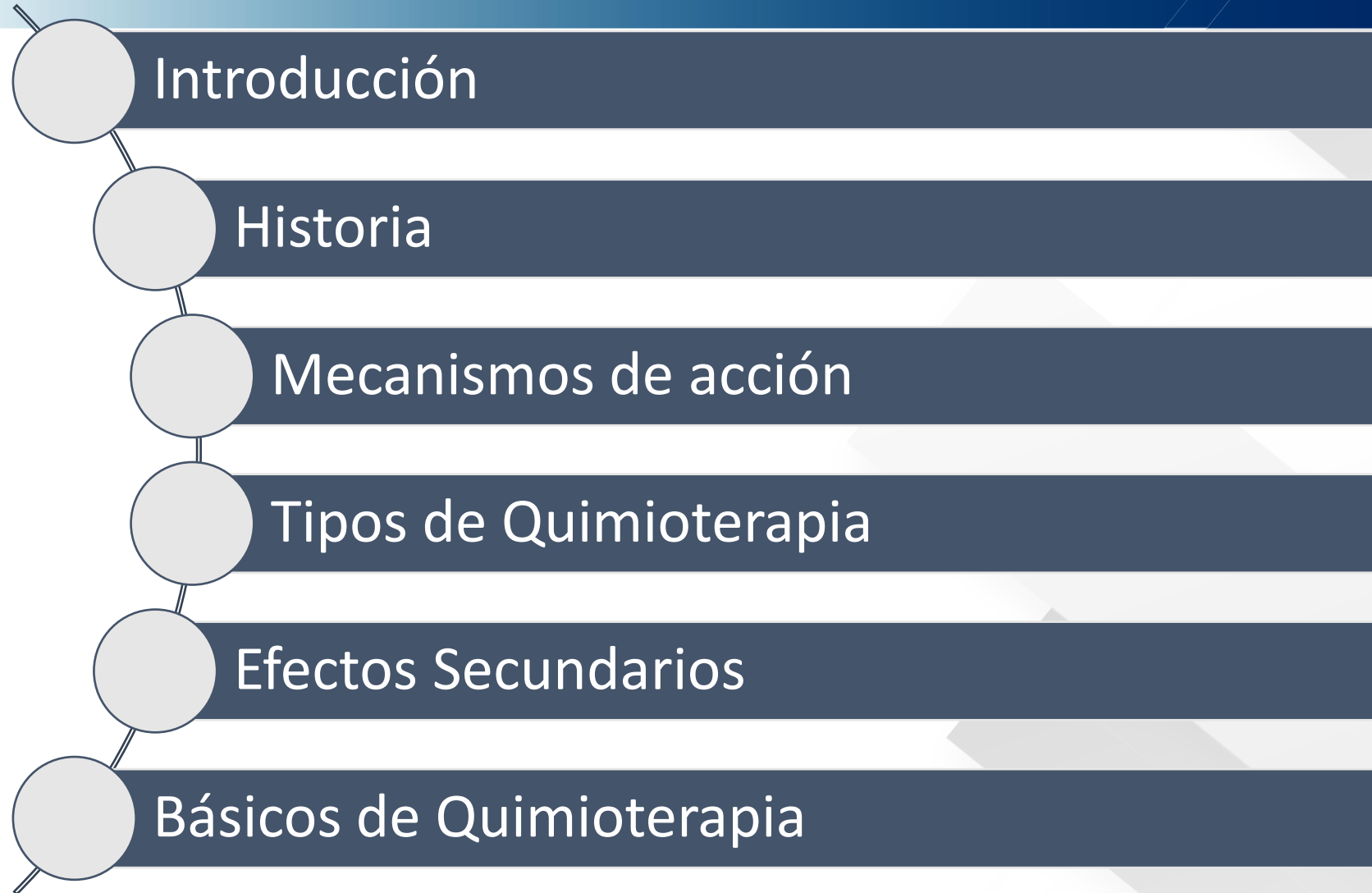


“PROGRAMA DE ACREDITACIÓN PARA MEDICOS RESIDENTES”

TEMA: PRINCIPIOS DE QUIMIOTERAPIA

Dra. María José Muñoz Viteri
ONCOLOGA CLINICA
SOLCA QUITO





NÚCLEO DE QUITO

Introducción

¿Qué es la quimioterapia?

- El uso de agentes farmacológicos cuya finalidad atacar a las células neoplásicas
- Afectar la historia natural de las mismas al inducir la muerte celular
- Contribuir a la posibilidad de curación de los pacientes con cualquier tipo de neoplasia

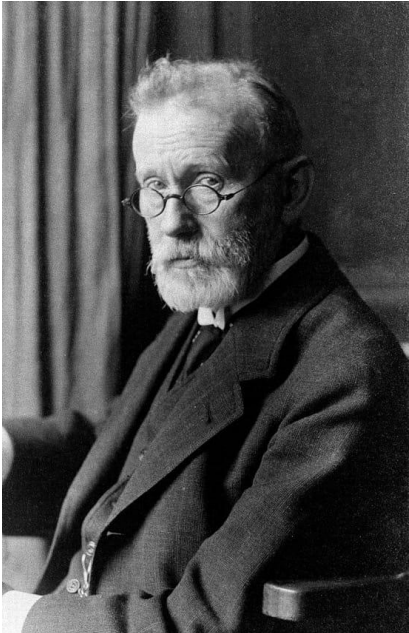
Antineoplásica (contra el cáncer)

Terapia *citotóxica* (que destruye las células)



NÚCLEO DE QUITO

HISTORIA



Médico y microbiólogo
alemán Paul Ehrlich
“padre de la
quimioterapia”

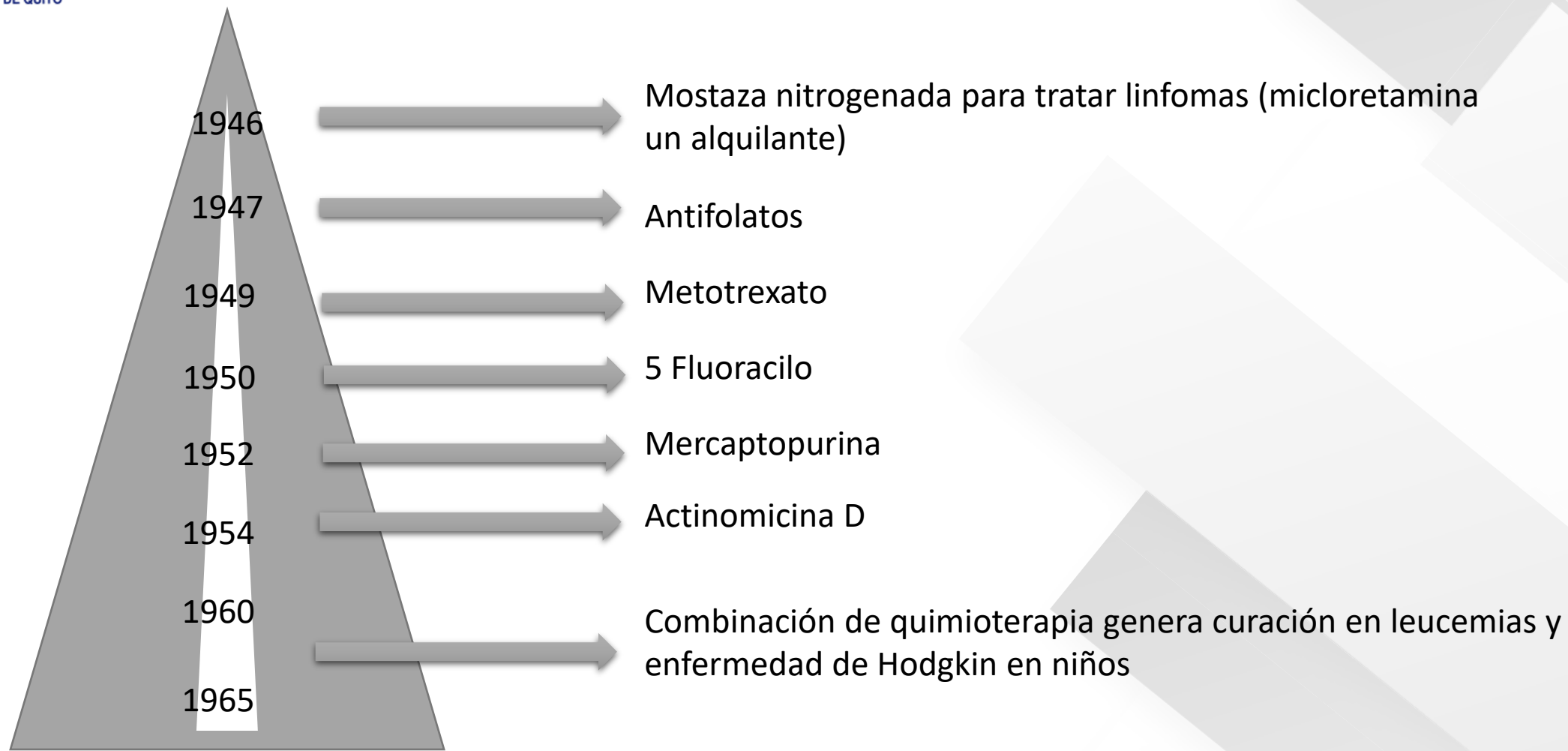
Descubrimiento incidental
efectos en la médula ósea
y a la hipoplasia linfóide
en personas expuestas al
gas mostaza durante la
Primera y la Segunda
Guerra Mundial

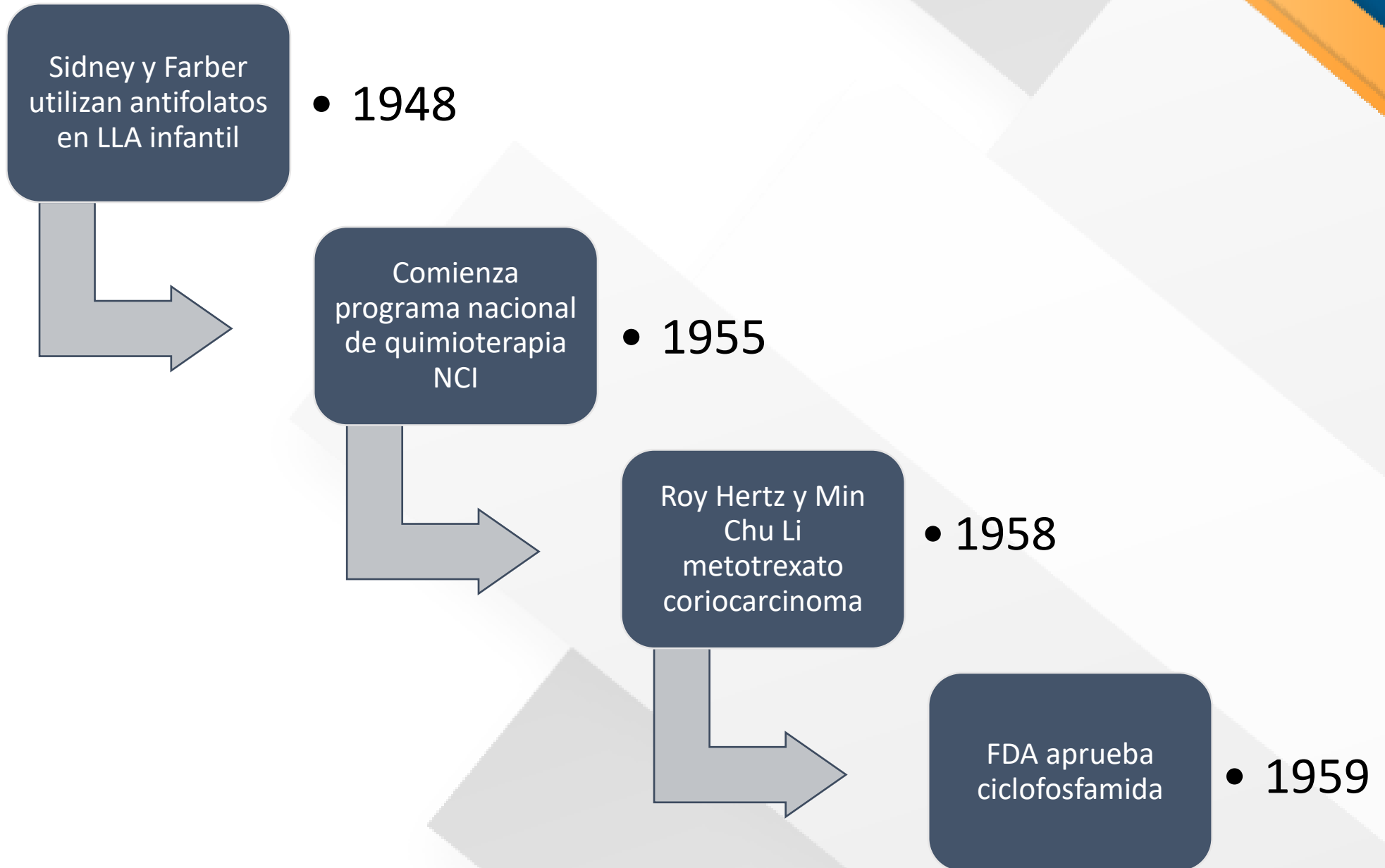
En 1942 Louis Goodman y
Alfred Gilman publicaron
los primeros resultados de
la mostaza nitrogenada en
pacientes con linfoma

