



Servicio de Obstetricia y Ginecología  
Hospital Universitario  
Virgen de las Nieves  
Granada

## TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS DERIVADOS DE LA QUIMIOTERAPIA

*Juan Pérez Sabio*

*Fecha 5/4/2018*

### INTRODUCCIÓN

La toxicidad de los fármacos antineoplásicos es predecible en función de factores dependientes de los fármacos y del paciente.

Factores farmacodependientes:

- Esquema de tratamiento
- Dosis de fármaco empleada
- Vía de administración
- Vía de eliminación
- Sinergismo de los fármacos

Factores dependientes del paciente:

- Estado funcional del paciente
- Edad (toxicidad similar en pacientes jóvenes y ancianos, a excepción de la toxicidad hematológica)
- Tratamientos previos de quimioterapia o radioterapia
- Enfermedad de base
- Insuficiencia hepática o renal

De dicha toxicidad derivan muchos de los síntomas que experimentan los pacientes oncológicos en el curso del tratamiento, en ocasiones difíciles de controlar ambulatoriamente y que requerirán ingreso hospitalario.

## **CLASIFICACIÓN POR APARATOS**

**Toxicidad hematológica:** la quimioterapia induce cambios hematológicos al actuar bien directamente sobre la médula, o bien indirectamente al actuar sobre el microambiente medular, al interactuar directamente con las células sanguíneas o bien por alterar los factores hematopoyéticos.

**Toxicidad digestiva:** el aparato digestivo, al contar con células en continua renovación, también será otro de los aparatos que más sufrirá el efecto deletéreo de la quimioterapia. En la mayoría de casos se tratará de alteraciones reversibles en el tiempo, pero que afectarán negativamente en la nutrición del paciente y que tendrán por tanto un fuerte impacto en el estado de salud del paciente oncológico.

**Toxicidad cardíaca:** de entre los fármacos más tóxicos a este nivel se encuentran las antraciclinas, ampliamente utilizadas en el tratamiento del cáncer de mama. Situaciones que aumentan el riesgo de miocardiopatía son la asociación con irradiación mediastínica, la edad, existencia de cardiopatía previa, combinación con otros quimioterápicos. La toxicidad cardíaca abarca desde efectos agudos, que pueden aparecer en los días siguientes a la administración del quimioterápico, a efectos crónicos, que se manifestarán incluso años después de finalizar la quimioterapia.

**Toxicidad renal:** los quimioterápicos de la familia de los platinos son especialmente tóxicos a este nivel, generando una disminución progresiva del filtrado glomerular y lesión a nivel tubular. La toxicidad renal puede cursar de forma asintomática, con elevaciones de la creatinina y proteinuria e incluso puede llevar a la insuficiencia renal aguda que requiera diálisis. Otra complicación quimioterápica, poco habitual en ginecología salvo en casos de

cáncer de mama metastásicos, es el síndrome de lisis tumoral, que puede llevar a fracaso renal agudo.

**Toxicidad pulmonar:** La anormalidad más común asociada a la quimioterapia es una reducción de la capacidad de difusión con un defecto ventilatorio restrictivo, y clínica sobre todo asociada al ejercicio. Los taxanos, ampliamente usados en ginecología, se relacionan con toxicidad a este nivel, produciendo un cuadro de neumonitis intersticial.

## **TOXICIDAD HEMATOLÓGICA**

### **Anemia**

La anemia se define como una disminución en la masa de eritrocitos circulantes en el torrente sanguíneo y se deriva de un desequilibrio en la producción y pérdida de eritrocitos. Los síntomas y signos de la anemia resultan del deterioro de la liberación de oxígeno a los tejidos. Los síntomas comunes incluyen fatiga, malestar, debilidad, disnea con el esfuerzo y opresión en el pecho. La anemia no solo afectará negativamente a la calidad de vida del paciente, es también un factor pronóstico negativo en el resultado del tratamiento (incluida la supervivencia) y puede influir negativamente en los resultados de la QT y la RT.

