología una vez se ha eliminado la evidencia clínica de la enfermedad con un tratamiento antineoplásico agresivo (inducción), la terapia postremisión incluye las terapias de consolidación y mantenimiento.	
<b>Neoadyuvante o primaria</b>	Indica el uso de quimioterapia como tratamiento inicial de pacientes que presentan un tumor localizado para el cual existe la alternativa de un tratamiento local, pero que no es totalmente efectivo.

### **Posible curación inducida por QT**

- Leucemias agudas
- Linfoma de Hodgkin
- Cáncer de testículo
- Cáncer microcítico de pulmón
- Neuroblastoma
- Tumor de Wilms
- Sarcoma de Ewing
- Coriocarcinoma
- Linfomas de grado intermedio
- Linfoma linfoblástico
- Linfoma de Burkitt

### **Tumores en los que hay respuesta a la QT en estadios avanzados pero no-curación**

- **Leucemias crónicas**
  - Cáncer de vejiga
  - Mieloma múltiple
- Linfomas de bajo grado
- Cáncer de cabeza y cuello
- Glioblastoma multiforme
- Sarcoma de partes blandas
  - Cáncer gástrico
  - Cáncer colorrectal

## **Clasificación de los tumores en función de su respuesta a la QUIMIOTERAPIA**

### **Posible curación inducida por QT adyuvante o neoadyuvante**

- Cáncer de mama
- Cáncer colorrectal
- Sarcoma osteogénico
- Sarcoma de partes blandas
- Cáncer de cabeza y cuello

### **Tumores que presentan pobre respuesta a la QT en estadios avanzados**

- Sarcoma osteogénico
- Cáncer de páncreas
- Cáncer de células renales
- Cáncer de tiroides
- Cáncer no microcítico de pulmón
- Melanoma

### 5.3. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA

Se han utilizado diferentes clasificaciones para evaluar la respuesta de un tipo específico de tumor o de un paciente frente a un régimen quimioterápico. Los criterios de la OMS internacionalmente aceptados de valoración de la respuesta de una enfermedad medible, determinada sobre las masas tumorales (uni o bidimensionalmente, y calculando la suma de todas las masas medibles) son:

<b>Remisión completa (RC)</b>	Desaparición de toda evidencia clínica del tumor, en dos observaciones separadas al menos cuatro semanas.
<b>Remisión parcial (RP)</b>	Reducción de al menos un 50% en todas las masas, sin progresión en ninguna o aparición de otras nuevas, al menos durante cuatro semanas.
<b>Enfermedad estable (EE) o No cambio (NC)</b>	Reducción menor del 50% o crecimiento inferior al 25% de cualquiera de las masas medibles.
<b>Progresión de la enfermedad (PE)</b>	Reducción menor del 50% o crecimiento inferior al 25% de cualquiera de las masas medibles.

Para algunos tumores concretos existen distintas clasificaciones que valoran la respuesta de acuerdo a sus características de crecimiento.

### 5.4. TOXICIDAD ASOCIADA A QUIMIOTERAPICOS

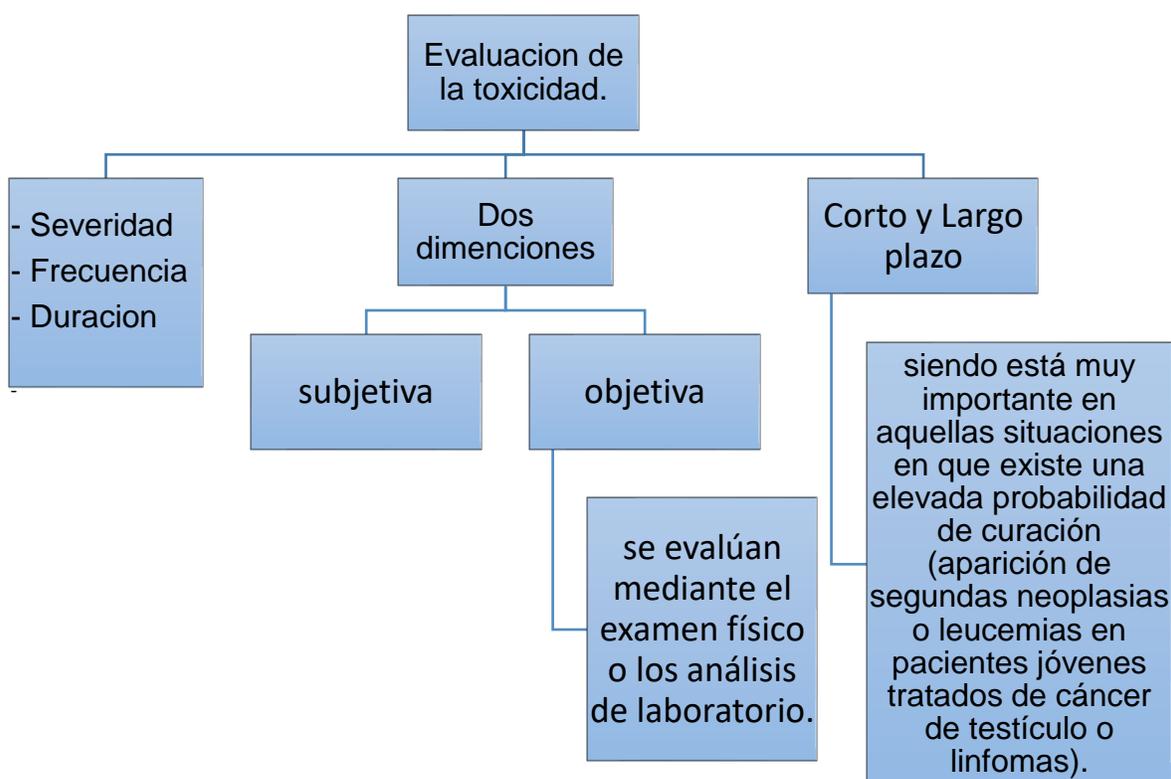
La recolección prospectiva de la toxicidad, mediante escalas de valoración homogénea, toma gran auge en la especialidad, ya que ello ha permitido no sólo establecer la eficacia de los diferentes tratamientos, sino también el poder comparar los resultados de los distintos centros o grupos de trabajo.

Las escalas más utilizadas son las de la OMS, la Common Toxicity Criteria (CTC) del National Cancer Institute (NCI) americano, y para la evaluación específica de la neurotoxicidad la escala del M. D. Anderson, clasificando todas ellas la

toxicidad en 5 grados (0, 1, 2, 3, 4) de menor a mayor. Previamente hay que recoger la situación basal del enfermo con el objeto de poder comparar pacientes con similares características, mediante escalas de valoración de funcionalidad como la de Karnofsky, que gradúa, de mejor a peor, del 100% a 0%, y del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), que lo hace del 0 al 4.

### 5.5.1. COMO EVALUAR LA TOXICIDAD

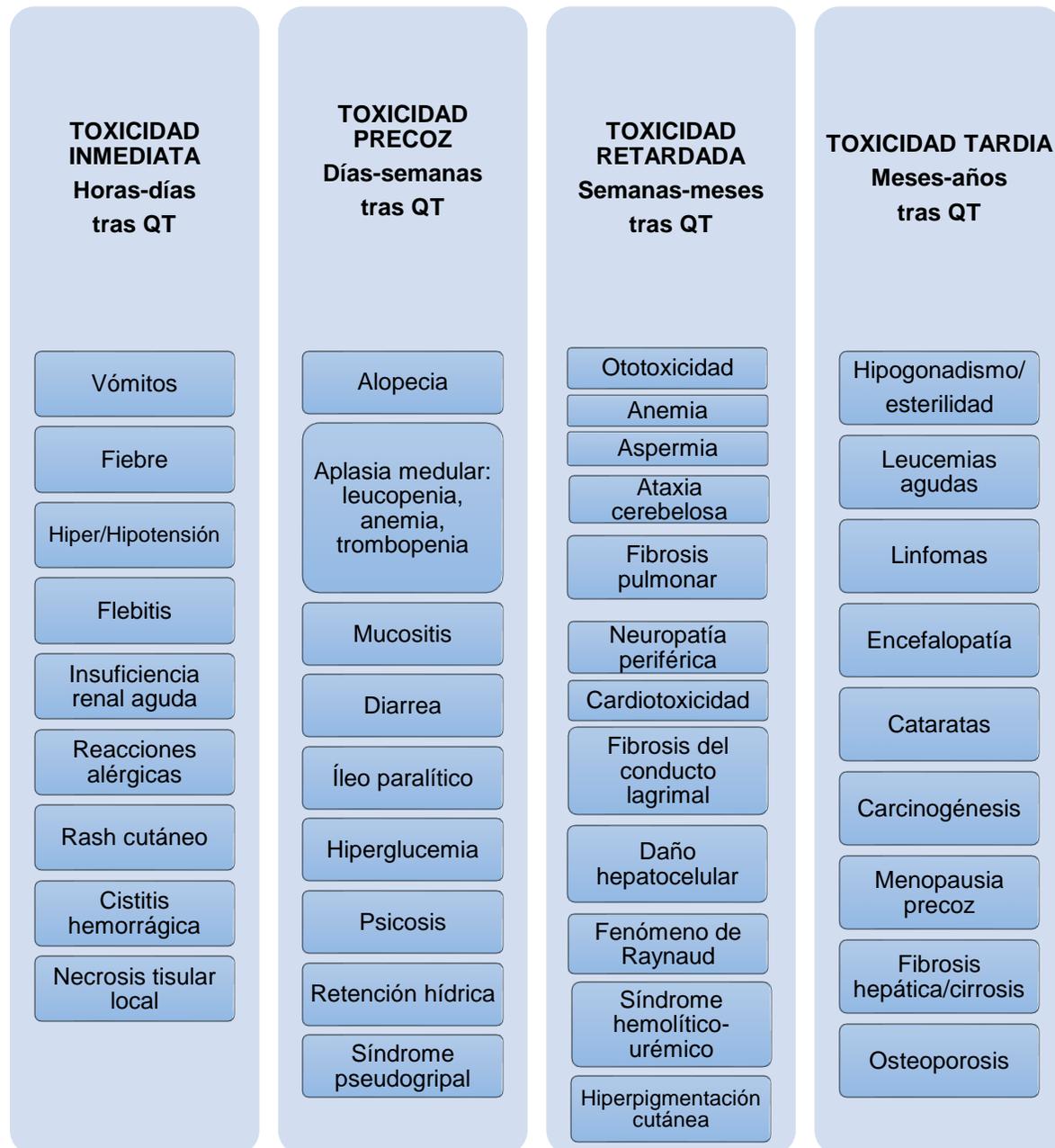
Muchos de los efectos tóxicos podrían ser evitados o minimizados mediante una exhaustiva evaluación tras cada ciclo de quimioterapia.