Desarrollada desde principios del siglo XX



NÚCLEO DE QUITO







NÚCLEO DE QUITO

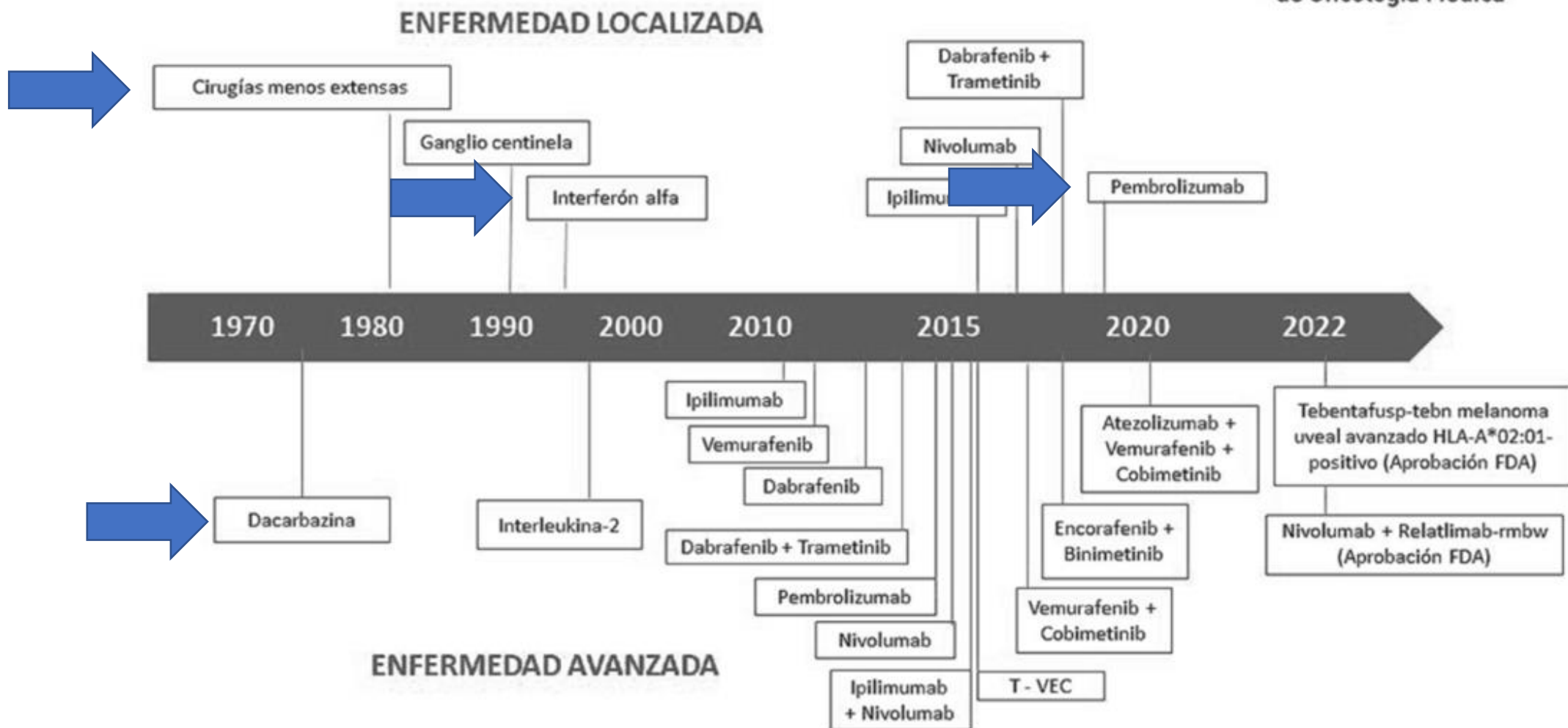
- Diversos agentes quimioterapéuticos para el tratamiento de numerosas neoplasias, con diversos mecanismos de acción citotóxica.
- Estos agentes lograron cambiar la historia natural del cáncer en diversos aspectos, como son la enfermedad metastásica, la enfermedad localizada, la enfermedad localmente avanzada.
- Todo ello permite obtener un beneficio en la supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia libre de progresión, así como en el beneficio clínico (disminución del dolor, calidad de vida)



NÚCLEO DE QUITO

ACTUALIDAD: Melanoma

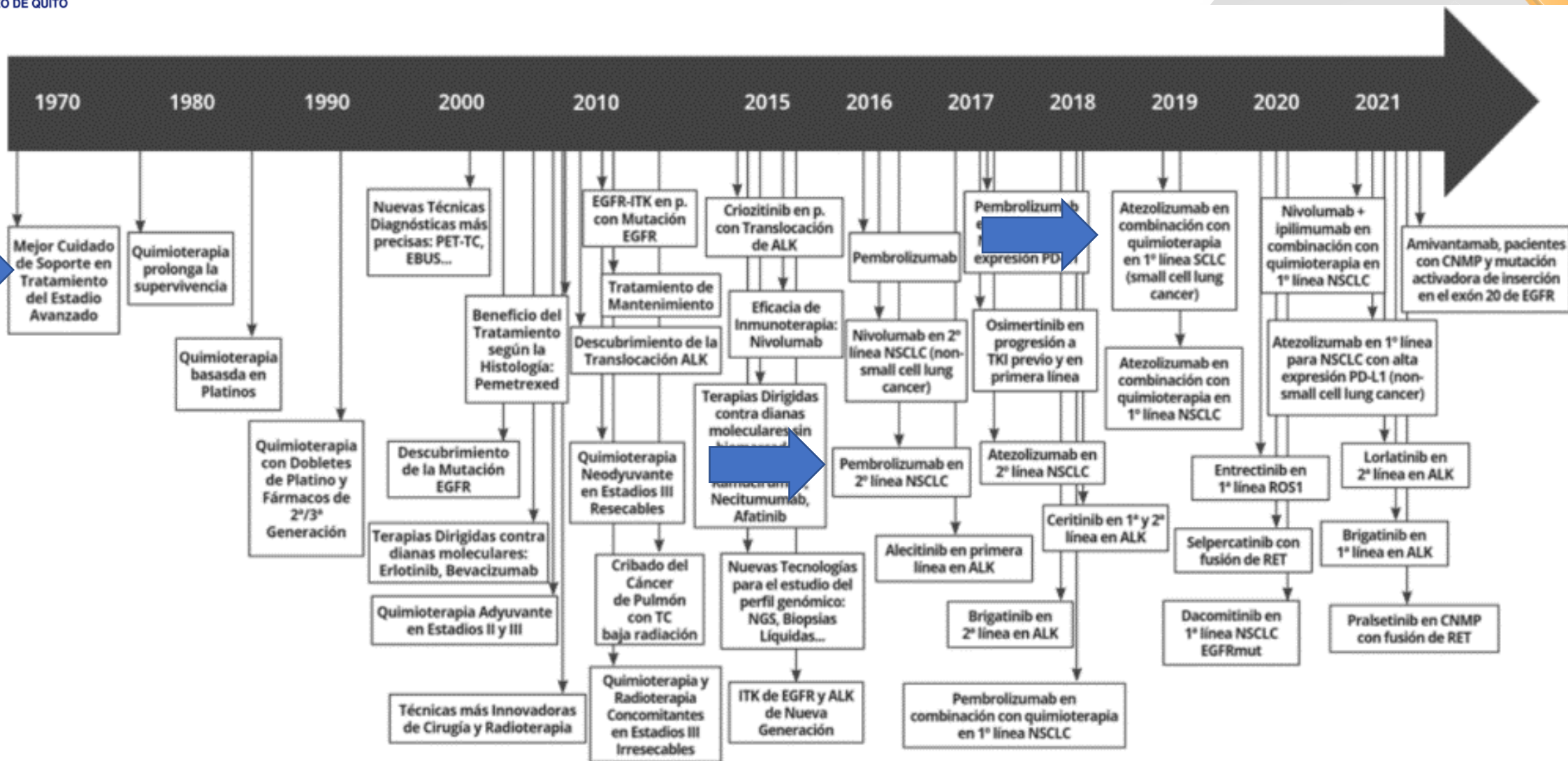
Sociedad Española
de Oncología Médica





NÚCLEO DE QUITO

Cáncer de Pulmón





NÚCLEO DE QUITO

¿Cómo actúa?



NÚCLEO DE QUITO

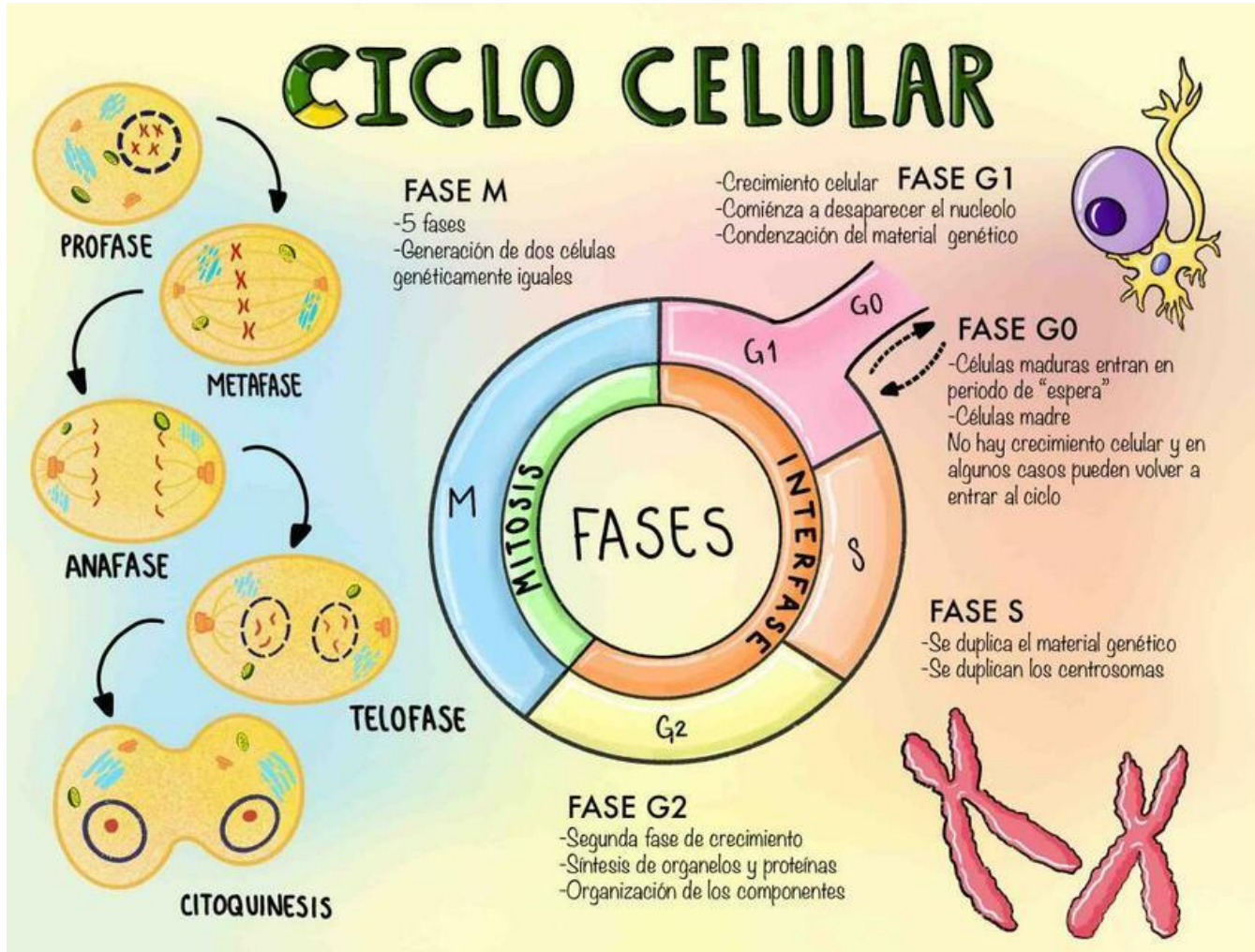
- Técnicas moleculares de análisis de ADN de las células normales y neoplásicas
- Identificar los mecanismos críticos por los que la quimioterapia induce la muerte celular
- Genes específicos asociados a resistencia a la quimioterapia.

La inhibición del crecimiento celular puede tener lugar a varios niveles



NÚCLEO DE QUITO

- Sobre la síntesis y función de las macromoléculas. Éste es el principal mecanismo de acción de la gran mayoría de los antineoplásicos, cuando se interfiere con la síntesis, ésta muere.
- Sobre la organización citoplasmática.
- Sobre la síntesis y función de la membrana celular.
- Sobre el entorno de la célula cancerosa en crecimiento.



Fase G1 producen las enzimas necesarias para la síntesis de ADN, ARN y otras proteínas.