Los enfermos de cáncer con aumento particular del riesgo de anemia son aquellos con hemoglobina baja antes del diagnóstico de cáncer, aquellos con cáncer pulmonar o ginecológico y los que están bajo tratamiento basado en platino

La mielosupresión debida a quimioterapia o a terapia de radiación es la etiología más común de la anemia en el paciente con cáncer. Los polifármacos y los esquemas de altas dosis son las causas más probables. Los esquemas que emplean cisplatino, taxanos o fármacos alquilantes están implicados.

Será importante **filiar la anemia** antes de instaurar tratamiento por medio de hemograma y estudio ferrocínético, y en casos seleccionados pedir otras pruebas complementarias para descartar otras etiologías.

En condiciones de baja urgencia, la decisión de restaurar la masa eritrocítica mediante transfusión o el uso de EPO requiere juicio clínico. Sin evidencia de enfermedad cardíaca grave, es apropiado restringir la transfusión a los pacientes con hemoglobina menor de 7 g/dl y mantenerles concentraciones entre 7 y 9 g/dl. Para niveles superiores a 7g/dl, si se constata la deficiencia de hierro (ferritina < 30ng/mL o IST<20%) son válidos tanto el tratamiento con hierro intravenoso y el hierro oral, con controles mensuales.

Pautas de administración de hierro intravenoso:

Hierro sacarosa 200mg a administrar en 60 minutos, y repetir dosis consecutivas cada 2-3 semanas hasta un máximo de 1g.

Gluconato ferrico, con dosis de 125mg iv semanales hasta un máximo de 8 dosis.

Otra opción terapéutica disponible son los agentes eritropoyéticos, cuyo uso tiene como objetivo evitar la transfusión y paliar los síntomas de la anemia. Existe controversia sobre el momento de inicio del tratamiento. La mayor evidencia científica disponible para recomendar un inicio del tratamiento con AEE sería cuando la concentración de hemoglobina se encontrara en un nivel de 9-10 g/dL, ya que cuando el nivel es inferior a 9 g/dl hay alto riesgo de no respuesta al tratamiento.

Se desaconseja su uso en la prevención de la anemia, dado el alto riesgo tromboembólico (RR 1.6) que se deriva de su utilización y el riesgo de ictus isquémico. También se ha hablado de su posible papel favorecedor en la progresión tumoral en tumores sólidos, aunque no existe evidencia que contraindique el uso de EPO en estos casos.

El nivel diana de hemoglobina es controvertido, pero la mayoría de sociedades coinciden en que se sitúa en torno a 12g/dL, pues intentos de alcanzar niveles mayores de hemoglobina pueden conllevar mayor riesgo tromboembólico.

La dosis estándar de inicio es de 30.000-40.000 UI/semana de epoetin alfa y de 2,25 µg/kg/semana de darbepoetin alfa. Se deberá reevaluar el tratamiento a las 4-6 semanas (epoetin alfa o darbepoetin respectivamente), y si hay un ascenso inferior a 1 g/dL aumentar la dosis a 60.000UI/semana o 4.5 µg/kg/semana. En un tercio de los casos en los que no existe respuesta al tratamiento, la causa puede estar en un **déficit funcional de hierro (DFH)**. Si en el estudio de metabolismo de hierro existe una ferritina < 100 ng/mL y un IST de transferrina < 20%, es útil la administración de hierro intravenoso coadyuvante para conseguir respuesta con el agente eritropoyético.

Si hay buena respuesta, se harán controles cada dos semanas: si se alcanza un nivel de Hb suficiente para evitar la transfusión o se consigue una elevación > 1g/dL entre revisiones, reducir la dosis un 25% de epoetin alfa y un 40% de darbepoetin alfa, con el objetivo de alcanzar la mínima dosis necesaria para evitar las transfusiones. Suspender tratamiento si no hay respuesta al mismo tras 8-9 semanas o una vez finalizado el tratamiento quimioterápico.