Los criterios comunes de toxicidad (CTC) son un sistema ordenado según la severidad y la afectación de los diferentes órganos o sistemas. Cada centro puede emplear un sistema de gradación de la toxicidad, siendo los más empleados: los del NCI, ECOG u OMS. (SEOM, 2020)

Es importante conocer los efectos secundarios asociados a cada tipo de fármaco quimioterápico, para de esta manera prevenir la aparición de toxicidad lo que permita tener un buen control sintomático y una mayor calidad de vida.

### Clasificación de la toxicidad en función del momento de aparición



(SEOM, 2020)

## VI. TOXICIDAD POR APARATOS Y SISTEMAS

### Definición de toxicidad:

Son aquellos efectos indeseables causados por la administración de un fármaco antineoplásico. La probabilidad de que ocurra un efecto secundario depende del estado físico y psicológico del paciente, de la existencia de un tratamiento previo, la dosis, esquema y vía de administración del fármaco y la concurrencia de otros tratamientos. La dosis y esquema de administración óptimas de un fármaco son aquellas que proporcionan el máximo beneficio con una toxicidad tolerable.

### **La intensidad de la toxicidad depende de dos vertientes**

1. Fármaco = Dosis: Calculada por la superficie corporal del paciente.
2. Paciente = Estado funcional de los órganos y sistemas aplicados en el metabolismo y excreción del medicamento.

El tratamiento es sistémico y la toxicidad llega a todos los sitios, aparatos y sistemas que hay en el organismo.

La evaluación y seguimiento de la toxicidad se debe realizar prospectivamente de acuerdo a la escala de la Organización Mundial de la Salud (OMS) o los criterios comunes de toxicidad (CTC) del National Cancer Institut (NCI) americano, clasificados ambos en función de los órganos y sistemas afectados.

**En estas escalas se utiliza una numeración de 0 a 4 para indicar el grado de afectación.**

<b>0 = normal</b>	• Sin efectos secundarios
<b>1</b>	• Efecto adverso ligero
<b>2</b>	• Efecto adverso moderado
<b>3</b>	• Efecto adverso grave y no deseado
<b>4</b>	• Efecto adverso muy grave o incapacitante.

## VII. TOXICIDAD HEMATOLÓGICA

La toxicidad en la médula ósea es el efecto secundario más importante que producen los antineoplásicos, siendo el factor limitante de dosis para la mayoría de ellos, si bien existen algunas excepciones (estreptozotocina y bleomicina). El momento en que se manifiesta en relación a la administración, su gravedad y duración dependen tanto del citostático como de la dosis empleada.

Esta toxicidad afecta mucho más frecuentemente a leucocitos y plaquetas que a eritrocitos. Por esta razón, las consecuencias inmediatas son la susceptibilidad a las infecciones y a las hemorragias, así como la aparición de anemia. Estas primeras constituyen, en su mayoría la primera, la principal causa de mortalidad de estos pacientes. La aparición en estos últimos años de los factores de crecimiento hemopoyético (G-CSF y GM-CSF) ha contribuido considerablemente a la prevención y tratamiento de la leucopenia, ya que aceleran la recuperación de los neutrófilos y/o macrófagos, disminuyendo el riesgo de infección, acortando la duración de la aplasia medular y la hospitalización, y permiten aumentar la intensidad de dosis de la quimioterapia.

Actualmente, estos factores están indicados en la reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de la neutropenia febril en pacientes con enfermedades malignas tratados con quimioterapia citotóxica convencional y en la reducción de la duración de la neutropenia en los pacientes sometidos a tratamiento mieloablativo seguido de trasplante de médula ósea o de sus precursores y que se considere presenten un mayor riesgo de experimentar neutropenia grave prolongada. También está indicado en la movilización de células progenitoras de sangre periférica autóloga, utilizado sólo o después de la quimioterapia mielosupresora, para acelerar la recuperación hematopoyética mediante la infusión de dichas células, tras el tratamiento de supresión o ablación de la médula ósea.

En la cuarta edición de las recomendaciones de la American Society of Clinical Oncology para la utilización de factores estimulantes, recomienda su uso en profilaxis primaria cuando el riesgo de neutropenia febril es superior al 40%, pero respecto a la profilaxis secundaria establece que la reducción de dosis es la opción

inicial en pacientes con neutropenia febril excepto en pacientes con tumores quimioterables.

En el caso de la trombocitopenia, las transfusiones de plaquetas pueden provocar reacciones alérgicas o una aloinmunización, lo que limita su eficacia. La trombopoyetina (MGDF) ha demostrado ser un estimulador potente de la producción plaquetar frente a la asociación paclitaxel-carboplatino, pero su uso, así como el de otras citoquinas, no ha alcanzado todavía la práctica clínica rutinaria. La aparición de anemia postquimioterapia ha sido significativamente retrasada por la utilización de la eritropoyetina, especialmente en pacientes tratados con cisplatino con dosis preventivas tres días por semana por vía subcutánea. Su elevado coste debe ser valorado teniendo en cuenta el coste de almacenamiento de la sangre y sus derivados, la reducción del riesgo de infecciones relacionadas con las transfusiones y por la mejora de la calidad de vida de los pacientes.

## **7.1. MIELOSUPRESIÓN**

La Médula Ósea es uno de los tejidos que con mayor frecuencia es dañada por la quimioterapia, ya que la totalidad de sus células se encuentran en proceso de división.

La mayoría de los fármacos citotóxicos son capaces de inducir en mayor o menor grado depresión de la función hematopoyética de la medula ósea. Puesto que la vida media de los hematíes (120 días) es muy superior a la de los leucocitos (6 h) y plaquetas (5-7 días), la mielosupresión se manifiesta en su fase aguda como una leucopenia o trombocitopenia, mientras que la anemia solo aparece en fases más tardías del tratamiento.

El patrón de mielosupresión de los diferentes fármacos es variable. Algunos como la mostaza nitrogenada, la ciclofosfamida, el metrotexato, la vinblastina, etc presentan un patrón de depresión unimodal, con máxima caída del recuento leucocitario periférico de 8-10 días y una recuperación posterior. Por el contrario otros fármacos como el melfalán, BCNU y la mitomicina C originan una caída inicial

a los 8-10 días, seguida de un descenso posterior mas marcado en la cuarta o quinta semana.

## 7.2. PANCITOPENIA

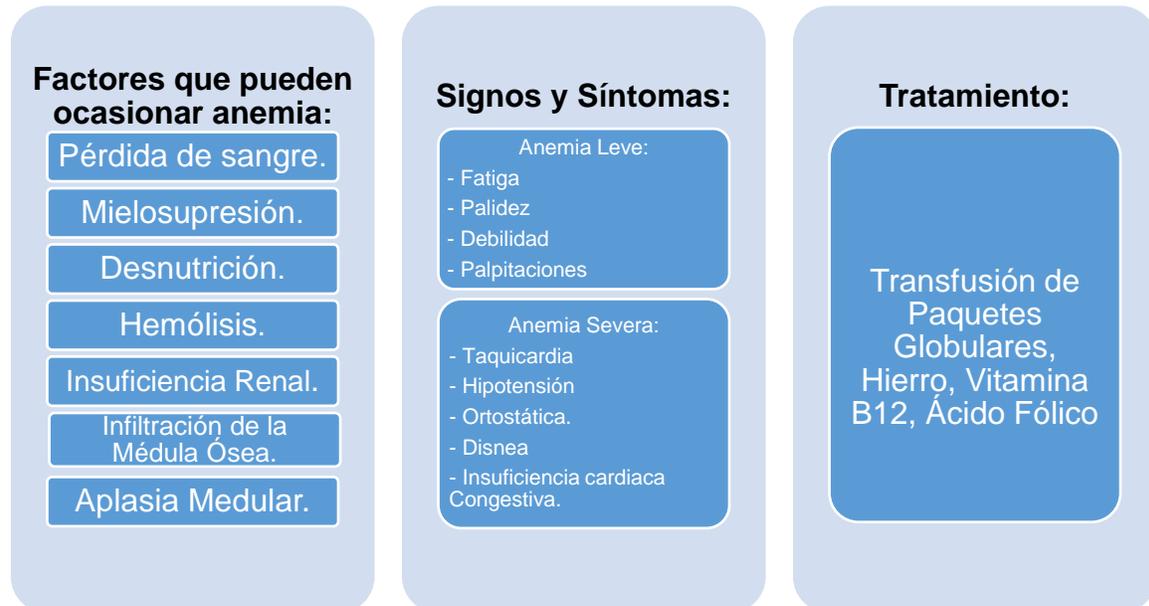
Se refiere a la disminución global de las tres líneas celulares del tejido hematopoyético (Eritrocitos, Leucocitos y Plaquetas).

**La pancitopenia se traduce en:**

<b>Anemia</b>	• Síndrome anémico
<b>Leucopenia</b>	• Fiebre o Infección
<b>Trombocitopenia</b>	• Hemorragia

## 7.3. ANEMIA

Clínicamente es la disminución por debajo de las cifras normales de la concentración de hemoglobina o del número de eritrocitos de manera absoluta, debido a la pérdida o destrucción de los eritrocitos o a trastornos en su formación. El 60% de los pacientes con Cáncer presentan anemia siendo multifactorial.



## 7.4. LEUCOPENIA

Reducción del número de leucocitos en sangre por debajo de 5000

### Valores normales de leucocitos:

- Valores de referencia 4000 a 12000 mm<sup>3</sup>, por arriba de 12000 se habla de leucocitosis y por debajo de 4000 leucopenia.

La disminución de los leucocitos por quimioterapia lleva consigo la presencia de una granulocitopenia y linfocitopenia.

Los granulocitos constituyen en la persona sana los elementos más importantes en la defensa antimicrobiana. Al reducir su concentración en sangre periférica, hay una gran tendencia a infecciones.