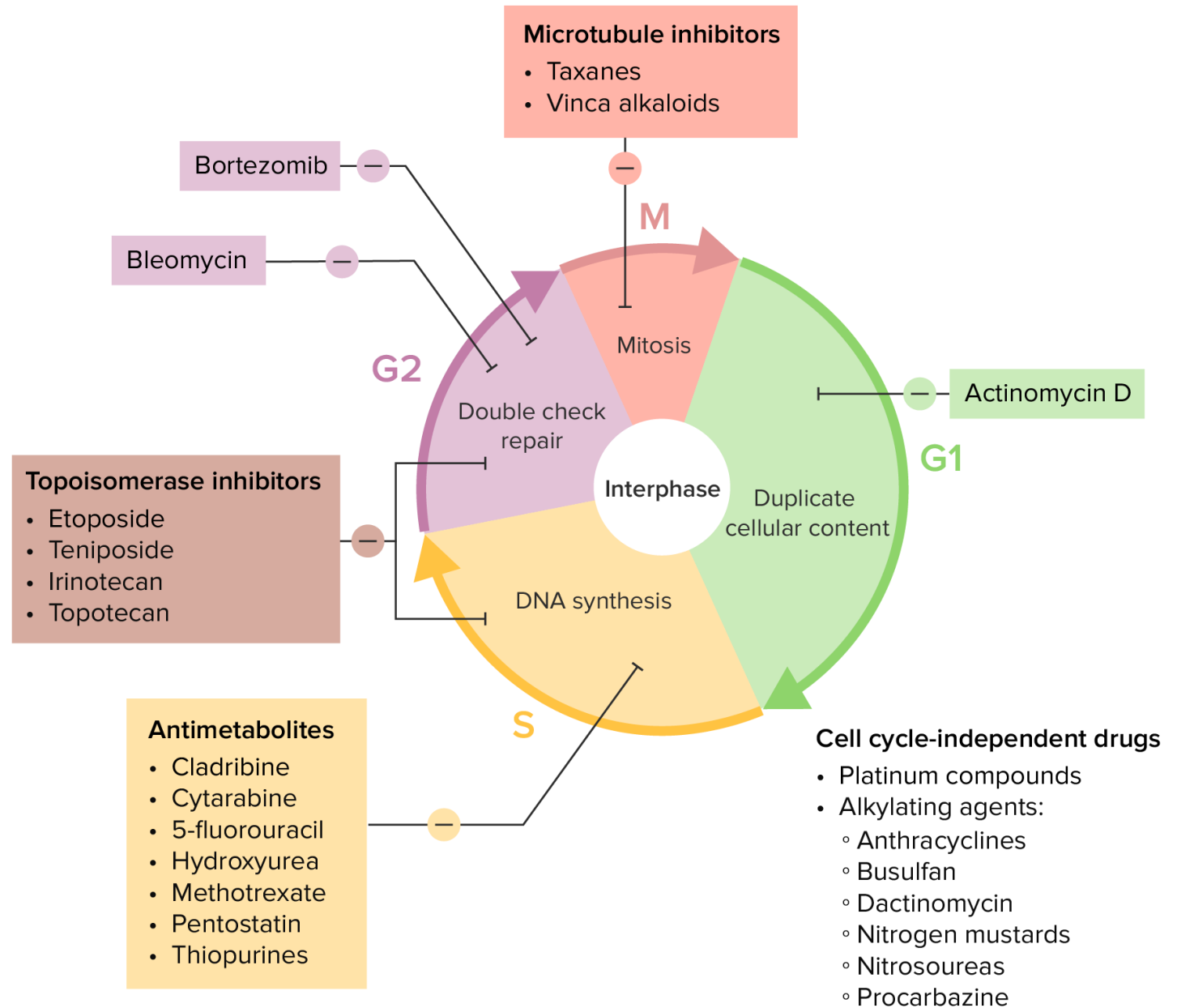
Fase S síntesis de ADN, luego la célula tumoral entra en el periodo premitótico.

Fase G2 se sintetiza ARN y proteínas

Fase M tras la cual, tiene lugar la división física, que lleva a la formación de dos células hijas

G0 son relativamente inactivas respecto a la síntesis de macromoléculas, por lo que son insensibles a quimioterapia

Se agrupan en función a si dependen o no de que la célula esté en una fase distinta a G0 o no, o si la actividad es mayor en alguna de las fases del ciclo celular.



Fundamentos básicos en cuanto a la acción de la quimioterapia

Células residuales tras la cirugía o la radioterapia pueden causar una recurrencia incurable (micrometástasis) tratamiento adyuvante.



Una dosis determinada mata a una fracción constante de células, con independencia de la cantidad de células expuestas



Una de sus consecuencias más importante es que es improbable que un solo ciclo de quimioterapia pueda resultar curativo.

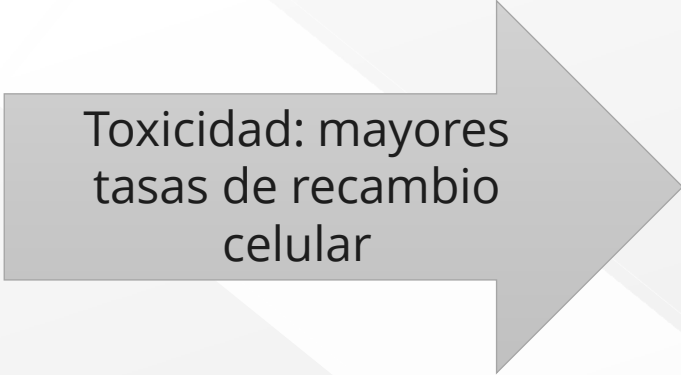
Los tumores que mejor responden a la quimioterapia y que ésta los puede curar, son los que tienen una fracción de crecimiento más elevada, como los tumores germinales



Las células en reposo cinético son más resistentes a la citotoxicidad de la quimioterapia que las que se encuentran en fase de división.



La combinación de diferentes modalidades terapéuticas citorreductoras ofrece mayor probabilidad de curación que su uso aislado.



Toxicidad: mayores
tasas de recambio
celular

Quimiosensibles

- Respuestas en más del 50% de los casos y respuestas completas en el 15-20%
- Cáncer de mama, cáncer ovario

Quimiocurables

- Curarse con la quimioterapia
- Linfoma de Hodgkin, el carcinoma de testículo

Quimiorresistentes

- Menos de la mitad de los casos se consigue una respuesta con la quimioterapia
- Melanoma, cáncer de riñón



NÚCLEO DE QUITO

Mecanismos de resistencia a la
quimioterapia:

- Insuficiente transporte al interior celular
- Metabolismo intracelular acelerado
- Incremento de la capacidad de reparación del daño producido al ADN
- Activación de vías de señalización de supervivencia de la célula, inhibición de vías de señalización de muerte celular programada (apoptosis), etc.



NÚCLEO DE QUITO

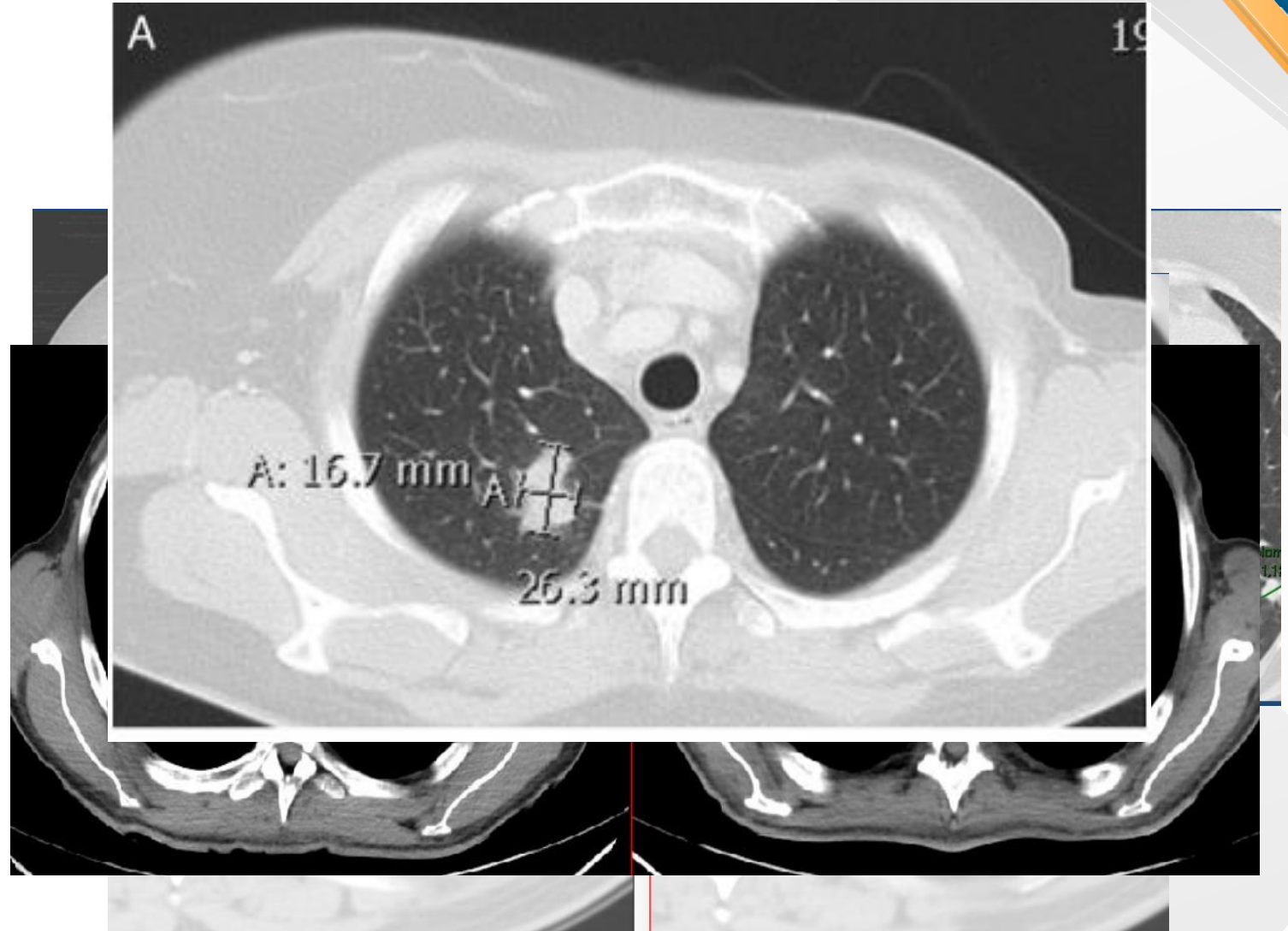
RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA

Respuesta Completa

Respuesta Parcial (30%)

Estabilidad de Enfermedad

Progresión de Enfermedad
(20%)





NÚCLEO DE QUITO

Tipos de Quimioterapia



NÚCLEO DE QUITO

SEGÚN LA FINALIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN

SEGÚN LA VÍA DE ADMINISTRACIÓN

CATEGORÍAS DE FÁRMACOS

SEGÚN LA FINALIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN

Adyuvante

- Después de un tratamiento principal para disminuir la incidencia de recurrencia

Neoadyuvante

- Disminuye carga tumoral para mejorar los resultados de la cirugía y de la radioterapia

Conversión

- Lograr convertir la enfermedad en operable, cuando inicialmente no lo era



NÚCLEO DE QUITO

Concomitante

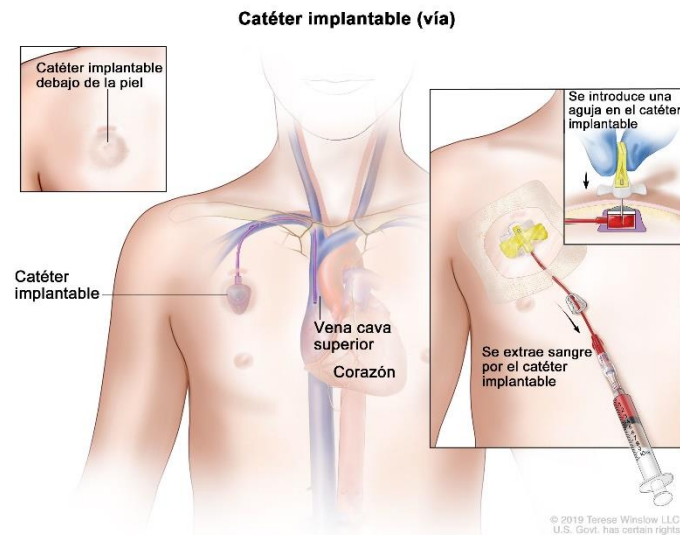
- Se administra de forma concurrente o a la vez con la radioterapia con el fin de potenciar el efecto de la radiación

Paliativa

- Cuando la finalidad del tratamiento no sea curativa.

SEGÚN LA VÍA DE ADMINISTRACIÓN

La elección de la vía de administración depende del tipo de cáncer, de su localización y especialmente de los fármacos de quimioterapia que se vayan a emplear.