## **TOXICIDAD DIGESTIVA**

### **Nauseas y vómitos**

La NCCN establece escalas de ematogenicidad de los quimioterápicos, distinguiendo los que tienen alto riesgo emético (90% de emesis), moderado riesgo emético (30-90%), y bajo riesgo emético (< 30%).

Distinguimos la emesis aguda (la que aparece el primer día de la administración del citostático, y la retardada (entre los días 2 y 4). El tratamiento preventivo será distinto en una fase y otra. Asimismo, los vómitos pueden presentarse posteriormente, y el tratamiento será distinto.

Entre los QT de alta ematogenicidad que se utilizan en ginecología se encuentran las antraciclinas a cualquier dosis, la ciclofosfamida (> 1500mg/m<sup>2</sup>) el carboplatino, doxorubicina (> 60mg/m<sup>2</sup>)

Día 1 QT:

Alto riesgo	- Aprepitant 150mg oral o emulsión inyectable 130mg iv + - Ondansetron 16-24mg vía oral u 8-16mg iv monodosis + - Dexametasona 12mg oral o iv monodosis
Moderado riesgo	- Ondansetron 16-24mg vía oral u 8-16mg iv monodosis + - Dexametasona 12mg oral o iv monodosis
Bajo riesgo	- Dexametasona 8-12mg vo o iv monodosis ○ - Ondansetron 8-12mg vo.

Torecán 6.5mg iv como rescate si a pesar de dicha medicación preventiva aparecen vómitos.

Día 2, 3 y 4

Alto riesgo	- Aprepitant 80mg vo diario si se usó el primer día + - Dexametasona 8mg oral o iv monodosis
Moderado riesgo	- Dexametasona 8mg oral o iv monodosis ○ - Ondansetron 8mg/12h vía oral
Bajo riesgo	- Igual que día 1

Si se presentasen vómitos a pesar del tratamiento, en el siguiente ciclo empezariamos con el regimen antiemético del escalón superior (p. ej si usamos esquema de bajo riesgo, utilizariamos regimen antiemético correspondiente al de moderado riesgo).

Para la QT oral, para los de alto y moderado riesgo, ondansetrón 8-16mg diario, y para los de bajo y moderado riesgo, se usará también ondansetrón a la

misma dosis o metoclopramida 10mg/8h pero solo si aparecen vómitos, y no como preventivo.

Para nauseas y vómitos que puedan aparecer posteriormente durante el tratamiento quimioterápico, hay gran variedad de fármacos.

- Olanzapina 5-10mg vo diario
- Lorazepam 0.5-2mg vo o iv / 6h
- Haloperidol 0.5-2mg oral o iv cada 4-6h
- Ondansetrón 16-24mg vo u 8-16mg iv (repartido en dosis separadas diarias, en función del control de la sintomatología)
- Metoclopramida 10-20mg 4-6h
- Dexametasona 12mg oral.
- Proclorperazina 25mg/12h supositorio o 10mg/6h vo.

Si se controla con dicha medicación, continuarla de forma pautada, y no dejarla en condicional.

Si no se controla, considerar incremento de dosis o añadir fármacos consecutivos que no sean de la misma familia. Por ejemplo, ante vómitos incoercibles en una paciente que ya está siendo tratada con ondansetrón a 4mg/8h, se puede contemplar aumentar a 8mg/8h, y si aun así no hay control, podría añadirse metoclopramida 10mg/6h, que podríamos aumentar en caso de ser necesario a 20mg/6h.

## **Diarrea**

La diarrea es una de las complicaciones más frecuentes de la QT junto con los vómitos. Sus repercusiones clínicas pueden oscilar desde leve deshidratación a fallecimiento por fracaso renal. El 5-FU y el irinotecán son los citostáticos con mayores índices de diarrea.

La toxicidad del quimioterapico afecta fundamentalmente a las células en división de la cripta del epitelio intestinal, rompiendo la capacidad secretora y absorptiva y alterando el gradiente osmótico, lo cual resulta en mayor secreción de fluidos y electrolitos.