La linfocitopenia indica la existencia de una inmunosupresión. El déficit de los linfocitos T facilita las infecciones vírica, fúngicas y de protozoos y la depresión de los linfocitos B favorece las infecciones.

## 7.5. NEUTROPENIA

Deficiencia anormal de células neutrófilas en la sangre.

### Grados de neutropenia:

- de 500 neutrófilos totales	Grave a Severa
De 500 a 1000 NT	Moderada
De 1000 a 1500 NT	Leve

- Con menos de 1500 NT no se debe administrar quimioterapia a menos que la indique el médico.
- Con menos de 300 NT se aísla al paciente.

Tratamiento: Poliantibioticoterapia para cubrir las necesidades de gérmenes tanto positivos como negativos y alcanzar altos niveles bactericidas en sangre sin presentar efectos indeseables.

**La infección es la primera causa de muerte en el enfermo con Cáncer.**

## 7.6. TROMBOCITOPENIA

Disminución del número de plaquetas en sangre. Debido al efecto supresor de la quimioterapia administrada.

La trombocitopenia de leve a moderada es bien tolerada y en ausencia de hemorragia no requiere terapéutica de reemplazo.

- de 50 000	Tiene mayor riesgo de Sangrado
- de 20000	Ocurren hemorragias continuas y espontáneas

Signos y Síntomas:

- Equimosis.
- Petequias.
- Gingivorragia.
- Hematuria
- Hematemesis
- Epistaxis.

Tratamiento:  
Administración de  
concentrados  
Plaquetarios.

Pese a los intentos realizados con diversos fármacos, no existe por el momento tratamiento alguno preventivo de la mielosupresión, por lo que el manejo del paciente que desarrolla este efecto secundario se basa en medidas de soporte (transfusiones de hematíes, plaquetas, leucocitos, antibiótico terapia, etc.).

## VIII. TOXICIDAD DIGESTIVA O GASTROINTESTINAL

Son los efectos indeseables que van a producir diversos trastornos tóxicos sobre todo el tubo digestivo, dañando la mucosa gástrica.

Los fármacos citotóxicos pueden producir diversos efectos tóxicos sobre el tubo digestivo (emesis, mucositis, trastornos del ritmo intestinal). Globalmente la toxicidad gastrointestinal, junto a la alopecia y mielosupresión, es la toxicidad más frecuente del tratamiento antitumoral.

La toxicidad se clasifica en:		
INMEDIATA	MEDIATA	TARDIA
Emesis Nauseas Vomito	Mucositis Anorexia	Problema hepático Ileo paralítico Diarrea

## 8.1. MUCOSITIS

La mucosa del tracto gastrointestinal, por tratarse de un tejido en continua proliferación, es muy sensible a la acción de la quimioterapia. La toxicidad resultante se denomina mucositis o estomatitis. Se manifiesta de forma más retardada y suele afectar con mayor incidencia a la mucosa oral, aunque puede extenderse a otras áreas del tubo digestivo. Se presenta con más frecuencia en aquellos pacientes sometidos a dosis elevadas de quimioterapia o a ciclos de tratamiento prolongados. Se manifiesta con una sensación de quemazón inicial, que puede evolucionar a úlceras en 2-3 días. Habitualmente la mucositis revierte con lentitud en los 8-10 días siguientes a su aparición.

***Por ejemplo; el tiempo medio de renovación del epitelio de la mucosa oral es de 5 a 7 días, por lo que la estomatitis pos-quimioterapia se produce habitualmente tras este periodo de latencia.***

Casi todas las familias de citostáticos pueden producir mucositis. A nivel individual hay que destacar especialmente doxorubicina, etopósido, 5-fluorouracilo (sobre todo cuando se administra en infusión continua), metotrexato y vinblastina.

Las consideraciones del cuidado de la boca son de importancia vital en la prevención de la mucositis. Si, a pesar de ello, se instaura la mucositis, las medidas a seguir son:

- Enjuagues con suero fisiológico, bicarbonato sódico o ambos.
- Higiene de la boca antes y después de las comidas.
- Evitar el agua oxigenada, ya que impide la granulación del tejido y su curación.
- Evitar alcohol, glicerina, limón y dentríficos abrasivos.
- Evitar alimentos secos, pegajosos, ácidos, picantes y comidas calientes.
- Ingerir una dieta blanda e incrementar el aporte de líquidos.

En algunos pacientes se observa la denominada mucositis intestinal. Tal es el caso de 5-fluorouracilo administrado en perfusión continua (sus derivados orales tienen menor incidencia de este efecto adverso) y la quimioterapia a dosis altas en el tratamiento de tumores sólidos. El 5-fluorouracilo presenta todo tipo de toxicidades a nivel gastrointestinal, tales como estomatitis, úlceras, esofagitis y diarrea, siendo todas ellas frecuentes, llegando a ser la toxicidad limitante de la dosis. Aunque se han empleado numerosos fármacos tanto en la profilaxis como en el tratamiento de la mucositis, no existen resultados concluyentes sobre la efectividad de los mismos. Las disoluciones que contienen un anestésico local como la lidocaína al 1-2% suelen proporcionar buenos resultados, siempre que se tenga la precaución de no efectuar gargarismos, ya que pueden producir problemas de deglución. El sucralfato se muestra más eficaz en la prevención de la mucositis que en el tratamiento una vez instaurada.

Otro tipo de toxicidad gastrointestinal importante, ya que es un factor limitante de la dosis, es la diarrea producida por el irinotecán. Un 87% de pacientes padecen diarrea con este fármaco, siendo grave en un 30%. Se trata de una diarrea de inicio rápido (antes de 24 h) y de naturaleza colinérgica, por lo que requiere premedicación con atropina IV. La diarrea de inicio retardado (>24 h) se trata con loperamida hasta que el paciente está libre de diarrea un mínimo de 12 h.

## 8.2. DIARREA

Evacuación de materia fecal frecuente, líquida y abundante, causada por la alteración de la motilidad, absorción y excreción.

Es un efecto tóxico poco habitual de la quimioterapia intravenosa, aunque en ocasiones puede observarse durante el tratamiento con cisplatino. Algunos fármacos citotóxicos de uso oral continuo (ftorafur o UFT) originan con relativa frecuencia diarrea a medio o largo plazo, como una expresión de la alteración gastrointestinal al preparado.

Tratamiento: Antidiarreicos, Hidratación venosa y Oral, Dieta pobre en fibra.

## 8.3. ESTREÑIMIENTO

Retención de materias fecales por disminución de la motilidad intestinal. Esta originado por algunos fármacos antitumorales neurotóxicos (como los alcaloides de la vinca rosae y el cisplatino) y es una manifestación de la neuropatía periférica que estos fármacos son capaces de inducir.

Sintomatología:

- Incapacidad para defecar.
- Dolor
- Posibilidad de presentar Íleo paralítico.



**Tratamiento:**  
Laxantes,  
Dieta rica en  
fibra.

## 8.4. EMESIS

- Nauseas

Sensación desagradable, subjetiva que se localiza en la parte posterior de la garganta y en el estómago, seguida o no del vómito.

- Vómito- Emesis

Contracciones potentes de los músculos abdominales que hacen que el contenido del estómago sea expulsado de forma violenta por la boca.

Las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia pueden afectar de forma importante a la calidad de vida del paciente. Entre otros efectos, se ha descrito su contribución al desarrollo de desequilibrios hidroelectrolíticos y metabólicos, depleción de nutrientes, anorexia, lesiones mecánicas, etc. Además, la magnitud del efecto que experimentan determinados pacientes puede inducirles al abandono de tratamientos potencialmente curativos o beneficiosos.

### **Fisiopatología, manifestaciones y evaluación de la respuesta**

El vómito es la consecuencia de una serie de eventos fisiológicos mediados por factores humorales, fibras aferentes y tanto por efectos de inhibición como de excitación de la musculatura visceral, coordinados en última instancia por el centro del vómito, situado en la médula. Éste recibe impulsos aferentes de la zona quimiorreceptora del gatillo, la corteza cerebral, el aparato vestibular y el tracto digestivo. Todos los estímulos aferentes recibidos por el centro del vómito están controlados por neurotransmisores (dopamina, acetilcolina, histamina y serotonina) y sus receptores están distribuidos en el centro del vómito, zona quimio-receptora del gatillo y tracto digestivo.

El mecanismo por el cual la quimioterapia induce los vómitos es sólo parcialmente conocido, pero se sabe que la liberación de serotonina por parte de las células enterocromafines del tubo digestivo juega un papel esencial.

La náusea o sensación nauseosa se define como una experiencia desagradable, asociada o no al vómito, que se suele expresar como sensación de malestar epigástrico. A nivel somático se manifiesta como una paralización del peristaltismo gástrico, reflujo de contenido duodenal y otros fenómenos de predominio vagal.

El vómito es la expulsión del contenido gástrico a través de la boca, mediante un acto reflejo coordinado por el centro del vómito. Normalmente va precedido por la arcada aunque ésta no siempre se acompaña del vómito. Se denomina episodios eméticos a la suma de vómitos y arcadas.

Al hablar de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia debemos diferenciar la fase aguda, que comprende las primeras 24 horas, de la fase tardía. Esta diferenciación es importante puesto que se postula que los mecanismos fisiopatológicos son diferentes.

Un gran número de citostáticos producen emesis aguda. Los que más frecuentemente se asocian con emesis en la fase tardía son cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida y doxorubicina. Determinados pacientes pueden sufrir emesis anticipatoria, que consiste en la aparición de náuseas o vómitos antes de que el paciente reciba su siguiente ciclo de quimioterapia. Ya que se trata de un reflejo condicionado, sólo se presenta en pacientes con experiencias previas negativas. La incidencia es mayor en individuos jóvenes y se sitúa entre el 18% y el 57%, siendo más frecuentes las náuseas que los vómitos.

Uno de los mayores problemas actuales son los episodios de emesis refractarios, que se refieren a los que sufren los pacientes que no responden al tratamiento profiláctico ni a las medidas de rescate aplicadas. La evaluación de la respuesta antiemética está basada en la medida de la sensación nauseosa y el número de episodios eméticos tanto en la fase aguda como tardía.