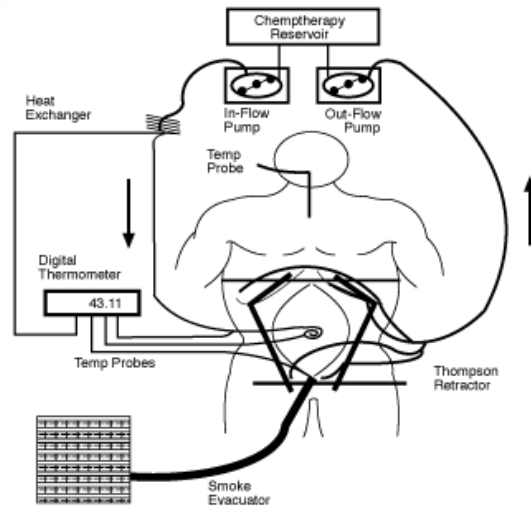
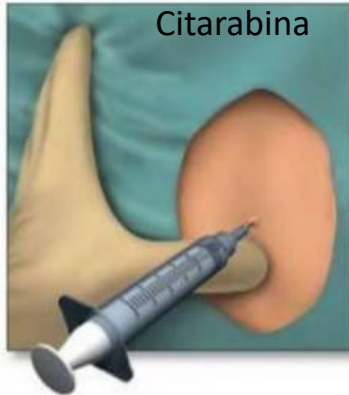
✓ Vía oral



✓ **Vía intratecal**

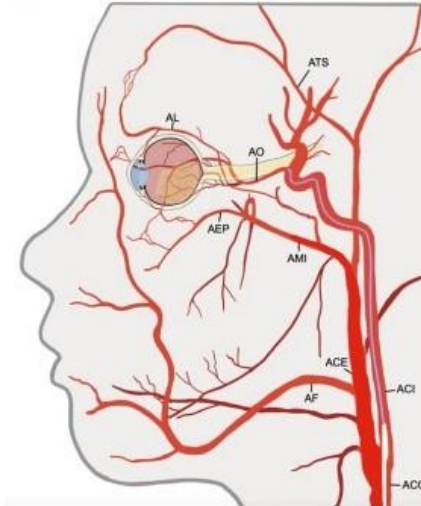


Sitio de la inyección

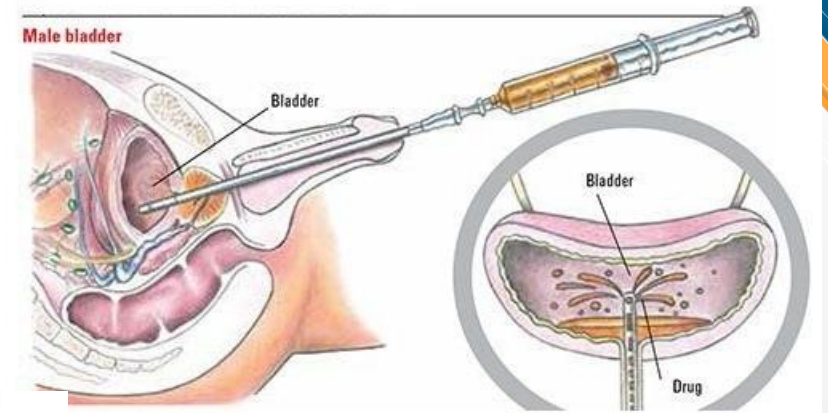


Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica
Oxaliplatino

Melfalán



Mitomicina



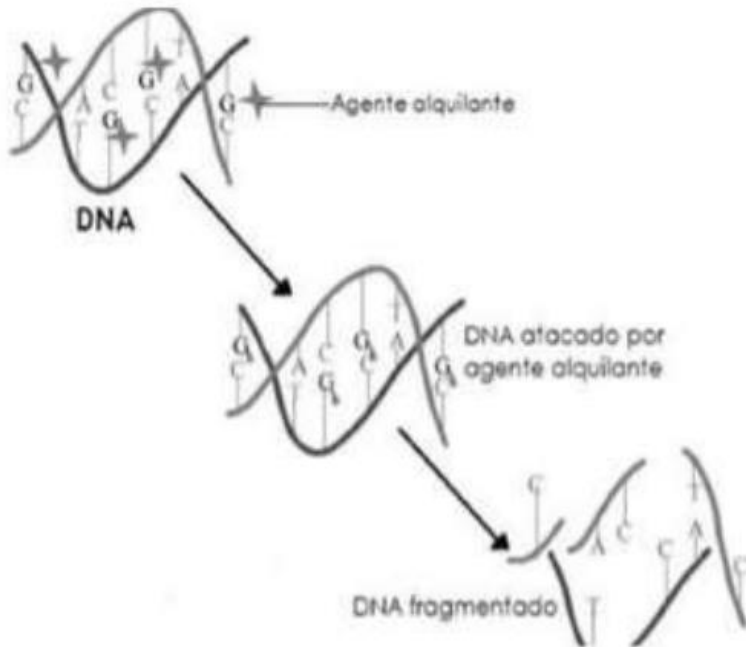


NÚCLEO DE QUITO

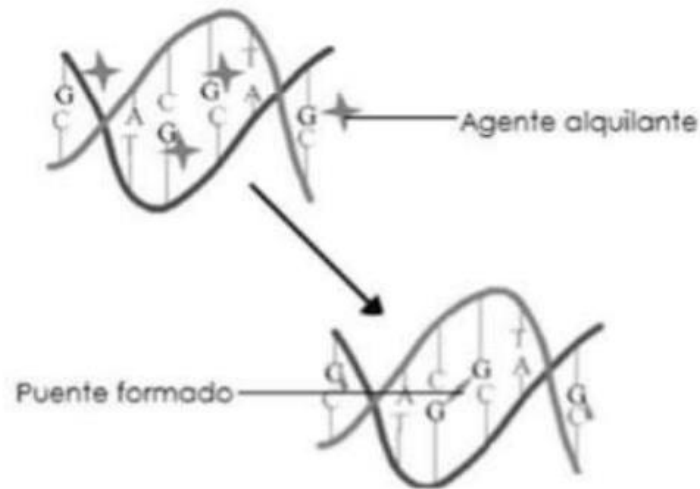
Categorías de fármacos de quimioterapia

AGENTES ALQUILANTES

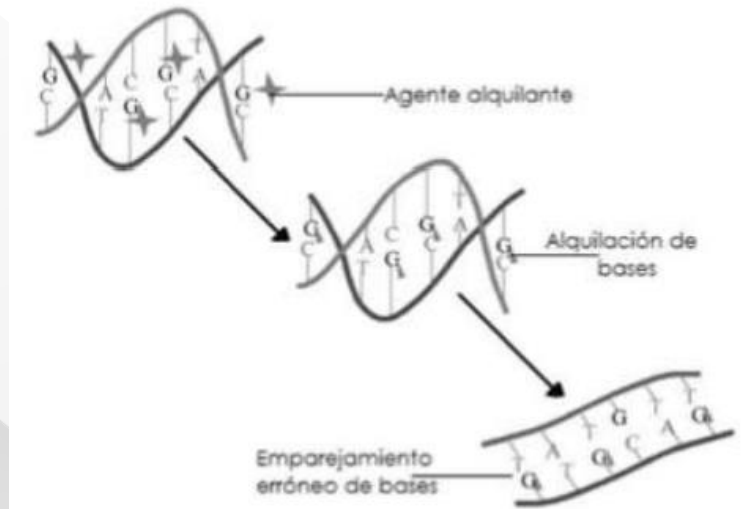
Agente alquilante une a bases de ADN



Fragmentar ADN que quiere repararse



Puentes o enlaces con el ADN



Apareamientos incorrectos de bases de ADN (Guanina-timina)

AGENTES ALQUILANTES

Ciclofosfamida, ifosfamida,
mitomicina C, nitrosureas (carmustina)
dacarbazina, temozolamida

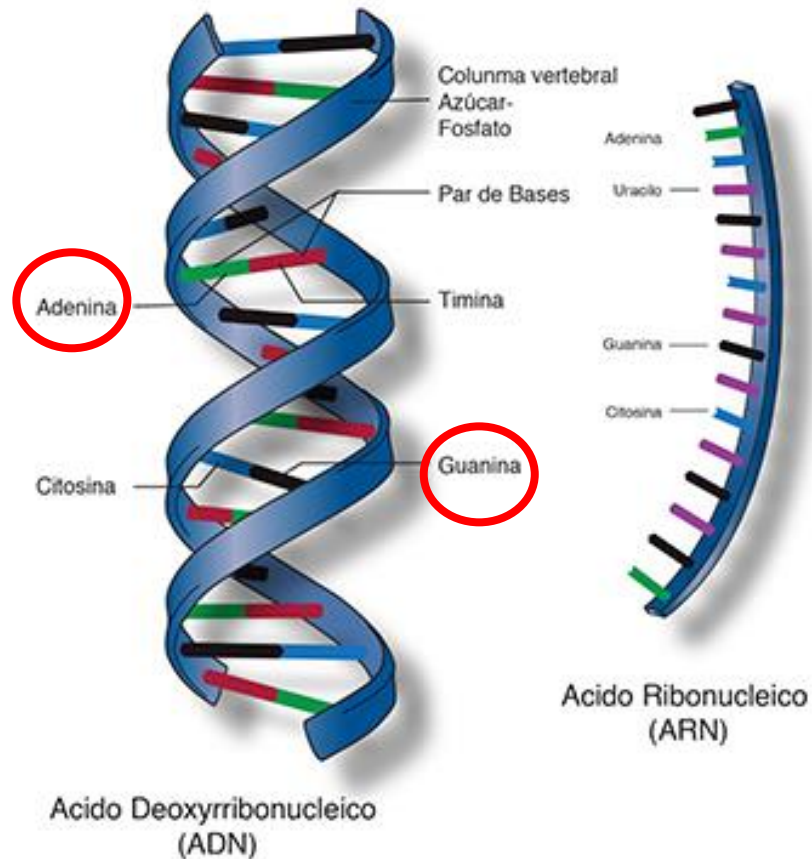


Leucemias crónicas, linfomas de
Hodgkin y no Hodgkin, mieloma
múltiple y cáncer de ovario



Temozolamida es un análogo estructural
de la dacarbazina, que tiene una rápida
absorción gastrointestinal y atraviesa la
barrera hematoencefálica

DERIVADOS DE PLATINO



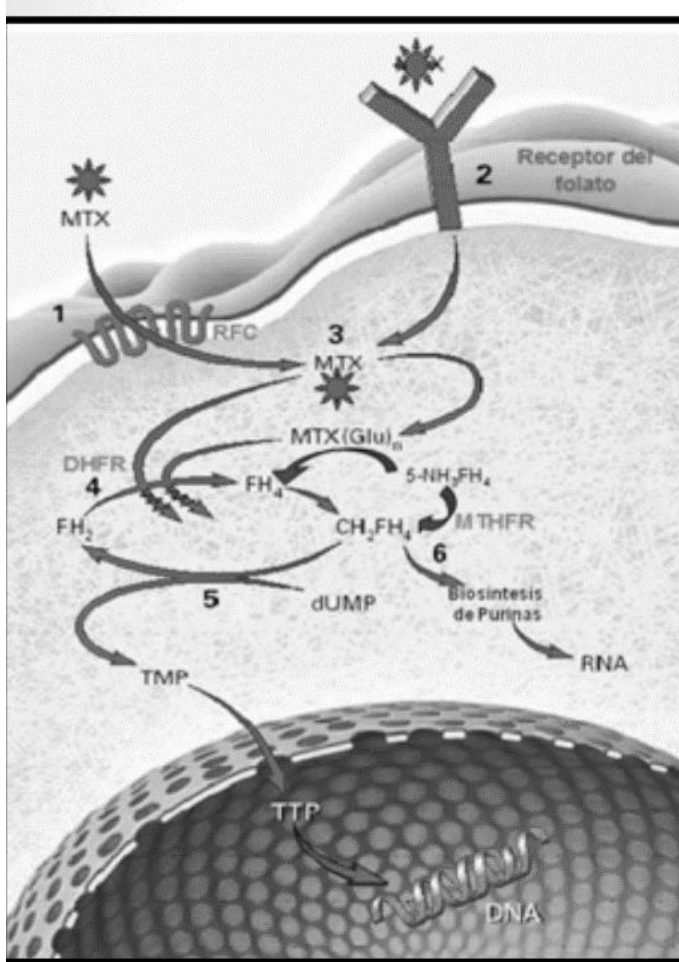
El ADN dañado dispara mecanismos de reparación, lo que acaba generando la apoptosis celular cuando esta reparación resulta imposible

Los fármacos más importantes de este grupo son: cisplatino, carboplatino y oxaliplatino.

Oxaliplatino es un análogo de tercera generación del cisplatino, se une a proteínas nucleares y citoplasmáticas.

ANTIMETABOLITOS

Los antimetabolitos son específicos al ciclo celular.



El ingreso es mediado por el transportador de membrana RFC

Poliglutamizado por la enzima poliglutamato sintasa

MTX y MTX poliglutamizado inhiben THF reductasa

Evitando la formación de THF (tetrahidrofolato)

Se inhibe la formación de purinas y DNA

Inhiben la acción de las enzimas relacionadas con la síntesis de purinas y pirimidinas, depleción celular de éstas y en la alteración de la síntesis de los ácidos nucleicos.



NÚCLEO DE QUITO

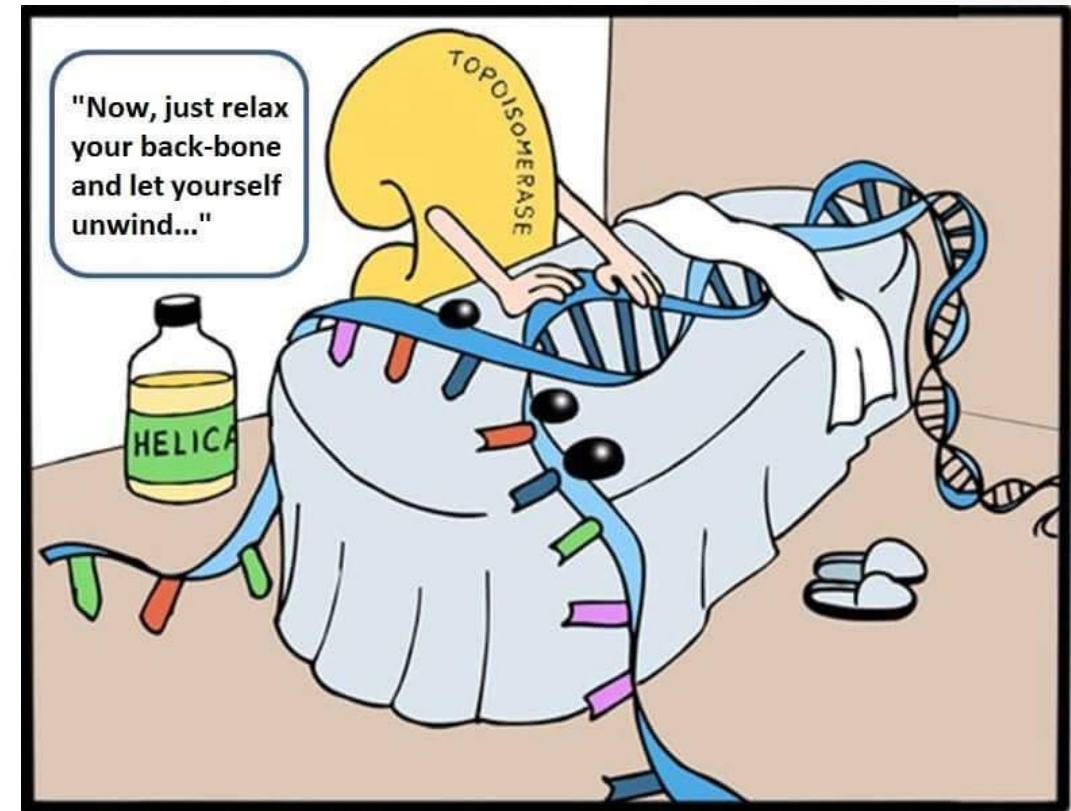
- **Antifolatos** (metotrexate, raltitrexed, pemetrexed)
- **Análogos de pirimidinas** (5-fluorouracilo, fluoropirimidinas orales, arabinósido de citosina, gemcitabina)
- **Análogos de las purinas** (6-mercaptopurina, tioguanina),
- **Análogos de la adenosina** (fludarabina, pentostatina, cladribina).