Se establecen 4 grados de diarrea:

**Grado 1:** Incremento inferior a 4 deposiciones diarias comparado con nivel basal.

**Grado 2:** Incremento de 4-6 deposiciones respecto a nivel basal.

**Grado 3:** Incremento de mas de 7 deposiciones respecto a nivel basal. Aparece incontinencia y hay afectación severa de las actividades diarias. Está indicada la hospitalización.

**Grado 4:** Importante repercusión hemodinámica. Requiere intervención médica urgente.

Se deberá realizar una evaluación de los factores contribuyentes: dieta, posible factor infeccioso asociado, patología digestiva y endocrina de base y factores psicológicos como la ansiedad y el estrés. Si la diarrea se acompaña de nauseas y vómitos el pronóstico empeora, y si se acompaña de neutropenia se deberá descartar infección.

### **Tratamiento de la diarrea grado 1 y grado 2:**

#### **Medidas dietéticas**

Suprimir la lactosa, fibra vegetal, embutidos, guisos y fritos. Toma de escasa cantidad repartida a lo largo del día de alimentos astringentes como arroz, zanahoria, plátano, etc.

Hidratación abundante, 2-3 litros al día, con líquidos que contengan electrolitos (sueroral)

Introducción progresiva de pollo, pescado hervido, pan tostado, etc.

**Medidas farmacológicas:**

- Loperamida, con dosis inicial de 4mg, seguida de 2mg cada 4h o después de cada deposición diarreica (máximo 16mg diario)

- Si hay mejoría, introducción progresiva de alimentos y suspender loperamida tras 12h sin diarrea.
- Si no hay mejoría, aumentar la dosis de loperamida a 2mg cada 2h e iniciar tratamiento antibiótico con ciprofloxacino 500mg/12h vía oral.

Si la diarrea persiste, estudio de heces para descartar infección y colitis pseudomembranosa y descartar patología digestiva asociada.

Suspensión de loperamida y pasar a segunda línea de tratamiento farmacológico: Octreótride 100-150 mcg sc / 8h con aumentos de dosis de hasta 500 mcg/8h (o budesonida 9mg/24h durante 3-5 días)

**Tratamiento de la diarrea grado 3 y grado 4:**

- Requiere hospitalización.
- Iniciar estudio de heces (sangre oculta, leucocitos), coprocultivo y despistaje de *C. difficile*, toma de hemocultivo si fiebre y valorar la necesidad de pruebas de imagen para descartar colitis neutropénica (fiebre + neutropenia + dolor abdominal)
  
- Fluidoterapia y reposición de electrolitos
- Ciprofloxacino 500mg cada 12h iv.
- Octreótide 100-150 mcg sc / 8h con aumentos de dosis de hasta 500 mcg/8h o 20-25 mcg/h hasta control de síntomas (mantenido hasta 24h después de desaparición de síntomas).

Si se confirmara la presencia de colitis neutropénica:

- Dieta absoluta, sonda nasogástrica e inicio de nutrición parenteral.

- Tratamiento antibiótico de amplio espectro (Piperacilina/tazobactam + metronidazol; cefalosporina de 4ª generación + metronidazol, valorando la asociación a cualquiera de estos regímenes anfotericina por posible infección fúngica). Si no hay mejoría en 24h, valorar intervención quirúrgica.

### **Estreñimiento**

En contraposición de la diarrea, el estreñimiento es otro de los síntomas que aquejan los pacientes en tratamiento con quimioterapia. Los citostáticos utilizados en ginecología no producen por sí mismos el estreñimiento, pero si que es un síntoma frecuente que aquejan nuestras pacientes, en ocasiones producido por la carcinomatosis peritoneal, y en otras por circunstancias que rodean a la enfermedad y al tratamiento: inmovilidad prolongada, disminución de la ingesta de alimentos, trastornos electrolíticos (hipercalcemia e hipokaliemia), dolor, o fármacos empleados como los opiáceos y diuréticos. Las consecuencias del estreñimiento son el dolor abdominal de tipo cólico, la impactación fecal, la diarrea por rebosamiento, entre otras.