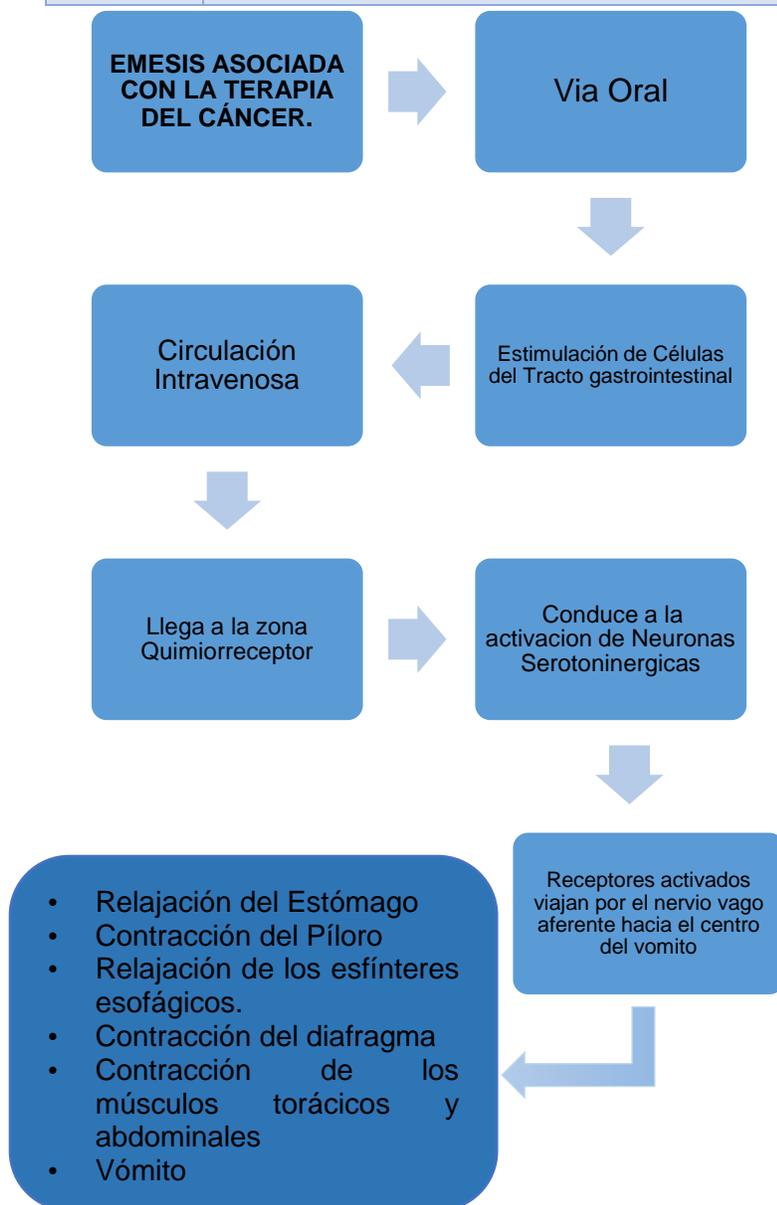
Los criterios de toxicidad del NCI (National Cancer Institute) valoran la gravedad de las náuseas y de los vómitos inducidos.

### Nauseas

<b>GRADO</b> 1	Pérdida del apetito sin alteración en los hábitos alimentarios
<b>GRADO</b> 2	Disminución de la ingesta oral sin pérdida significativa de peso, deshidratación o desnutrición; e indica la administración de líquidos vía IV <24 hrs
<b>GRADO</b> 3	Consumo calórico oral o líquido inadecuado; líquidos administrados vía IV, alimentación por sonda, o indicada vía TPN ≥24 hrs
<b>GRADO</b> 4	Consecuencias potencialmente mortales

## Vómitos

<b>GRADO</b> 1	1 episodio en 24 hrs
<b>GRADO</b> 2	2-5 episodios en 24 hrs; se indica la administración de líquidos administrados vía IV <24 hrs
<b>GRADO</b> 3	≥6 episodios en 24 hrs; se indica la administración de líquidos vía IV, o TPN ≥24 hrs
<b>GRADO</b> 4	Consecuencias potencialmente mortales



### Prevención y tratamiento

El objetivo terapéutico fundamental es la prevención de las distintas formas de emesis tanto en la fase aguda como tardía. La elección del régimen más apropiado se basa fundamentalmente en el potencial emetógeno del esquema que se va a administrar, aunque los factores de riesgo individuales de cada paciente pueden dar lugar a variaciones en las dosis o incluso los agentes

Principales grupos de medicamentos utilizados para combatir la emesis por quimioterapia	
<b>Antagonista de la serotonina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ondansetròn</li> <li>• Granisetron</li> <li>• Tropisetron</li> </ul>
<b>Corticoides</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dexametasona</li> <li>• Metilprednisolona</li> </ul>
<b>Neurolépticos antidopaminérgicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clorpromazina</li> <li>• Haloperidol</li> </ul>
<b>Ortopramidas antidopaminérgicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metoclopramida</li> <li>• Cleboprida</li> <li>• Alizaprida</li> </ul>
<b>Benzodiazepinas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lorazepam</li> </ul>
<b>Cannabinoides</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nabilone</li> <li>• Tetrahidrocannabinol</li> </ul>

Los fármacos más utilizados previamente a la quimioterapia, es en especial la **metoclopramida** a dosis altas y diversos neurolépticos con actividad antidopaminérgica, se han visto desplazados progresivamente por este grupo de medicamentos, cuya efectividad y perfil de toxicidad son incomparablemente ventajosos.

La fisiopatología de la emesis tardía difiere de la de la fase aguda en que no está mediada por una liberación de serotonina por parte de las células enterocromafines de la mucosa digestiva. Este hecho explica la relativa ineficacia de los 5-HT<sub>3</sub> en esta fase. En la actualidad se admite que la respuesta obtenida durante la fase aguda tiene un importante valor predictivo sobre la respuesta en la fase tardía. Aunque la mayoría de los estudios que ponen de manifiesto este hecho se han realizado con cisplatino, también está presente con quimioterapia moderadamente emetógena.

En 1989 se demostró que la asociación de **dexametasona y metoclopramida** ofrecía mejores resultados frente a la emesis tardía que la dexametasona sólo o el

placebo tras la administración de cisplatino. Durante los últimos años, esta asociación se ha considerado el tratamiento de elección considerando su relativa eficacia, seguridad y bajo coste. Estudios recientes bien diseñados confirman esta recomendación aunque los resultados cuando se sustituye la metoclopramida por una antagonista 5-HT<sub>3</sub> son semejantes. Ambas pautas pueden diferir en su coste y en los efectos secundarios.

La incidencia de náuseas y vómitos tardíos inducidos por quimioterapia moderadamente emetógena es sensiblemente menor que la que se asocia a la quimioterapia altamente emetógena, cuya fisiopatología se ajusta a un modelo bifásico. Por el contrario, la fisiopatología del vómito frente a quimioterapia moderadamente emetógena se ajusta a un modelo monofásico, aunque los primeros síntomas aparecen más tardíamente, especialmente en el caso de la ciclofosfamida y carboplatino (6-24 horas). El efecto de los corticoides frente a los efectos tardíos de la quimioterapia moderadamente emetógena ha sido menos estudiado.

## **IX. TOXICIDAD PULMONAR**

La quimioterapia puede también producir daño a nivel pulmonar. La toxicidad puede ser aguda, cuando aparece en el curso del tratamiento, o tardía, en relación con aparición de fibrosis pulmonar a los años de haber finalizado la quimioterapia.

Efectos secundarios indeseables ocasionados por la administración de fármacos antineoplásicos citotóxicos causando lesiones a nivel del endotelio alveolo – capilar y van a presentar manifestaciones de leves a graves. (SEOM, 2020)

### **Toxicidad aguda:**

Las manifestaciones más frecuentes son la aparición de tos, disnea (sensación de falta de aire) y febrícula que aparecen inmediatamente a la administración de quimioterapia hasta meses después de haber finalizado.

Este cuadro se engloba dentro de las llamadas Pneumonitis intersticiales inflamatorias, presentando alteraciones radiográficas típicas (infiltrados pulmonares aldonosos). Se caracterizan por su buen pronóstico,

resolviéndose con la suspensión del tratamiento y en los casos más persistentes con corticoides. Este cuadro ha cobrado importancia al relacionarse con el tratamiento con inhibidores de la Tirosin-Kinasa, tanto Gefitinib como Erlotinib. En este caso, aparece típicamente dentro de los primeros 90 días de tratamiento, como una neumonía Intersticial de aparición aguda.

El tratamiento consiste en la interrupción del tratamiento y la corticoterapia sistémica. En casos severos, el paciente puede precisar del uso de ventilación mecánica.

El Trastuzumab, puede producir una pneumonitis con rápida progresión de los infiltrados pulmonares y fallo respiratorio tras la primera dosis o tras 6 semanas de tratamiento.

## **Toxicidad tardía**

Se trata de un proceso denominado Fibrosis Pulmonar, que se caracteriza por la sustitución progresiva de los alveolos (unidad funcionante de los pulmones) por tejido fibrótico, de forma que se impide poco a poco la capacidad del pulmón de intercambiar oxígeno con el torrente circulatorio.

Síntomas característicos:

- Dificultad respiratoria
- Tos seca y crónica.
- Debilidad y fatiga.
- Molestias en el pecho.
- Pérdida del apetito.
- Rápida pérdida de peso.

El tratamiento, pasa por una correcta prevención. En las fases agudas los corticoides son eficaces, siendo necesaria una supresión paulatina para evitar los rebotes. En los casos con fibrosis pulmonar severa instaurada, el único tratamiento eficaz es el trasplante pulmonar, en los pacientes con neoplasias curadas.

(GOTE, 2021)

## **Neumonitis intersticial (fibrosis pulmonar)**

La bleomicina se asocia a neumonitis intersticial que puede evolucionar hasta una fibrosis pulmonar grave. Ejerce un efecto directo sobre el endotelio capilar y los neumocitos tipo I a través de la producción de radicales libres.

Otros citostáticos capaces de producir toxicidad pulmonar son busulfán, carmustina, ciclofosfamida a dosis altas, citarabina, clorambucilo, melfalán a dosis altas, metotrexate y mitomicina.