- Metotrexate puede administrarse vía oral, pero presenta un perfil de absorción errático y saturable con dosis superiores a 25 mg/m². También se puede administrar por inyección intramuscular.
- Entre las fluoropirimidinas orales destacan capecitabina
- Capecitabina es un profármaco de 5-fluorouracilo (5-FU), que se administra vía oral y se absorbe por las células intestinales. Por medio de varios pasos enzimáticos se transforma en 5-FU

AGENTES QUE INTERACCIONAN CON LAS TOPOISOMERASAS

- Las topoisomerasas son enzimas que desempeñan un papel fundamental en los procesos de replicación, transcripción y reparación del ADN.
- Modifican la estructura terciaria de doble hélice del ADN sin alterar la secuencia de nucleótidos.
- Tres tipos de topoisomerasas (I, II y III).





NÚCLEO DE QUITO

- **Antraciclinas:** (adriamicina, daunorrubicina, análogos de adriamicina [4-epirrubicina, idarrubicina], doxorubicinas liposomales, mitoxantrona)
- **Podofilotoxinas:** (etopósido, tenipósido) topoisomerasa II (Fase G2)
- **Derivados de la camptotecina** ("árbol de la felicidad") (Camptotheca acuminata) (irinotecan, topotecan) son inhibidores potentes de la topoisomerasa I
- Actinomicina D

Antraciclinas

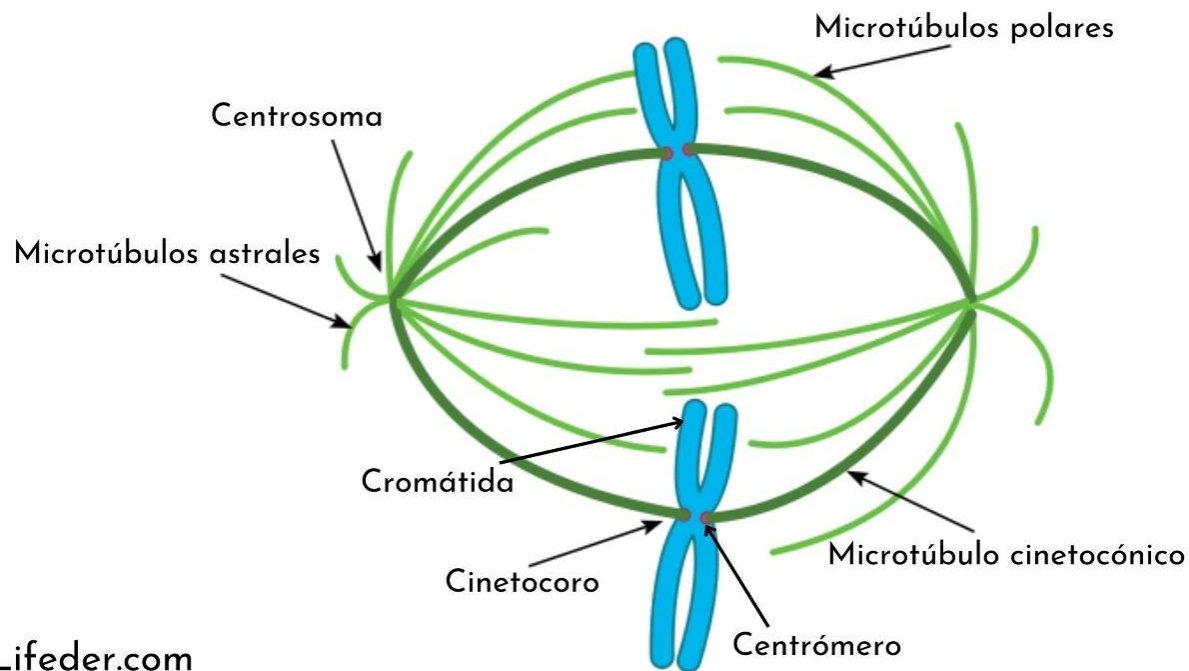
Son antibióticos derivados de una actinobacteria

Inhibición de la topoisomerasa II, generación de radicales libres y alteración de las membranas celulares.

Cardiotoxicidad (la dosis acumulada de adriamicina a la que existe riesgo de cardiotoxicidad es por encima de 400 mg/m^2 ; para epirubicina es de 900 mg/m^2)

Muy vesicantes si se extravasan durante la infusión

AGENTES QUE INTERACCIONAN CON LOS MICROTÚBULOS



Lifeder.com

Polímeros proteicos en el citoplasma de las células forman parte del huso mitótico que permite la migración de los cromosomas durante la mitosis, previamente a la división celular.

Alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina), **Taxanos** (paclitaxel, docetaxel y los nuevos taxanos) **Análogos de las epotilonas.**

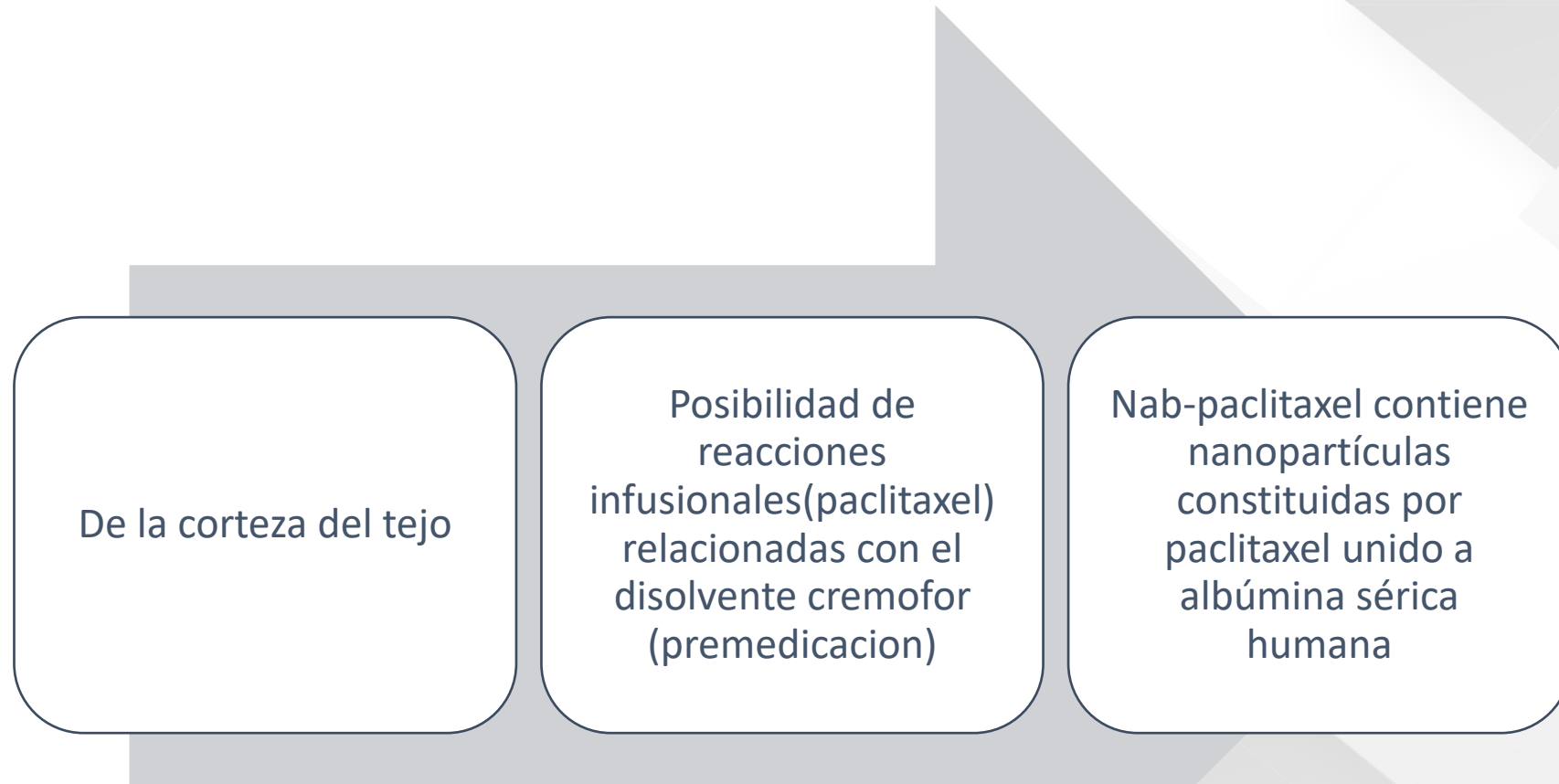
LOS ALCALOIDES DE LA VINCA

Compuestos naturales
derivados del arbusto
Vinca rosácea

Unión a la tubulina,
induciendo la rotura del
huso mitótico.

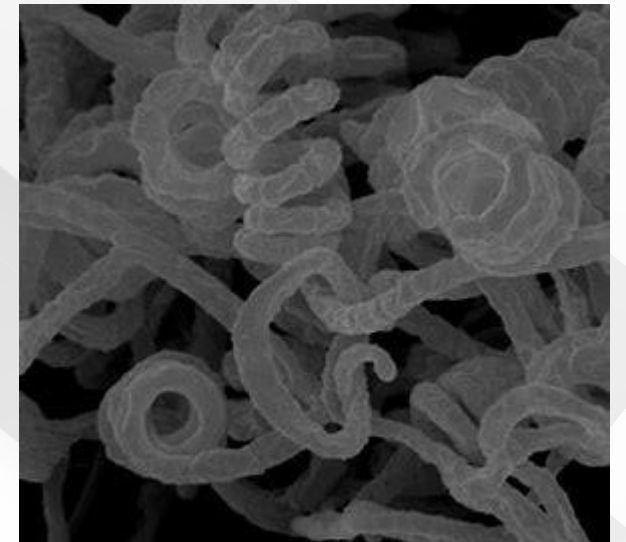
Irritación en el lugar de
la inyección, por lo que
se requieren infusiones
rápidas; también
pueden provocar
neurotoxicidad, incluido
íleo paralítico.

LOS TAXANOS



MISCELÁNEA

- **Bleomicina:** mezcla de antibióticos citotóxicos sintetizados por la bacteria *Streptomyces verticillus*.
- Provoca la formación de radicales libres que rompen el ADN.
- La toxicidad limitante de este fármaco es la fibrosis pulmonar
- También puede provocar: fiebre en las 48 horas siguientes a la infusión, hiperpigmentación, descamación cutánea, mucositis, etc.





NÚCLEO DE QUITO

L-asparaginasa: es una enzima natural presente en muchas plantas y microorganismos, reduce los niveles plasmáticos de L-asparagina, que es un aminoácido esencial para la síntesis de proteínas y la viabilidad celular. Se emplea para el tratamiento de leucemia linfática aguda en niños.

Hidroxiurea: actúa inhibiendo la enzima ribonucleótido reductasa, que interviene en la conversión de ribonucleótidos en desoxirribonucleótidos, precursores imprescindibles de la síntesis y reparación del ADN. Se utiliza para el tratamiento de neoplasias hematológicas,



NÚCLEO DE QUITO

Efectos secundarios

¿CÓMO SE EVALUA LA TOXICIDAD?

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.

Severidad, frecuencia y duración, dos dimensiones una subjetiva y otra objetiva.

La toxicidad debe evaluarse a corto y a largo plazo

Los criterios comunes de toxicidad (CTC) son un sistema ordenado según la severidad y la afectación de los diferentes órganos o sistemas, NCI, OMS



Tabla 1.- Clasificación de la toxicidad en función del momento de aparición.

TOXICIDAD INMEDIATA (Horas-días tras QT)	TOXICIDAD PRECOZ Días-semanas tras QT	TOXICIDAD RETARDADA Semanas-meses tras QT	TOXICIDAD TARDIA Meses-años tras QT
Vómitos Fiebre Hiper/Hipotensión Flebitis Insuficiencia renal aguda Reacciones alérgicas Rash cutáneo Cistitis hemorrágica Necrosis tisular local	Alopecia Aplasia medular: leucopenia, anemia, trombopenia Mucositis Diarrea Íleo paralítico Hiperglucemia Psicosis Retención hídrica Síndrome pseudogripal	Ototoxicidad Anemia Aspermia Pigmentación cutánea Fibrosis pulmonar Neuropatía periférica Cardiotoxicidad Fibrosis del conducto lagrimal Ataxia cerebelosa Daño hepatocelular Fenómeno de Raynaud Síndrome hemolítico-urémico Hiperpigmentación cutánea	Hipogonadismo/esterilidad Leucemias agudas Linfomas Encefalopatía Cataratas Carcinogénesis Menopausia precoz Fibrosis hepática/cirrosis Osteoporosis



NÚCLEO DE QUITO

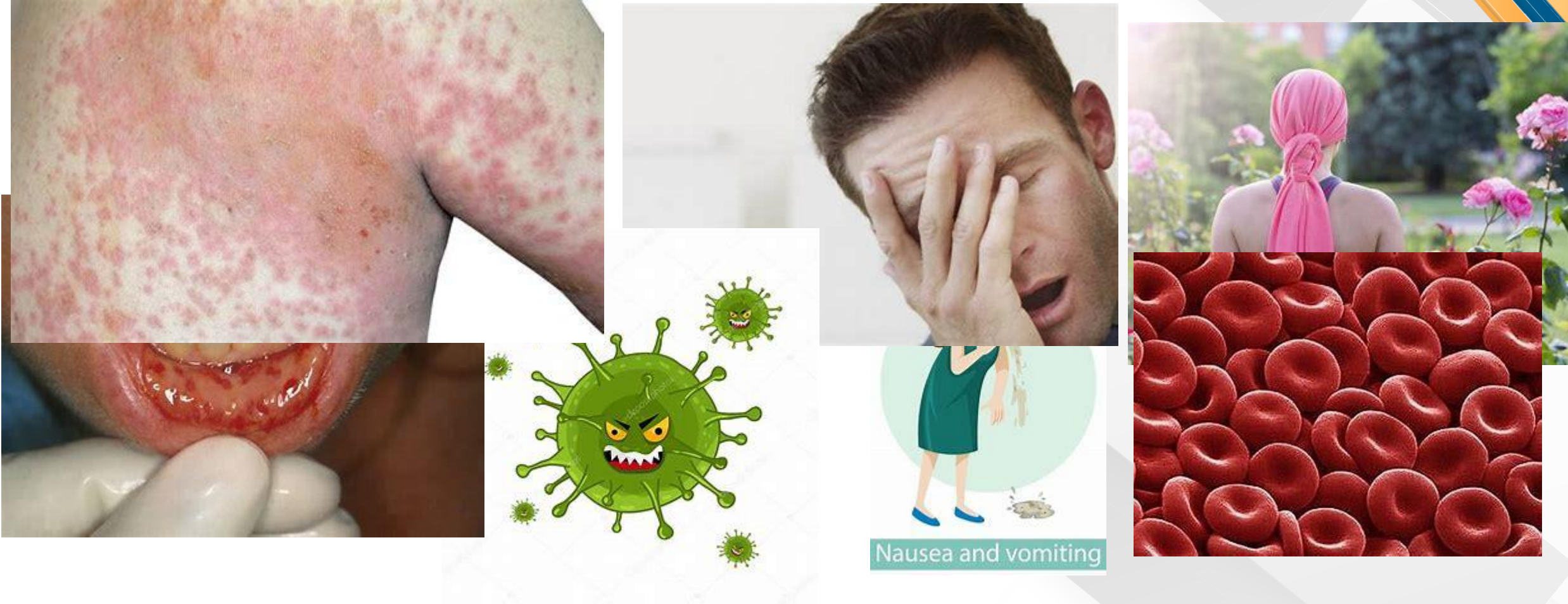
TOXICIDADES MÁS COMUNES

- Es importante señalar que no todas las personas experimentan todos los efectos secundarios, ni en el mismo grado
- La prevención de los efectos secundarios, por medio de la información y de los tratamientos de soporte logra minimizar su gravedad
- La mayoría de los efectos secundarios desaparecen gradualmente después de que termina el tratamiento, aunque en ocasiones pueden producir daños permanentes.



NÚCLEO DE QUITO

Los efectos secundarios más comunes son los que aparecen de manera inmediata o precoz:



Toxicidad Gastrointestinal: náusea y vómito

- Aguda: primeros minutos de la quimioterapia hasta las 24 horas después del tratamiento. El pico de máxima incidencia y severidad es en las primeras 4-8 horas.
- Diferidos o tardíos: 24 horas de administración, incluso con un tratamiento correcto en la fase aguda aparece en cerca de un 40% de los pacientes, su incidencia y severidad máxima aparece entre las 48 y 72 horas, pudiendo durar hasta 6-7 días.
- Anticipatorios: Aparecen en pacientes que han presentado náusea y/o vómitos severos durante ciclos previos de quimioterapia, casi un 30% de pacientes en tratamiento quimioterápico los presenta.



NÚCLEO DE QUITO

Clasificación del riesgo

- Riesgo alto: más de 90% de incidencia si no administramos un tratamiento antiemético esquemas con cisplatino.
- Riesgo moderado: 30-90% de los pacientes, Carboplatino, Oxaliplatino
- Riesgo bajo: 10-30% de los pacientes. Paclitaxel, Docetaxel, Etoposido, Topotecan, Pemetrexed, Gemcitabina...
- Riesgo mínimo: Menos del 10% si no reciben un tratamiento adecuado. Bevacizumab, Erlotinib, Gefitinib, Cetuximab, Vinorelbina.



NÚCLEO DE QUITO

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

Náuseas:

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

Vómitos:

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

MUCOSITIS

Inflamación de la mucosa del tracto digestivo, extendiéndose desde la boca hasta el ano.

35-40% de los pacientes que reciben quimioterapia.

Pacientes transplantados de médula ósea (76%), y en los que reciben radioterapia cavidad oral.



NÚCLEO DE QUITO

Boca mal cuidada, la existencia de patología dental neutropenia.

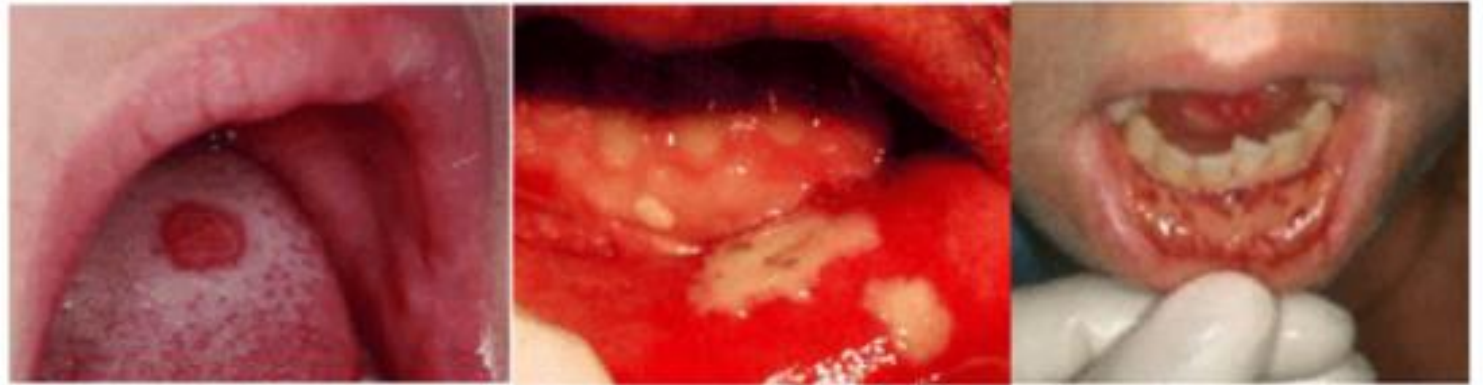
Enrojecimiento y/o úlceras de mucosas. Inicialmente suele aparecer sequedad bucal y sensación quemante

Pueden evolucionar a dolor severo



NÚCLEO DE QUITO

- Mucositis por toxicidad directa de los quimioterápicos sobre las células de la capa basal epitelial de las mucosas, segunda y tercera semana del tratamiento.
- Mucositis por toxicidad indirecta, producida por el efecto citotóxico de la quimioterapia sobre la médula ósea. Coincide con el nadir de la quimioterapia (7-14 días), se asocia a neutropenia y su recuperación va asociada al aumento de las cifras de leucocitos.



Grado 0 No mucositis

Grado 1 Eritema, dolor moderado, úlceras no dolorosas

Grado 2 Eritema con edema y úlceras dolorosas pero que permiten la ingesta oral

Grado 3 No es posible la ingesta oral

Grado 4 Requiere nutrición enteral o parenteral

Suele autolimitarse en el tiempo, siendo la duración media de 14 días.

DIARREA

Su severidad se evalúa en función del número de deposiciones/ día, la presencia de deposiciones nocturnas, la necesidad de tratamiento intravenoso y la presencia de moco y/o sangre en las heces.

GRADO 0	No diarrea
GRADO 1	Aumento del número de deposiciones sin exceder 4 episodios/día
GRADO 2	Aumento del número de deposiciones entre 4-6 episodios/día, presentación nocturna
GRADO 3	Más de 7 deposiciones/día, incontinencia, signos de deshidratación, necesidad de hidratación intravenosa
GRADO 4	Signos de deshidratación severa con repercusión hemodinámica

ESTREÑIMIENTO

- Consiste en la disminución del número de deposiciones (menos de dos veces a la semana), asociado a mayor dureza de las heces.
- Se da con mayor frecuencia en mujeres, uso de tratamiento analgésico con opiáceos y con los fármacos habitualmente empleados para prevenir o tratar la náusea y vómitos.
- La disminución del ejercicio físico y las deficiencias nutricionales también favorecen a la aparición de estreñimiento.

REACCIONES ALERGICAS O DE HIPERSENSIBILIDAD

- Aparecen durante la infusión del tratamiento y consisten en la aparición de fiebre y escalofríos, asociándose en ocasiones a náusea, vómitos, cefalea, dolor en la zona tumoral, rigidez, disnea, rash y astenia.
- Frecuentes durante la infusión de Anticuerpos monoclonales, *Rituximab* y medicamentos como paclitaxel, suelen aparecer entre los 30 y los 120 minutos del inicio de la infusión y se resuelven disminuyendo la velocidad de la perfusión o interrumpiéndola.



- **Exantema:** pequeñas pápulas que van confluyendo hasta formar placas generalizadas, resolución rápida
- **Eritema fijo pigmentario:** Placa eritematosa redondeada, que a las pocas horas evoluciona a una ampolla central que se rompe. Cura en 2-3 semanas, dejando una pigmentación violácea persistente.
- **Urticaria:** Pápulas eritematosas y edematizadas o habones, asociadas a prurito intenso, asociando el paciente dificultad respiratoria aguda.
- **Anafilaxia:** Aparición de disnea (sensación de ahogo), flushing (enrojecimiento facial) y dolor torácico.

TOXICIDAD LOCAL:

- Flebitis: Consiste en la inflamación de la pared interna de una vena, puede acompañarse o no de la trombosis de la misma.
- Pueden pasar varias semanas antes de que las irregularidades de la vena y la sensación de dolor desaparezcan por completo.
- En función de los fármacos administrados las medidas locales, como el calor o el frío pueden aliviar las molestias.





NÚCLEO DE QUITO

- **Extravasación:** fármacos entran en contacto directo con los tejidos circulantes durante su infusión intravenosa, la gravedad el cuadro depende del fármaco y de su concentración.
- En los casos de extravasación se interrumpirá la administración de quimioterapia, aspirará la medicación que quede en el catéter y procederá a su retirada.
- 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 y cirugía plástica.

Alopecia

- Se produce en toda la superficie corporal y sobre el 90% del vello en fase de crecimiento.
- Comienza a las 2-3 semanas del tratamiento, siendo máxima a los dos meses y recuperándose a partir de los 3-6 meses del cese de la quimioterapia.
- El grado de alopecia dependerá del esquema quimioterápico empleado, las dosis de los fármacos y la vía de administración.
- La información previa, el apoyo psicológico, la no utilización de tintes ni secadores, y evitar la exposición solar

ERUPCIONES CUTÁNEAS ACNEIFORMES o RASH

- Incidencia aumentada desde la introducción de nuevos tratamientos, principalmente los anticuerpos monoclonales como el *Cetuximab* y los inhibidores de la tirosinkinasa *Gefitinib* y *Erlotinib*.
- El espectro de toxicidad cutánea es variado, la forma más común de presentación es la llamada **reacción papulopustular o rashacneiform**
- Erupción dermatológica confinada fundamentalmente a zonas ricas en glándulas sebáceas como son: cara, cuello, zona retroauricular, espalda, etc.

La cronología de esta toxicidad pasa por distintas fases:

1. Alteración sensitiva con eritema y edema (semana 0-1) en las zonas afectas.
2. Erupción papulopustular (semanas 1-3)
3. Fase de costra (semanas 3-5) y
4. Zona de eritemato-telangiectasia

Normalmente el rash se resuelve en unas 4-6 semanas desde la aparición, quedando en la zona afecta una evidente sequedad cutánea

La escala empleada para categorizar esta toxicidad es la del NCI-CTC V3. Se ha graduado su severidad en:

Grado 0: no existe toxicidad.

Grado 1: cuando afecta la cara y no se acompaña de síntomas

Grado 2: igual que en 1 pero asociado a prurito y afectando un área inferior al 50% de la superficie corporal.