## **X. TOXICIDAD HEPÁTICA**

En el hígado tiene lugar el metabolismo de la mayoría de fármacos antineoplásicos. Muchos de ellos son hepatotóxicos; (asparaginasa, carboplatino, citarabina, dacarbacina, hidroxiaurea, mercaptopurina, metotrexate, nitrosoureas y tioguanina). La presentación de esta toxicidad puede ser aguda o crónica y se manifiesta como una elevación de las transaminasas. La enfermedad venoclusiva hepática (obstrucción de las venas intrahepáticas) se presenta algunas veces como consecuencia de quimioterapia con dosis altas. Cursa con dolor abdominal, hepatomegalia, ascitis, ganancia de peso e ictericia.

Los fármacos administrados por vía intravenosa alcanzan al hígado a través de la arteria hepática y vía oral mediante la sangre portal (venosa).

Los agentes quimioterapéuticos metabolizados por el hígado provocan escasa o ninguna lesión debido a que los antineoplásicos actúan de forma diferente sobre el tejido de proliferación rápida tales como la médula ósea, mucosa gastrointestinal o folículos pilosos. Los hepatocitos se dividen más lentamente siendo menos susceptibles a estos fármacos.

Para prevenir la hepatotoxicidad deben ajustarse correctamente las dosis en relación con la función hepática.

## **XI. NEFROTOXICIDAD / UROTOXICIDAD**

Muchos de los fármacos quimioterápicos o sus metabolitos se eliminan total o parcialmente vía renal, y pueden producir lesiones en cualquiera de las estructuras que componen esta vía, no solo al nivel renal sino también en las vías urinarias, especialmente en la vejiga.

Para la prevención de esta toxicidad es fundamental asegurar una correcta hidratación durante los tratamientos, y ajustar las dosis de los quimioterápicos según la función renal.

## **Toxicidad renal**

El fármaco que se asocia principalmente a la insuficiencia renal aguda es el **Cisplatino**. Cerca del 35% de los pacientes desarrollan una insuficiencia renal leve y reversible tras el primer ciclo de quimioterapia con cisplatino. La incidencia y severidad puede incrementarse en los ciclos posteriores. Si no se controla de forma adecuada y sobre todo si no se previene su aparición, puede desarrollarse una toxicidad severa que desencadene un fracaso renal agudo, requiriendo diálisis. Aunque suele recuperarse, puede quedar algún grado de disfunción renal.

Otros fármacos como el Metrotexate a dosis altas, requieren controles exhaustivos con hidratación forzada y alcalinización de la orina para impedir que precipiten y provoquen una necrosis tubular y una insuficiencia renal severa y una vez administrado el fármaco monitorizar sus niveles en sangre.

Entre los nuevos fármacos, el Trastuzumab puede producir una glomerulopatía, en forma de Síndrome nefrótico, que aparece entre los 4 y 18 meses después de haber iniciado el tratamiento, aunque es poco frecuente. (GOTE, 2021)

## **Toxicidad vesical**

En ocasiones la quimioterapia puede producir daños en la vejiga urinaria, denominadas Cistitis, presentado los pacientes hematuria, disuria (escozor o dolor al orinar). Son características las cistitis hemorrágicas asociadas a fármacos como la Ciclofosfamida o la Ifosfamida. Su tratamiento es la suspensión de la quimioterapia, hidratación, analgésicos y antiespasmódicos, cediendo el cuadro a los pocos días. (GOTE, 2021)

Los principales fármacos implicados son cisplatino y metotrexato, a nivel del túbulo renal, y ciclofosfamida e ifosfamida, a nivel de la vejiga urinaria. La nefrotoxicidad del cisplatino, al igual que la de otros metales pesados, se manifiesta por necrosis tubular aguda y se detecta clínicamente por uremia, disminución del

aclaramiento de creatinina y ocasionalmente hiperuricemia. La insuficiencia renal puede evolucionar en 2 a 6 semanas tras su administración.

La prevención se basa en hidratar correctamente al paciente y establecer una diuresis forzada con manitol. El fármaco debe ser administrado con sueros que contengan concentraciones de NaCl del 0,33% al 3%. Ello se debe a que la estabilidad del cisplatino parece estar relacionada con la concentración de iones cloruro. Éstos, a bajas concentraciones, favorecen la formación de especies “acuó” del cisplatino, responsables de sus efectos nefrotóxicos. Otras alternativas para prevenir esta toxicidad consisten en emplear análogos menos nefrotóxicos, como el carboplatino, ya que puede dosificarse en función de su aclaramiento de creatinina.

El metotrexato a dosis altas y/o en pacientes con enfermedad renal preexistente puede producir diferentes grados de necrosis tubular aguda. La nefrotoxicidad se produce por cristalización del fármaco en el túbulo renal. Para prevenir este efecto es importante mantener una hidratación correcta y administrar bicarbonato sódico con el fin de mantener el pH de la orina por encima de 7. Esta alcalinización puede hacerse con bicarbonato sódico vía oral 3 g/3 horas, empezando 12 horas antes y hasta 48 horas después, o bien por vía intravenosa.

Esta y otras toxicidades también se previenen iniciando la administración de ácido fólico, dosis altas, según el protocolo correspondiente, en las primeras 24-48 horas del comienzo de la perfusión del metotrexate.

En general, la mejor forma de prevenir la nefrotoxicidad por citostáticos es ajustar correctamente las dosis. La ciclofosfamida e ifosfamida pueden producir cistitis hemorrágica, que puede manifestarse desde hematuria microscópica hasta una hemorragia franca. Es bacteriológicamente estéril, y se debe a una acción tóxica directa de los metabolitos activos del fármaco, especialmente de la acroleína (metabolito tóxico de las oxazofosforinas), sobre la mucosa de la vejiga. Es más frecuente con la ifosfamida; pero también se presenta con la ciclofosfamida a dosis muy altas (trasplante de precursores hemopoyéticos) o en dosis bajas durante la administración diaria de forma crónica. Se puede evitar o minimizar con una

hiperhidratación con el objeto de disminuir la concentración en orina de los metabolitos tóxicos, o el tiempo de exposición a los mismos.

La Estreptozocina puede generar hipopotasemia, acidosis tubular renal y síndrome de Fanconi (aminoaciduria, fosfaturia, glucosuria). A largo plazo, puede originarse una insuficiencia renal, en ocasiones fatal. Las otras nitrosureas (CCNU, metil CCNU, BCNU) pueden originar azoemia.

La mitomicina C origina, en un porcentaje importante, enfermos (hasta en el 10%), un síndrome que asocia fracaso renal y anemia hemolítica microangiopática.

### **11.1. SÍNDROME DE LISIS TUMORAL**

Este término hace referencia al conjunto de alteraciones metabólicas resultantes de la rápida destrucción de las células malignas y cuyas consecuencias pueden ser potencialmente graves.

Se caracteriza por la presencia de hiperuricemia, hiperkalemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia, las cuales pueden aparecer de manera espontánea o en los primeros días tras el inicio del tratamiento citotóxico.

#### **Fisiopatología**

Las alteraciones de laboratorio surgen de la liberación masiva de metabolitos intracelulares, como potasio, fósforo, citoquinas y ácidos nucleicos, cuyo catabolismo da lugar a la producción de ácido úrico. El exceso de estos productos supera la capacidad excretora del riñón, lo que lleva a su acumulación y posterior desarrollo del SLT.

La excesiva producción de ácido úrico favorece la precipitación del mismo en forma de cristales en los túbulos renales; de igual manera, la hiperfosfatemia favorece la formación y precipitación de cristales de fosfato cálcico, cuando el producto de la multiplicación de ambos supera 70, dando lugar a la aparición secundaria de hipocalcemia. Consecuencia de lo anterior, se puede producir una nefropatía obstructiva que desemboque en una insuficiencia renal aguda.

<b>SÍNDROME DE LISIS TUMORAL ANALÍTICO</b>	
<b>≥2 de las siguientes alteraciones metabólicas de forma simultánea en los 3 días previos o 7 días posteriores al inicio del tratamiento</b>	
<b>Metabolito</b>	<b>Valor</b>
<b>Ácido úrico</b>	≥ 8 mg/dl o incremento del 25% sobre el basal
<b>Potasio</b>	≥ 6 mEq/L o incremento del 25% sobre el basal
<b>Fósforo</b>	≥ 2,1 μmol/l o ≥ 6,5 mg/dl en niños/ ≥ 1,45 μmol/l o ≥ 4,5 mg/dl en adultos o incremento del 25% sobre el basal
<b>Calcio</b>	≤ 1,75 μmol/l o ≤ 7 mg/dl o descenso del 25% sobre el basal
<b>SÍNDROME DE LISIS TUMORAL CLÍNICO</b>	
Presencia de un síndrome de lisis tumoral analítico y, al menos, uno de los siguientes;	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Creatinina ≥ 1,5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) ajustado según edad del paciente</li> <li>● Arritmia cardíaca</li> <li>● Muerte súbita</li> <li>● Crisis convulsiva</li> </ul>	

## **XII. NEUROTOXICIDAD**

La frecuencia de las complicaciones neurológicas en los pacientes con cáncer tratados con quimioterapia ha aumentado considerablemente en los últimos años, debido principalmente a la mayor agresividad e intensidad de los tratamientos y al aumento de la supervivencia de los pacientes, que ha llevado a la aparición de efectos tóxicos tardíos.

La relación temporal entre la administración de la quimioterapia y la aparición del problema neurológico, la exclusión de otras causas posible y el conocimiento de los efectos secundarios específicos de los agentes quimioterápicos permitirán establecerlos como causa de estos trastornos.

Los efectos neurotóxicos pueden aparecer inmediatamente o diferidos (incluso tras largos periodos desde la finalización del tratamiento) El daño no solo depende del fármaco empleado, sino que también de la duración del tratamiento y la dosis acumulada del fármaco.

El diagnóstico es clínico, y los síntomas o síndromes (asociación e síntomas) que aparecen dependerán de la zona del sistema nervioso dañada, pudiendo dividirse en seis grandes grupos:

### **1. Encefalopatía aguda**

Se inicia durante el tratamiento, y consiste en confusión progresiva asociada a alucinaciones, afasia (alteración en el habla), letargia, somnolencia y ocasionalmente convulsiones y coma. Se resuelve habitualmente entre 10-14 días después de cese del tratamiento, aunque ocasionalmente pueden quedar daños irreversibles.

### **2. Encefalopatía crónica**

Consiste en la instauración progresiva de una demencia. Se inicia entre los 2 meses y los dos años del tratamiento, puede progresar hasta el coma y la muerte del paciente.