Grado 3: cuando la erupción se extiende además de la cara, al tórax y la espalda o a más del 50% de la superficie corporal, o el desarrollo de lesiones confluentes, dolorosas, maculares, papulares, vesiculares descamativas

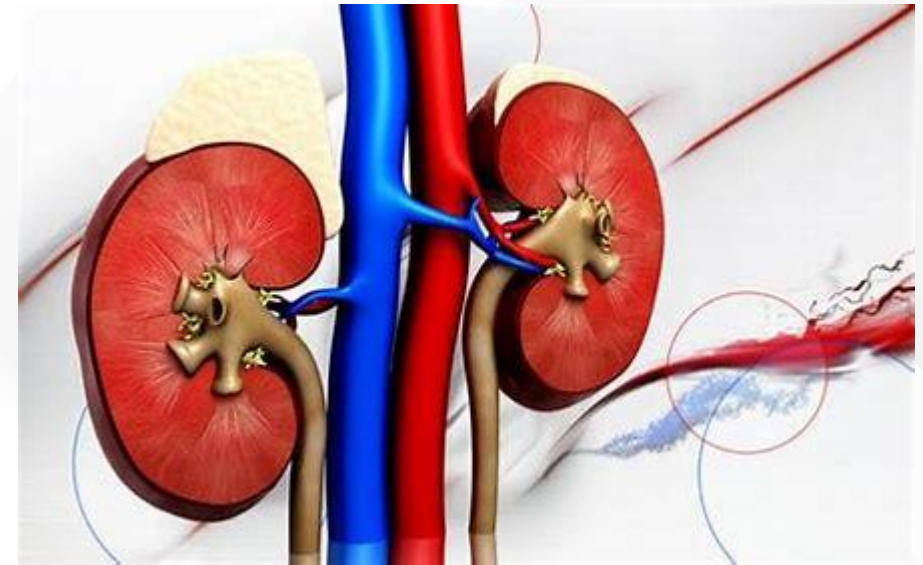


Grado 4: en forma de una dermatitis exfoliativa generalizada y/o con presencia de úlceras.



TOXICIDAD RENAL POR QUIMIOTERAPIA

- 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.
- Prevenir: analíticas previas que confirmen una buena función renal previa a la quimioterapia. 2 litros de líquidos durante los 2 días siguientes a la quimioterapia y más de 1 litro la semana posterior.





NÚCLEO DE QUITO

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.

TOXICIDAD VESICAL

- *Cistitis*, presentan los pacientes hematuria (orina con sangre), 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.
- *Mesna* (Uromitexan®), antídoto específico que inactiva los metabolitos tóxicos de los quimioterápicos impidiendo que se acumulen en la vejiga.

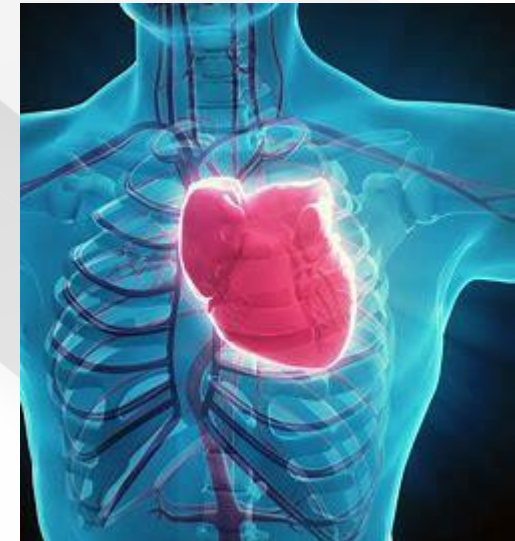


HIPERTENSIÓN ARTERIAL

- Todos los inhibidores de la angiogénesis, tanto de los anticuerpos monoclonales como de los inhibidores de la Tirosin-Kinasa.
- La hipertensión grado 3-4 (según el criterio de toxicidad de la NCICTC), producida por Bevacizumab, se estima, en un 8-18 %, siendo la incidencia de hipertensión grado 4 secundaria a Bevacizumab menor al 1 %.

MIOCARDIOPATÍAS QUIMIOINDUCIDAS

- Las *antraciclinas* son el ejemplo más claro de esta toxicidad.
- Producen un daño miocárdico que es dosis dependiente, lo que lleva a un fallo cardiaco (insuficiencia cardiaca congestiva, ICC) con el incremento de dosis.
- Aparece insuficiencia cardiaca en el 7,5% de los pacientes que han recibido una dosis acumulada de *doxorrubicina* de 550 mg/m².



- **Cardiotoxicidad aguda**. durante el tratamiento o pocas horas después de su administración y taquicardia, hasta un 40% de los pacientes no son dependientes de la dosis ni están relacionados con el desarrollo de miocardiopatía posterior.
- **Cardiotoxicidad crónica**. Puede aparecer después de la administración de la última dosis hasta 30 meses más tarde, con un pico a los 3 meses de su última administración, por una miocardiopatía degenerativa dependiente de la dosis y que puede culminar en un fallo cardíaco congestivo (ICC).

- **Cardiotoxicidad tardía**. descompensaciones tardías de enfermos que se han recuperado de una cardiotoxicidad subaguda o fallos cardíacos de novo, pueden aparecer 6 a 20 años después del tratamiento.
- Pueden aparecer arritmias graves, incluyendo taquicardias y fibrilaciones ventriculares y bloqueos de segundo y tercer grados.

ARRITMIAS CARDIACAS Y PROCESOS ISQUEMICOS:

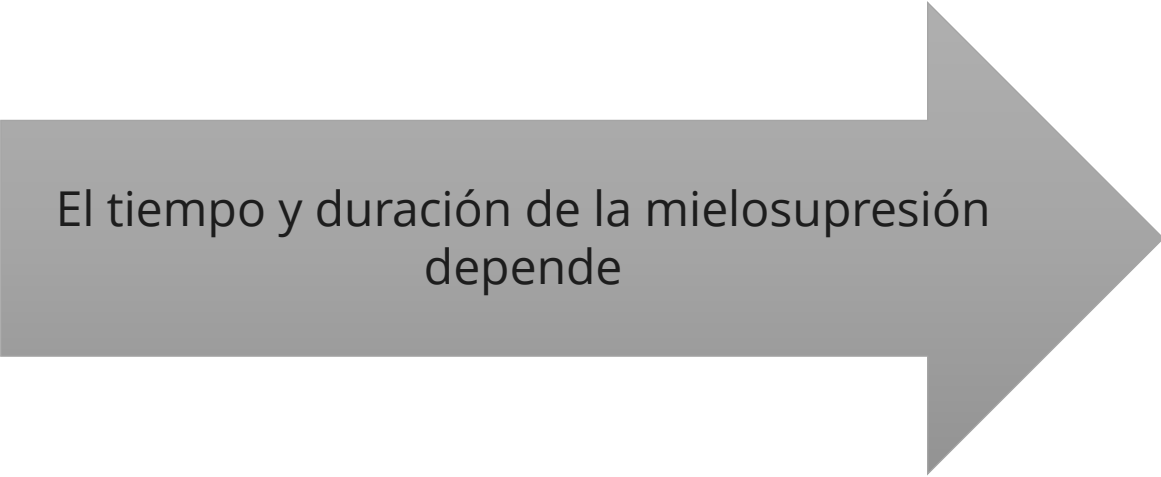
- Fibrilación auricular, bradicardias y cambios electrocardiográficos.
- Cambios en el electrocardiograma hasta en el 60% de los pacientes, produce vasoespasmo de los casos coronarios, con aparición de dolor torácico, taquicardia, disfunción cardíaca y de forma excepcional infarto de miocardio y fallo cardíaco.
- Aparece en las primeras doce horas del fin del ciclo de quimioterapia, siendo más frecuente en el segundo ciclo.
- Desaparece espontáneamente y responde a tratamiento farmacológico

TOXICIDAD PULMONAR AGUDA:

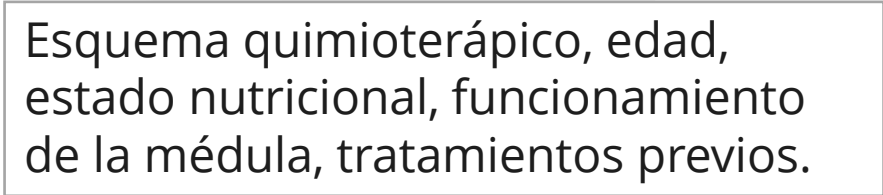
- Tos, disnea y febrícula que aparecen inmediatamente a la administración de quimioterapia hasta meses después de haber finalizado.
- Este cuadro se engloba dentro de las llamadas **Pneumonitis intersticiales inflamatorias**.
- Inhibidores de la Tirosin-Kinasa, tanto Gefitinib como Erlotinib.
- El Trastuzumab, 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 HEMATOLÓGICA

Al actuar sobre los distintos mecanismos de la división celular, afectan también a las células sanas, especialmente a las que tienen una gran capacidad de replicación o renovación.



El tiempo y duración de la mielosupresión depende



Esquema quimioterápico, edad, estado nutricional, funcionamiento de la médula, tratamientos previos.

Grados de toxicidad hematológica NCI

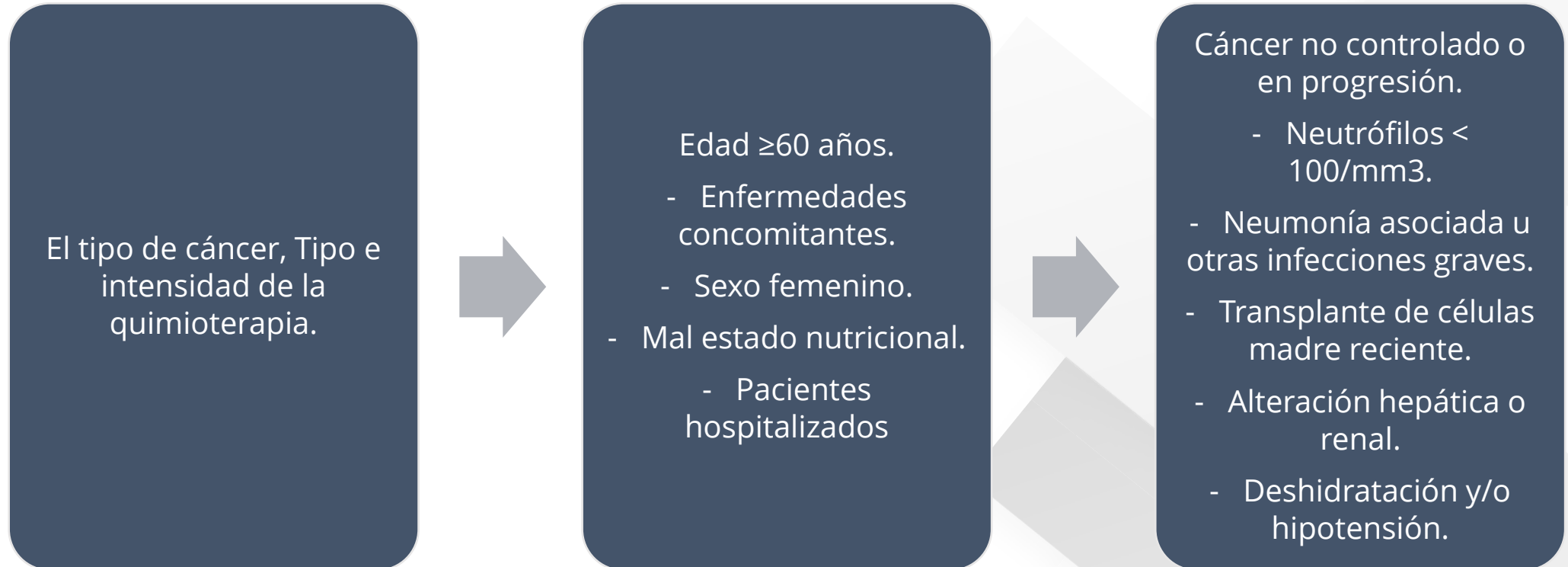
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Hemoglobina (Anemia)	Normal- 10 g/dl	10-8 g/dl	8-6.5 g/dl	< 6.5 g/dl
Leucocitos (Leucopenia)	Normal-3000/mm ³	3000-2000/mm ³	2000-1000/mm ³	< 1000/mm ³
Neutrófilos	Normal-1500/mm ³	1500-1000/mm ³	1000-500/mm ³	< 500/mm ³
Plaquetas (Trombopenia)	Normal-75000/mm ³	75000-50000/mm ³	50000-25000/mm ³	< 25000/mm ³



NÚCLEO DE QUITO

- Neutropenia febril a la existencia de temperatura mayor de 38,5° C durante más de una hora y con un recuento absoluto de neutrófilos menor de 500 mm³.
- En un 48-60% de los pacientes que presentan neutropenia febril existe una infección.
- Se trata de una situación amenazante para la vida del paciente, por el alto riesgo de infecciones agresivas y la deficiente respuesta defensiva que puede desarrollar el paciente.

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de infección cuando el recuento de neutrófilos es bajo (*neutropenia febril*) son:





NÚCLEO DE QUITO

- Profilaxis Primaria en pacientes con alto riesgo de desarrollar neutropenia febril o en aquellos que en caso de desarrollarla tienen riesgo de presentar complicaciones severas (edad avanzada, tratamiento previos, mal estado general).

Riesgo del Esquema de
tratamiento

- La Profilaxis secundarios a se realiza en pacientes que desarrollaron neutropenia febril en ciclos previos.
- En la neutropenia febril se usan junto con el tratamiento antibiótico en pacientes en los que se prevea una alto riesgo de complicaciones asociadas a la infección y tengan factores de mal pronóstico

Dosis de 5 mcg/ Kg/ día por vía subcutánea, 24-72 horas después de finalizar el ciclo de quimioterapia. Se suele mantener el tratamiento hasta que se alcanza un recuento de neutrófilos de 10.000/ mm³.

FÁRMACO	INDICACIÓN	NADIR	EFFECTOS ADVERSOS
ALCALOIDES VEGETALES	VINCRISTINA	LLA, LH, LNH, Neuroblastoma, rabdomiosarcoma, Ewing, Wilms, MM, LLC, Ca tiroides.	7-10 d Alopecia. Estreñimiento. Citopenias. Dolor abdominal. N/V. Mucositis. Diarrea. Neuropatía periférica.
	VINBLASTINA	LH, LNH, testicular, mama, pulmonar, CyC, vejiga, Kaposi, micosis fungoide, coriocarcinoma. PTI.	5-10 d Citopenias. Astenia. N/V. Neuropatía periférica. Estreñimiento. Diarrea. Alopecia. Mucositis. Alt gusto. Cefalea. Depresión. HTA.
	VINORRELBINA	Pulmón no microcítico, mama, ovario, LH.	7-10 d Citopenias. Vesicante. N/V. Debilidad muscular. Estreñimiento. Alopecia. Neuropatía periférica. Diarrea.
	DOCETAXEL	Mama, pulmón no microcítico, estómago, próstata (MTX)	5-9 d Citopenias. Edemas. Neuropatía periférica. N/V. Diarrea. Mucositis. Alopecia. Astenia. Mialgias/atralgias. Hipertransaminasemia. Rash.
	PACLITAXEL	Mama, ovario, pulmón, vejiga, próstata, melanoma, esófago. Kaposi	15-21 d Citopenias. Alopecia. Artralgias/mialgias. Neuropatía periférica. N/V. Diarrea. Mucositis. Hipersensibilidad. Edemas. Hipertransaminasemia.

Ca, sarcoma, mama, endometrio, Ca, CyC, LH, LNH, HepatoCa, mama, MM, Wäldenstrom, timoma, ovario, microcítico pulmón, timoma, tiroides, Wilms,	10-14 d	N/V. Citopenias. Alopecia. Mucositis. Infertilidad. Insuficiencia cardiaca. Orinas oscuras.
Ca, LPA.	10-14 d	Orinas oscuras. Citopenias. N/V. Mucositis. Alopecia. Diarrea. Infertilidad. Rash.
neutrofilopenia esencial, PV, CyC, Ca, ovario (refractario).	10 d	Alopecia. N/V. Diarrea. Mucositis. Engrosamiento cutáneo.
	?	Fiebre. N/V. Hipersensibilidad. Anorexia. Dolor abdominal. Neurotoxicidad central. Mucositis. Pancreatitis. Hipertransaminasemia. Coagulopatía.
Ca no microcítico, melanoma, sarcoma, Ca, ovario, LH, LNH	?	Fiebre. Rash. Engrosamiento cutáneo. Alopecia. N/V. Mucositis. Flebitis. Neumonitis.
Leucemia promielocítica aguda	?	Cefalea, fiebre, xerosis, xerostomía, dolor óseo, N/V, rash. Mucositis. Pseudogripe. Arritmias. Flushing. Edemas.

HEMORRAGIAS

- Los *antiangiogénicos* actúan sobre el VEGF (Factor de crecimiento del endotelio vascular) que tiene un papel fundamental en mantener la integridad de los tejidos y la reparación de las heridas
- Debido al retraso producido por *Bevacizumab* en el proceso de cicatrización de las heridas, no debe usarse dentro de los siguientes 28 días de realización de cirugía mayor.
- El tratamiento con Bevacizumab aumenta el riesgo de hemorragia, habitualmente se trata de episodios de hemorragia menor (grado 1) como epistaxis, que aparecen en un tercio de los pacientes tratados.
- Sin embargo, en determinados pacientes puede aparecer hemoptisis masiva.



NÚCLEO DE QUITO

Toxicidad Tardía

En las últimas décadas se ha producido un aumento de la supervivencia global de algunas neoplasias, alcanzando tasas de curación impensables pocos años antes.

Efecto tardío	Agentes causantes	Signos y síntomas
Déficit cognitivo	Cisplatino, Ifosfamida, 5_FU, 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	Disminución de la producción de lágrimas: ojo seco, irritado. Fibrosis del conducto lacrimal: lagrimeo



NÚCLEO DE QUITO

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, Doxorrubicina	Dolor abdominal, diarrea, pérdida de peso



NÚCLEO DE QUITO

Osteonecrosis	Esteroides, bifosfonatos	Dolor en articulación afectada
Osteopenia	Esteroides, antiestrógenos	Fracturas, dolor
Oligoespermia, azoospermia	Ciclofosfamida, CCNU, BCNU, Procarbazona, Busulfan, Ifosfamida	Atrofia testicular (más blandos y pequeños), infertilidad
Insuficiencia ovárica	Melfalán, Clorambucilo, Busulfán, Mitomicina, Cisplatino, Etopósido, Procarbazona, Tamoxifeno, Anastrozol, Letrozol, Exemestano, Goserelina, Leuprolina	Amenorrea (ausencia de menstruación), acné, sofocos, sequedad vaginal, dispareunia (dolor durante el coito), disminución de la libido, infertilidad

SEGUNDAS NEOPLASIAS QUIMIOINDUCIDAS

Los factores que influyen en el desarrollo de segundas neoplasias están relacionados no sólo con el tipo de tratamiento recibido (tanto quimioterapia como radioterápico), sino que se considera que existe una susceptibilidad en el paciente, principalmente debida a mutaciones genéticas.

Los quimioterápicos con mayor riesgo de inducir segundas neoplasias son:

1. Alquilantes: *Nitrosureas (CCNU, BCNU), clorambucil, ciclofosfamida, melfalan y busulfan.*
2. Inhibidores de la topoisomerasa II: *Etopósido, irinotecan*
3. Antraciclinas: *Doxorubicina, epirubicina, daunorubicina, actinomicina D.*

Los tumores con mayor frecuencia de segundas neoplasias son:

Tumor primario	Segunda neoplasia
Linfoma de Hodgkin	Leucemias agudas no linfocíticas, linfoma no Hodgkin, leucemia mieloide, cáncer de vejiga.
Linfoma No Hodgkin	Cáncer de vejiga, leucemia mieloide aguda
Cáncer de testículo	Leucemia mieloide aguda, melanoma, linfoma no hodgkin, tumores sólidos
Cáncer de ovario	Cáncer colorrectal, mama, vejiga, leucemias
Cáncer de mama	Cáncer en mama contralateral, endometrio, leucemias (si trasplante de médula)
Mieloma	Leucemias
Tumores pediátricos	Linfomas, leucemias, cáncer de tiroides, tumores cerebrales

Agentes biológicos diana-específicos

- Se trata de fármacos que reconocen las características específicas de las células tumorales, actuando directamente sobre proteínas o mecanismos implicados en la proliferación
- Entre estos se incluyen: imatinib (Gleevec), trastuzumab (Herceptin), rituximab (Rituxan), erlotinib (Tarceva), bevacizumab (Avastin), cetuximab (Erbitux) y sorafen

Toxicidad más frecuente anti-EGFR

FRECUENCIA	EFEITOS ADVERSOS
> 10%	Hipomagnesemia Aumento de las transaminasas Reacciones cutáneas Reacciones infusionales leves o moderadas
1-10%	Deshidratación Hipocalcemia Cefalea Conjuntivitis Gastrointestinales Reacciones graves de infusión
< 1%	Blefaritis, Queratitis TVP y TEP

PRINCIPAL TOXICIDAD DE AFATINIB

AA (dosis 50 mg)	Todos los grados (%)	Grado 3, n(%)
DIARREA	83,3	17,9
EXANTEMA/ACNÉ	72,6	13,2
ESTOMATITIS	52,8	5,1
ALTERACIÓN UNGUEAL	33,5	4,1

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS INHIBIDORES DE LA ANGIOGÉNESIS

EFFECTO ADVERSO	BEVACIZUMAB	SORAFENIB	SUNITINIB	PAZOPANIB	AXITINIB	REGORAFENIB
HTA	SI	SI	SI	SI	SI	SI
PROTEINURIA	SI	NO	SI	SI	SI	SI
EFFECTOS TROMBOTICOS	SI	SI	SI	SI	SI	SI
HEMORRAGIA	SI	SI	SI	SI	SI	SI
PERFORACION	SI	SI	SI	SI	SI	SI
ASTENIA	SI	SI	SI	SI	SI	SI
DIARREA	NO	SI	SI	SI	SI	SI
EPP	NO	SI	SI	SI	SI	SI
HIPOTIROIDISMO	NO	NO	SI	SI	SI	SI
TOXICIDAD CARDIACA	NO	SI	SI	SI	NO	SI



NÚCLEO DE QUITO

Básicos para iniciar quimioterapia



NÚCLEO DE QUITO

Función Renal

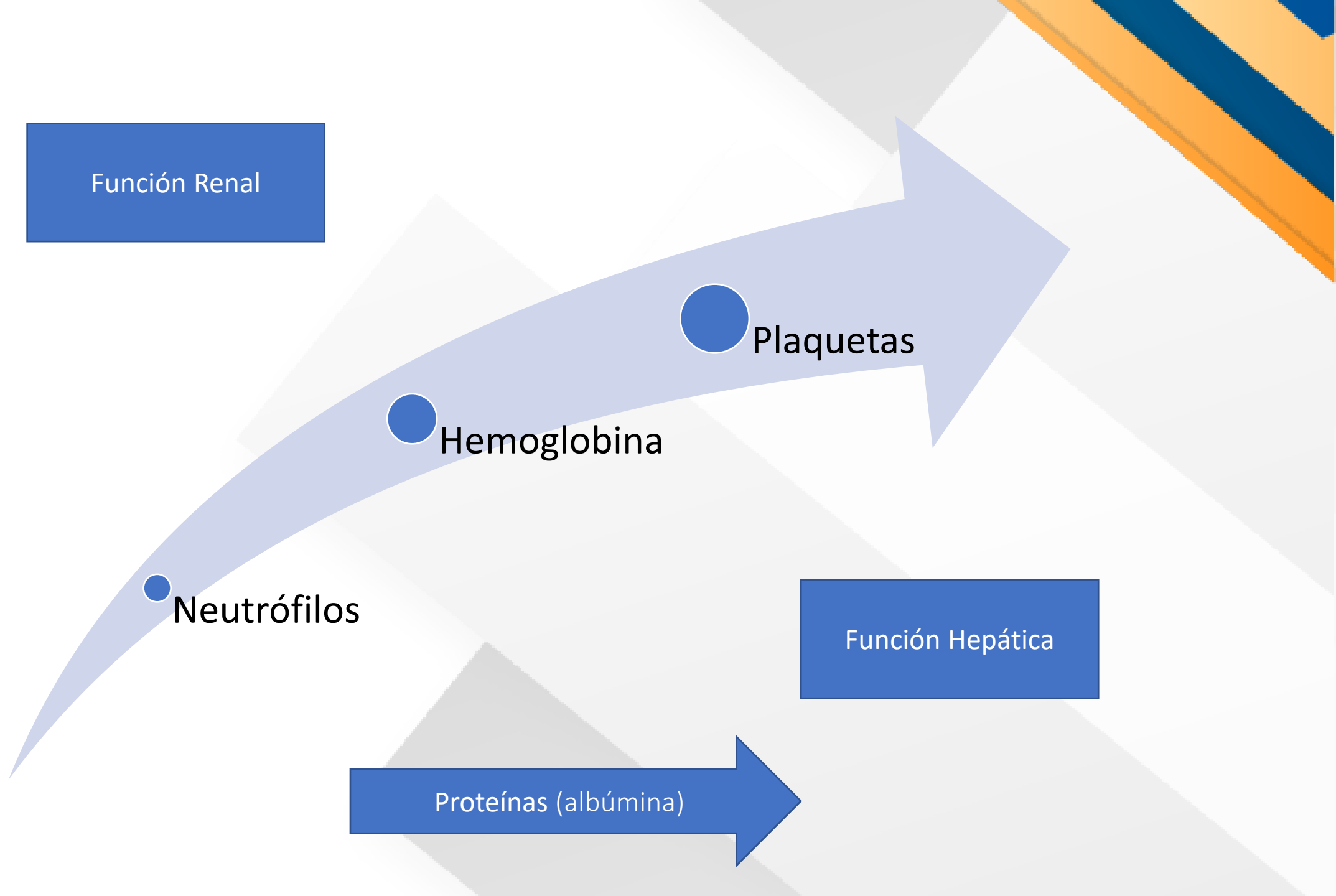
Neutrófilos

Hemoglobina

Plaquetas

Función Hepática

Proteínas (albúmina)





CrCl 10 – 50 mL/min: disminuir
25% de dosis



CrCl 30-80 mL/min: No requiere ajuste
CrCl < 30 mL/min: Reducción de dosis,
iniciar con 65mg/m²



CrCl >60 mL/min: 100% de dosis
CrCl 30 a 60 mL/min: 75% de la dosis
CrCl 10 a 30 mL/min: 50% de la dosis
CrCl < 10 mL/min: No recomendado



AST/ALT 2.5 A 5 UNL y FA 2.5 UNL O AST/ALT
1.5 A 5 UNL Y FA 2.5 A 5 UNL: Reducción 25%

AST/ALT >5 Y/O FA > 5: SUSPENDER



CONCLUSIONES

1. La quimioterapia cambió la historia natural del cáncer.
2. Si bien es cierto sigue siendo el estándar en algunos tratamientos, pero la evolución de los tratamientos a la terapia personalizada, con mayores tasas de respuesta, menores toxicidad sobre todo en los estadios avanzados, ha dejado un papel secundario a la quimioterapia.
3. Uno de los principales efectos de la quimioterapia sobre la célula tumoral es en el ciclo celular afectando a las macromoléculas.
4. Existen diferentes modalidades de quimioterapia, en dependencia del objetivo del tratamiento, la modalidad y la administración.
5. La toxicidad gastrointestinales es de las más comunes y se puede presentar de manera aguda
6. Conocer cuales son los efectos secundarios, identificar su grado y sus factores de riesgo nos permitirán prevenirlos y disminuir el abandono de tratamiento y el impacto negativo sobre la calidad de vida del paciente.

Preguntas???

A close-up photograph of a red pen writing the word "Gracias" in a cursive script on a light-colored surface. The word is underlined with a single stroke. The background of the entire slide features abstract geometric shapes in shades of blue, orange, and grey.