### **3. Toxicidad cerebelosa**

Aparecen síntomas de daño cerebeloso: ataxia, dismetría, disartria, nistagmo. Su inicio suele ser agudo (durante el tratamiento) y pueden quedar daños irreversibles.

### **4. Parálisis de los nervios craneales**

Aparición de parálisis facial, o movimientos oculares rápidos. Se inician durante el tratamiento siendo su curso variable.

### **5. Mielopatía**

La aparición de incontinencia urinaria o fecal y alteraciones sensitivas o motoras (alteraciones en la movilidad de extremidades) a un determinado nivel, nos harán pensar en daño medular. Su inicio puede ser a las horas o días del tratamiento, siendo su curso progresivo.

## 6. Neuropatía periférica

Se trata del daño neurológico más frecuente, aparece por alteraciones en las fibras de conducción nerviosa, lo que lleva a la pérdida de sensibilidad (posicional, vibratoria, dolorosa y/o térmica) generalmente en las extremidades (característicamente distribución en guante y calcetín). Los pacientes lo describen como presencia de hormigueos (parestesias) en dedos de manos y pies, que conforme progresan se tornan dolorosas (disestesias).

Aparecen a las semanas del tratamiento, suelen ser dosis dependientes y presentan una mejoría lenta y progresiva tras el cese de la quimioterapia (generalmente persiste cierto nivel de daño irreversible). (GOTE, 2021)

Entre los antineoplásicos que pueden producir neurotoxicidad se encuentran los alcaloides de la vinca, Lasparaginasa, procarbazona, 5-fluorouracilo, cisplatino, oxaliplatino y metotrexato. La neurotoxicidad puede ser central o periférica. Entre los alcaloides de la vinca se asocia más frecuentemente a vincristina, seguida de vindesina, y en menor medida de vinblastina y vinorelbina. Las primeras manifestaciones de neurotoxicidad por vincristina son las parestesias en manos y pies, que son reversibles y aparecen en las primeras semanas de tratamiento. Suprime el reflejo del talón de Aquiles en la mitad de los pacientes, pudiendo alcanzar la arreflexia completa en la otra mitad.

En cuanto al sistema nervioso autónomo, la vincristina se asocia a estreñimiento en el 46% de pacientes, alcanzando en ocasiones íleo paralítico. Para prevenir estos efectos se recomienda no superar la dosis de administración. Los alcaloides de la vinca también producen toxicidad en los pares craneales en 1-10% de individuos (ptosis y diplopía).

La toxicidad de la L-asparaginasa es frecuentemente central. Produce letargia y confusión, pero también puede manifestarse como somnolencia excesiva, estupor, coma, desorientación, alucinaciones o depresión ligera.

La procarbazona puede ocasionar alteraciones de la conciencia, neuropatía periférica y otras complicaciones por inhibición enzimática. El 5-fluorouracilo se

asocia ocasionalmente con ataxia cerebelosa reversible. El cisplatino puede dar lugar a neuropatías periféricas (polineuritis) con parestesias, temblor, etc.

La neurotoxicidad de oxaliplatino es aún mayor, pudiendo llegar a ser la toxicidad limitante de dosis. Se trata de una neuropatía periférica sensitiva caracterizada por disestesias y/o parestesias de las extremidades, acompañadas o no de temblores, a menudo exacerbadas por el frío. La duración de los síntomas aumenta con el número de ciclos, si bien es reversible y desaparece entre ellos.

La administración intratecal de metotrexato también se ha asociado a neurotoxicidad posiblemente relacionada con la utilización de soluciones con conservantes. La administración de algunos antineoplásicos tales como bleomicina, L-asparaginasa o vincristina puede ocasionar fiebre y malestar general. También se han descrito reacciones de hipersensibilidad. En el caso de los taxanos y anticuerpos monoclonales se administra premedicación profiláctica, que puede incluir según los casos corticoides y/o antihistamínicos. .

### **XIII. CARDIOTOXICIDAD**

Definimos cardiotoxicidad como el daño producido sobre el músculo cardíaco por los fármacos antineoplásicos utilizados en el tratamiento contra el cáncer. La forma de presentarse es generalmente como una miocardiopatía que evoluciona a una insuficiencia cardíaca, o como alteraciones en la contractilidad cardíaca que se manifiestan como arritmias.

Las antraciclinas en general, y la doxorubicina y daunorrubicina en particular, son los antineoplásicos más frecuentemente implicados en la producción de cardiotoxicidad. Se ha postulado que este efecto está mediado por la producción de radicales libres que inducen la formación de complejos hierro-antraciclinas.

Los signos precoces son las anomalías en el electrocardiograma e hipotensión arterial durante su administración intravenosa. Estos cambios pueden ser transitorios y no obligan a suspender el tratamiento en un 2 a 30% de pacientes, pero también pueden evolucionar hacia una miocardiopatía con clínica de insuficiencia cardíaca.

La aparición de insuficiencia cardiaca congestiva o la disminución de la fracción de eyección ventricular por debajo del 50% del valor inicial, requieren la suspensión del tratamiento, con el objeto de minimizar el riesgo de cardiotoxicidad se han planteado diferentes alternativas:

- Tener en cuenta parámetros o aspectos farmacocinéticos que contribuyen a una mayor cardiotoxicidad.
- Modificar la dosis o el modo de administración de las antraciclinas. Su toxicidad está ligada a la Concentración plasmática máxima (C<sub>max</sub>) por ello, la administración de doxorubicina en perfusión continua de 72 horas disminuye la incidencia de miocardiopatías.
- Administrar simultáneamente cardioprotectores como el dexrazoxano o inhibidores de las enzimas de conversión de la angiotensina (ramipril,enalaprilo).
- Modular la dosis de la antraciclina.
- Utilizar nuevos análogos menos cardiotóxicos como la idarrubicina oral, la epirubicina, o la mitoxantrona IV. Estos agentes permiten alcanzar dosis acumuladas más elevadas en relación a sus dosis terapéuticas.

Además de las antraciclinas existen otros antineopásicos que presentan toxicidad cardiaca. La cardiotoxicidad del 5-fluorouracilo está asociada a un efecto tóxico del fluoroacetaldehído, producto de su degradación, sobre el miocardio. Su incidencia se sitúa en torno al 3%, y se manifiesta en forma de isquemia miocárdica, arritmia ventricular e insuficiencia ventricular izquierda. No depende de la dosis acumulada ni de la forma de administración. Su prevención consiste en su detección precoz con la ecografía cardiaca y tener en cuenta las enfermedades coronarias previas.

La toxicidad cardiaca de la ciclofosfamida es dosis dependiente y aparece en un 2% de los pacientes. Su prevención consiste en conocer los factores de riesgo: edad, cardiotoxicidad o insuficiencia cardiaca previas y creatinina elevada. La ifosfamida a dosis altas también puede producir una insuficiencia cardiaca

reversible. El metotrexato también se ha asociado a insuficiencia cardiaca cuando es administrado conjuntamente con antraciclinas. (GOTE, 2021)

## **XIV. TOXICIDAD VASCULAR**

Las complicaciones vasculares, asociadas a la quimioterapia antineoplásica, constituyen uno de los campos más oscuros de la toxicidad oncológica.

Diversos fármacos citotóxicos (adriamicina, 5-fluorouracilo, alcaloides de la vinca, actinomicina- D, mecloretamina), pueden originar flebitis en las venas de perfusión, probablemente a causa de una lesión limitativa directa sobre el endotelio de las venas. También se han descrito trombosis venosas, asociadas al tratamiento con bleomicina.

El síndrome de Raynaud se ha observado en un 20-40% de los pacientes tratados con bleomicina y vinblastina, y vinblastina y cisplatino, desconociéndose el verdadero papel de cada uno de ellos.

Los accidentes vasculares cerebrales secundarios a la administración de quimioterapia antineoplásica son un suceso no infrecuente, de mecanismo desconocido. Similar situación es la presentada por episodios de oclusión coronaria con infarto agudo al miocardio.

## **XV. TOXICIDAD DERMATOLÓGICA**

Pueden aparecer manifestaciones locales o generalizadas en piel y anexos cutáneos (uñas, folículos pilosos) que aunque no amenazan la vida de los pacientes tienen un gran impacto en su calidad de vida, al alterar la percepción de la imagen corporal.

Los nuevos fármacos antitumorales se asocian a un amplio abanico de toxicidades cutáneas, especialmente los inhibidores de la tirosin-kinasa. Los efectos secundarios dermatológicos generalmente corresponden a erupciones acneiformes (aproximadamente 85%), aunque también xerosis (12%-16%), paroniquia, eccema, fisuras, telangiectasias, hiperpigmentación, cambios en el cabello, y granuloma piógeno. La inhibición del factor de crecimiento epidérmico podría aumentar la

sensibilidad de la piel frente a la radiación ultravioleta, lo que explica la frecuente localización del exantema en zonas fotoexpuestas o fotodañadas, como cara (82%) y tórax en zona del escote (64%).

Se ha observado que la toxicidad cutánea derivada del uso de los inhibidores de la tirosin-kinasa parece estar relacionada con la respuesta tumoral y la supervivencia del paciente, por lo tanto la aparición de rash y su severidad podría ser un marcador predictivo de la eficacia de estos fármacos.

<b>CLASIFICACIÓN DE LA TOXICIDAD DERMATOLÓGICA</b>	
<b>Inmediata</b>	Necrosis cutánea por extravasación
<b>Precoz</b>	Alopecia, Foto sensibilidad, Sequedad de la piel
<b>Tardía</b>	Hiperpigmentación cutánea y ungueal.

### **15.1. NECROSIS CUTÁNEA POR EXTRAVASACIÓN**

Ocurre cuando los fármacos quimioterápicos entran en contacto directo con los tejidos circulantes durante su infusión intravenosa. La gravedad el cuadro depende del fármaco y de su concentración. Así hay quimioterápicos que producen una reacción inflamatoria local o flebitis dolorosa, y otros pueden llegar a causar destrucción de los tejidos (necrosis tisular), con acúmulo del fármaco, lo que puede dar lugar a una lesión crónica que en ocasiones se ulcera llegando a dañar músculos y nervios. En la mayoría de los casos se aplicará frío local (excepto los alcaloides de la vinca que mejoran con el calor local) y los antídotos recomendados en función del fármaco extravasado. Ante lesiones persistentes o con necrosis o ulceración se recomienda consultar con los servicios de dermatología.

Un gran porcentaje de los fármacos citotóxicos, tienen propiedades vesicantes, que son capaces de originar lesiones de tejidos blandos, cuando se extravasan de la vía venosa de perfusión, originando lesiones muy severas. Tiene gran trascendencia práctica, puesto que es capaz de originar lesiones ulceradas amplias de la piel y tejido subcutáneo que evolucionan durante meses de forma tórpida,

precisándose a menudo la desbridación quirúrgica y el injerto de piel para la restauración de la continuidad de la barrera cutánea.

### **Cuadro Clínico:**

- Inicia habitualmente con dolor tipo quemante, eritema local, tumefacción evolucionando a necrosis.
- La lesión puede evolucionar con atrofia e hiperpigmentación cutánea sin ulceración.
- Las úlceras por extravasación evolucionan de forma lenta a causa de la persistencia del citotóxico en los tejidos.
- El uso repetido de fármacos vesicantes es un factor de riesgo para las lesiones por extravasación.

## **15.2. ALOPECIA**

Los fármacos antineoplásicos administrados solos o en combinación producen a menudo una pérdida importante del pelo en todas sus regiones del cuerpo, principalmente el cuero cabelludo.

La alopecia es uno de los efectos secundarios de la quimioterapia peor tolerados desde el punto de vista psíquico por los enfermos (en particular por las mujeres) y constituye un habitual motivo de conflicto en la clínica diaria.

Los fármacos que mas a menudo inducen a la caída del cabello son los antibióticos antraciclícos, la ifosfamida y la ciclofosfamida, en particular si se combinan entre si o con otros citotóxicos. Salvo raras excepciones, la alopecia revierte completamente tras el tratamiento, aunque los enfermos precisan dos a tres meses para recuperar su aspecto habitual.

## **15.3. FOTOSENSIBILIZACIÓN**

Es un proceso por el cual la piel se hace sensible a los efectos de los rayos del sol y la luz, resultado de la administración de fármacos antineoplásicos, presentando signos y síntomas aunque sea breve la exposición como: Urticaria.

#### **15.4. HIPERPIGMENTACIÓN CUTÁNEA**

Algunos fármacos como la adriamicina pueden causar una hiperpigmentación cutánea mas marcada en los pliegues de la palma de la mano. El busulfan origina en algunos enfermos una pigmentación similar a la presente en la enfermedad de Adidson y la bleomicina es capaz de producir una pigmentación cutánea particular en forma de bandas entrecruzadas, desencadenada por el roce de la ropa o el rascado.

El 5-fluorouracilo en ocasiones origina pigmentación de la piel inmediatamente adyacente al trayecto de las venas por las que es profundido. Estas alteraciones por regla general carecen de otra trascendencia que la estética y tienden a desaparecer con el tiempo tras la supresión del tratamiento.

- Aumento en la coloración de la piel por la producción de melanina.
- El 5-fluorouracilo origina pigmentación lineal a lo largo de las venas por las que es trasfundido el medicamento (por una trasudación del citotóxico, de las venas hacia la dermis).
- Cambios de la pigmentación del color del cabello.
- Hiperpigmentación ungueal, reblandecimiento y disminución del crecimiento de las uñas habitualmente.

### **XVI. TOXICIDAD GONADAL**

Desde 1948 se conoce la toxicidad gonadal a la quimioterapia, que se convierte en un problema importante en los enfermos jóvenes afectos de leucemias, linfomas y tumores germinales, curables por este tratamiento. Una vez establecida, esta toxicidad es a menudo irreversible, siendo los agentes implicados fundamentalmente los alquilantes.

En el hombre, la toxicidad gonadal se manifiesta por una alteración relativamente específica de la espermatogénesis. Los testículos son normales de tamaño, pero microscópicamente muestran túbulos seminíferos vacíos, con ausencia de espermatogénesis. Las células de Sertoli y Leydig son bastante resistentes a la acción de la quimioterapia, por lo que la FSH y LH basales y la testosterona se encuentra dentro de los límites normales. Los pacientes varones que presentan toxicidad gonadal por la quimioterapia son oligospermicos o azoospermicos.

En la mujer, la quimioterapia origina atrofia ovárica por destrucción folicular con amenorrea provisional o definitiva, dependiendo de la edad de la paciente, y siendo más resistentes las más jóvenes.

Los ovarios y los testículos de las niñas y los niños antes de la pubertad parece que son más resistentes a la acción de la quimioterapia, lo cual no implica que estén exentos, sobre todo si se utilizan altas dosis o combinaciones con radioterapia.

## **XVII. ALTERACIONES EN LOS ÓRGANOS DE LOS SENTIDOS**

### **Conjuntivitis**

Aparece por acción directa sobre la conjuntiva ocular, aunque también se ve favorecida por la caída de las pestañas. Cuando se cronifican pueden producir la estenosis (obstrucción) del conducto lacrimal. Se tratan con colirios con corticoides y antiinflamatorios.

### **Pérdida de visión**

Alteraciones de la agudeza visual, cambios en la percepción de los colores, son las alteraciones que aparecen más frecuentemente.

Esta toxicidad es producida por los fármacos antineoplásicos y esta sin duda infravalorada y poco estudiada. Aunque en algunos casos (conjuntivitis y lagrimeo excesivo) se atribuye a la escasa protección de las cejas y pestañas (debido a su pérdida), en otros pueden presentarse lesiones más graves del tipo de las cataratas

(busulfan y corticoides) o manifestaciones oculares de neurotoxicidad (diplopía, neuropatía óptica y ceguera cortical).

### **Alteraciones auditivas**

Aparece inicialmente pérdida de audición en las frecuencias altas, como ya se ha comentado está relacionada con la neurotoxicidad. Es una toxicidad dosis acumulada.

### **Alteraciones de gusto y olfato**

Se desconocen los mecanismos de producción, siendo trastornos muy frecuentes, relacionados probablemente con la toxicidad sobre las mucosas como por daño nervioso.

## **XVIII. CARCINOGENESIS**

Los agentes antitumorales son capaces de generar la aparición de segundas neoplasias a través de la lesión en el DNA de las células sanas.

Los fármacos habitualmente implicados son los alquilantes, cuando se han utilizado durante largo tiempo. La radioterapia lógicamente potencia su capacidad cardiogénica.

Los pacientes afectos de mieloma y cáncer de ovario, tratados con melfalán, pueden desarrollar una leucemia aguda no linfocítica (1% de los casos) tras un periodo de latencia de 40-60 meses. En la enfermedad de Hodgkin, tratada con poliquimioterapia que incluya agentes alquilantes, la incidencia de leucemias agudas no linfocíticas es similar, pudiendo aparecer incluso linfomas no Hodgkin.

También se ha descrito la aparición de cáncer de vejiga tras el tratamiento con ciclofosfamida, principalmente en aquellos casos que habían desarrollado cistitis hemorrágica.

## XIX. TOXICIDAD TARDIA

En las últimas décadas se ha producido un aumento de la supervivencia global de algunas neoplasias, alcanzando tasas de curación impensables pocos años antes. La existencia de pacientes largos supervivientes, ha permitido conocer la existencia de efectos tóxicos tardíos relacionados con los tratamientos antineoplásicos recibidos, fundamentalmente quimioterapia y radioterapia.

Los principales factores de riesgo de los efectos tardíos son:

- Etapa del desarrollo (edad): mayor frecuencia de aparición en niños y jóvenes.
- Predisposición genética
- Sensibilidad del tejido y capacidad de reparación de tejidos dañados.
- Funcionamiento del resto de órganos no afectados por los tratamientos
- Estado general.

Factores relacionados con el tratamiento:

- Quimioterapia: Tipo de fármaco, dosis acumulativa

Factores relacionados con el tumor:

- Efectos que ejerce sobre los tejidos.
- Alteraciones orgánicas que induce.
- Efectos mecánicos.

<b>Principales efectos tardíos asociados al tratamiento quimioterápico</b>		
<b>Efecto tardío</b>	<b>Agentes causantes</b>	<b>Signos y síntomas</b>
Déficit cognitivo	Cisplatino, Ifosfamida, Metrotexate, Taxanos, Interferón, Interleukina, RT	Alteraciones del comportamiento. Pérdida de memoria, alteraciones de concentración y atención. Demencia
Pérdida de visión	BCNU, Cisplatino, RT	Pérdida progresiva de agudeza visual, cataratas

Alteraciones en las glándulas lacrimales	5-Fluoruracilo.RT	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disminución de la producción de lágrimas: ojo seco, irritado.</li> <li>Fibrosis del conducto lacrimal: lagrimeo</li> </ul>
Pérdida de audición	Cisplatino, Carboplatino, RT	Pérdida de audición de frecuencias altas bilateral
Fibrosis o cirrosis hepática	Metrotexate	Ictericia, Alteraciones de coagulación Varices esofágicas, encefalopatía
Cardiomiopatía	Antraciclinas, dosis altas de ciclofosfamida	Fatiga, tos, disnea de esfuerzo, edemas en extremidades
Fibrosis pulmonar	Bleomicina, Busulfan, BCNU, Mitomicina-C, Ciclofosfamida, Ifosfamida.	Fatiga, tos, disnea de esfuerzo, mala tolerancia al ejercicio
Insuficiencia renal	Cisplatino, carboplatino	Fatiga, anemia, disminución de orina, edemas
Enteritis	Actinomicina D, Doxorubicina	Dolor abdominal, diarrea, pérdida de peso
Osteonecrosis	Esteroides, bifosfonatos	Dolor en articulación afectada
Osteopenia	Esteroides, antiestrógenos	Fracturas, dolor

## XX. OTRAS TOXICIDADES

La ciclofosfamida e ifosfamida pueden originar, cuando se utilizan a altas dosis, cistitis hemorrágica, debida a la acroteína que se elimina por la orina tras el metabolismo hepático de los alquilantes. El cuadro puede prevenirse con hidratación profusa, que asegura una diuresis copiosa, y con el uso intravenoso del fármaco uroprotector mesna, que se une e inactiva a la acroteína urinaria.

El metrotexato puede originar fibrosis hepática, en particular cuando se utiliza durante largos periodos de tiempo. Otros agentes con potencial de hepatotoxicidad son la mercaptopurina, L-asparaginasa, BCNU, DTIC. La L-asparaginasa y la mercaptopurina se han considerado como causantes de pancreatitis aguda en algunos enfermos.

La utilización de L. asparaginasa en forma acumulativa puede generar pancreatitis.

Finalmente, no deben desdeñarse las alteraciones psíquicas que pueden derivarse del uso de los fármacos citotóxicos y que se añaden al impacto que la enfermedad oncológica produce.

## XXI. CLASIFICACIÓN CRONOLÓGICA DE LA TOXICIDAD POR CITOSTATICOS

TIPO	SIGNOS Y SÍNTOMAS	FÁRMACOS CAUSANTES
<b>Inmediata.</b> <b>(Horas a Días)</b>	Emesis Flebitis Necrosis local por extravasación Fallo renal agudo Reacciones anafilácticas Teratogenia Cistitis hemorrágica Fiebre Hipocalemia	Cisplatino, DTIC, Fluorouracilo, otros Adriamicina, otros Cisplatino VM-26, ciclofosfamida, Metrotexato, otros Ciclofosfamida, ifosfamida Bleomicina Mitomicina L. asparaginasa
<b>Precoz (Días a Semanas)</b>	Leucopenia Trombocitopenia Alopecia Mucositis Hipomagnesemia Hiperglucemia	Varios fármacos Varios fármacos Adriamicina, otros. Fluorouracilo, otros Cisplatino Corticoides
<b>Retardada (Semanas a Meses)</b>	Neuropatía periférica Ataxia cerebelar Miocardiopatía Pigmentación cutánea y ungueal Fibrosis pulmonar. Síndrome urémico-hemolítico. Ototoxicidad	Alcaloides de la vinca, Fluorouracilo Antraciclinas Ciclofosfamida, adriamicina Busulfán, metrotexato, otros Mitomicina c Cisplatino Bleomicina.
<b>Tardía (Meses a Años)</b>	Hipogonadismo / esterilidad Carcinogénesis Cataratas Fribosis	Alquilantes, otros Alquilantes Busulfán Metrotexato

## **XXII. PRECAUCIONES DE LA ADMINISTRACIÓN DE LA QUIMIOTERAPIA**

### **Sitio adecuado de punción a pacientes hemato- oncológicos.**

No se recomiendan

- Utilizar las venas frágiles o esclerosadas (por ciclos previos), puede favorecer la extravasación.
- Evitar puncionar donde hubo una cirugía previa o el tumor pudo comprometer la vascularización.
- Deben evitarse las venas de las articulaciones, una extravasación en esta zona dañaría muchos vasos y nervios de gran importancia, limitando la extremidad funcionalmente.
- Las venas de las extremidades inferiores no son recomendables, sobre todo si se administran fármacos vesicantes.

### **Precauciones durante la infusión de quimioterapia.**

- Comprobar frecuentemente que el acceso vascular este permeable.
- Instruir al paciente para que informe inmediatamente cualquier molestia como dolor, ardor, escozor, fugas en el sistema, detención del goteo o prurito.
- Cuando se administra quimioterapia se deberá iniciar por los fármacos vesicantes y dejar al final los fármacos irritantes como la (Dacarbazina).
- Se debe lavar la vena posterior a cada fármaco con solución fisiológica.
- La administración rápida de algunos fármacos como la dacarbazina, etoposido, taxanos puede ocasionar síntomas graves en el paciente como dolor intenso en el trayecto de la vena, hipotensión y taquicardia.

### **Extravasación de los fármacos oncológicos.**

Fármaco vesicante; Es el que produce destrucción de tejidos adyacentes.

La extravasación se reconoce por un enrojecimiento local en la zona de inserción del catéter, acompañado de escozor, enrojecimiento y dolor, cuando han pasado

varios minutos de la extravasación ocurre una tumefacción de partes blandas debido a la acumulación local del citostático.

### 19.3.1 Acciones inmediatas de una extravasación

- Detener la infusión, sin retirar el catéter.
- Avisar al médico responsable del área.
- Aspirar con una jeringa lo más que se puede del fármaco extravasado.
- Utilizar el catéter para administrar el antídoto como el dimetilsulfoxido (DMSO). Cuando no hay antídoto disponible se utiliza hidrocortisona de 100mg subcutáneo alrededor del punto de inserción en forma de reloj para disminuir la inflamación y el dolor.
- Una vez aspirado y administrado el esteroide se retirara el catéter, elevar la extremidad (para desinflamar y facilitar la eliminación local del fármaco).
- Aplicar compresas de calor o frío según sea el caso del fármaco extravasado.
- En casos graves se deberá pedir interconsulta al médico de cirugía reconstructiva para la reparación del daño.

Compresas frías		Compresas calientes
Daunorrubicina, Adiamicina, Epirubicina, Mitoxantrona	Actinimicina D, Idarrubicina, Mitomicina,	Vinblastina, Vincristina, Etoposido, Ifosfamida, Teniposido

## XXIII. IMPACTO SOBRE LA CALIDAD DE VIDA

La calidad de vida es una forma de valoración de la respuesta adicional, especialmente en neoplasias de tratamiento poco eficaz, en donde los objetivos de la terapia son la prolongación de la supervivencia y la paliación de los síntomas.

La complejidad inherente al concepto de calidad de vida es debida a su subjetividad, su multidimensionalidad y su carácter dinámico. Ello dificulta su valoración rigurosa, validación científica y cuantificación numérica. Se han desarrollado multitud de escalas aplicadas por observadores externos y cuestionarios autoaplicados por los pacientes como instrumentos de medida, que miden parámetros de capacidad

funcional, bienestar psicológico, apoyo social, dolor, satisfacción y generales del estado de salud.

En el caso del tratamiento adyuvante, en donde se plantea la confrontación entre un periodo inicial sin enfermedad detectable pero con toxicidad dependiendo del tratamiento y un riesgo de recidiva, se ha propuesto una escala específica denominada TWIST (Time Without Symptoms or Toxicity).

## **XXIV. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE EFECTOS SECUNDARIOS A LA QUIMIOTERAPIA**

Cuando se realiza un tratamiento de quimioterapia antineoplásica el objetivo ideal es disponer de una acción selectiva y tóxica sobre las células tumorales y, de este modo, alcanzar una remisión completa. Desgraciadamente siempre se obtiene determinado grado de toxicidad, especialmente sobre aquellos tejidos sanos cuyas células tienen una multiplicación rápida como es el caso de la médula ósea, epitelio del tracto gastrointestinal, folículos pilosos y órganos linfoides. Por esta razón, esta toxicidad se convierte en uno de los factores limitantes de la utilización de esta terapéutica antineoplásica.

## **XXV. CONCLUSIÓN**

A lo largo de la pasantía en el servicio social te enfrentas a diversos factores y situaciones con las que te llevas un gran aprendizaje, en esta ocasión durante un bimestre tuve la fortuna de aprender, convivir y compartir conocimientos en el área de Oncología Pediátrica, en el cual desarrolle distintas actividades en favor al paciente y a mejorar la calidad del servicio que ofrecemos como personal de salud, aquí desarrolle un manual de apoyo al personal que labora en el servicio, y se realizó con el fin de implementar conocimientos y mejoras en personal nuevo, ya que como comente anteriormente existen deficiencias debido a la saturación de actividades, al desabastecimiento de material y principalmente a la falta de medicamentos.

Muchas de las veces el personal de salud tiene dudas en cuanto a la aplicación de un medicamento y es necesario consultarlo, para ello se ha elaborado este manual, yo al igual que muchos compañeros de la pasantía llegamos a consultar estos manuales y nos sacaron de muchos apuros, pero como bien sabemos todo lo relacionado a la rama de la salud evoluciona continuamente y es por eso que los manuales se deben actualizar para así mantenernos en constante evolución.

## XXVI. BIBLIOGRAFÍAS

- CENSIA. (15 de 04 de 2019). *Cancer Infantil en Mexico*. Obtenido de Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia: [https://www.gob.mx/salud%7Ccensia/articulos/cancer-infantil-en-mexico-130956#:~:text=De%20acuerdo%20con%20los%20datos,\(10%2D19%20a%C3%B1os\)](https://www.gob.mx/salud%7Ccensia/articulos/cancer-infantil-en-mexico-130956#:~:text=De%20acuerdo%20con%20los%20datos,(10%2D19%20a%C3%B1os).).
- GOTE. (2021). *Toxicidad Pulmonar, Renal, Neurológica, Cardíaca*. Obtenido de Grupo Oncológico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas: [https://www.grupolinfomas.com/toxicidad-pulmonar/#:~:text=La%20quimioterapia%20puede%20tambi%C3%A9n%20producir%20da%C3%B1o%20a%20nivel,a%20los%20a%C3%B1os%20de%20haber%20finalizado%20la%20quimioterapia](https://www.grupolinfomas.com/toxicidad-pulmonar/#:~:text=La%20quimioterapia%20puede%20tambi%C3%A9n%20producir%20da%C3%B1o%20a%20nivel,a%20los%20a%C3%B1os%20de%20haber%20finalizado%20la%20quimioterapia.).
- OMS. (2020). *Cancer Infantil*. Obtenido de Organización Mundial de la Salud (OMS): [https://www.who.int/cancer/media/news/Childhood\\_cancer\\_day/es/](https://www.who.int/cancer/media/news/Childhood_cancer_day/es/)
- OMS. (12 de 02 de 2020). *El cancer infantil (Datos y Cifras)*. Obtenido de Organización Mundial de la Salud: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer-in-children>
- OMS. (2020). *Que es el Cancer*. Obtenido de Organización Mundial de la Salud: <https://www.who.int/cancer/es/>
- OPS. (2020). *Cáncer en la Niñez*. Obtenido de Organización Panamericana de la salud (OPS): [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=12218:childhood-cancer&Itemid=42041&lang=es](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=12218:childhood-cancer&Itemid=42041&lang=es)
- SEOM. (2020). *Toxicidad de los tratamientos oncológicos*. Obtenido de Sociedad Española de Oncología Médica: <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/toxicidad-de-los-tratamientos-oncologicos?showall=1>
- Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. (s.f.). *Oncología*. Obtenido de Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria: <https://www.yumpu.com/es/document/view/51426181/14-oncologia-sociedad-espanola-de-farmacia-hospitalaria>