Ante el estreñimiento, será preciso suspender cualquier medicación que no sea esencial y entre cuyos efectos adversos se encuentre el estreñimiento. Si se considera preciso, pedir radiografía abdominal para descartar obstrucción intestinal. Realizar examen rectal para descartar impactación fecal, y en caso de ser necesario, utilizar supositorio de glicerina y examen manual (previa medicación para el dolor y con ansiolítico) para desimpactación.

El tratamiento abarca por un lado medidas generales, entre las que se incluyen la ingesta de líquidos y fibra vegetal, y la deambulación en la medida de lo posible. En pacientes hospitalizados, lo más importante es anticiparse al problema antes de que aparezca.

Entre las medidas farmacológicas se encuentran los laxantes. Será preferible el uso de laxantes orales a recurrir a las medidas rectales para facilitar evacuación, y en casos refractarios al uso de un solo laxante, se recomienda la

combinación de un laxante estimulante, como el picosulfato sódico (Evacuol) o bisacodilo (Dulco Laxo) con un laxante osmótico (Duphalac, Movicol).

**Primera línea:** Lactulosa 10mg cada 8-12h, Plantago ovata (cada 8h) o Movicol (1 cada 8-12h), con una duración aproximada de 2 semanas de tratamiento en caso de estreñimiento. Ante impactación fecal, hasta 8 sobres de movicol al día durante 3 días.

**Segunda línea:** Si no hay respuesta al uso de laxantes osmóticos, añadir a éstos un laxante estimulante: Picosulfato sódico, 5 gotas por la noche (su efecto se manifiesta a las 12h, por lo que si al día siguiente no hay defecación, repetir 5 gotas a la noche siguiente, y así podemos continuar hasta 6 noches). Otra opción es el bisacodilo (Dulco Laxo), empezando por 5mg (1 comprimido) antes de acostarse, y en caso de ser necesario, la noche siguiente, tomar 2 comprimidos, siguiente la misma pauta que con el evacuol.

**En los casos de estreñimiento asociado al uso de mórnicos, una tercera línea de tratamiento** sería el Naloxegol. En 2014 fue aprobada la utilización de antagonistas de receptor  $\mu$  opioide (Naloxegol) en pacientes con estreñimiento inducido por opioides que no responden al uso de laxantes combinados (no como primera línea), a dosis de 12.5 o bien 25mg diarios. Esta molécula actúa como antagonista opioide a nivel periférico pero no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que no disminuye el efecto analgésico del opioide.

## **TOXICIDAD CARDÍACA**

Como ya se ha comentado en la introducción, de entre los citostáticos con mayor potencial lesivo a nivel cardíaco, muchos son utilizados en oncoginecología, al igual que el trastuzumab, que también ejerce importante cardiotoxicidad. Los eventos cardiovasculares adversos asociados a la QT abarcan la hipertensión, el tromboembolismo, la isquemia miocárdica y la insuficiencia cardíaca.

Nos centraremos en la insuficiencia cardíaca. En la mayoría de casos se trata de una disfunción ventricular transitoria, pero debemos estar atentos ante la aparición de cualquier síntoma o signo que nos pueda sugerir una IC.

Al margen de las precauciones que se deben tener en la evaluación cardíaca antes de la quimioterapia (valorar la función cardíaca mediante calculo de FEVI, ECG para descartar patología cardíaca de base, etc) nos centraremos en la identificación de la IC y su manejo.

Durante el seguimiento de la paciente asintomática, la reducción de la FEVI de más de un 20% respecto a la basal, o un descenso del 10% hasta caer en menos del 45% requiere una reevaluación del caso, suspensión del tratamiento y seguimiento clínico estricto.

En cuanto a la insuficiencia cardíaca sintomática, no existen guías específicas para su manejo en el paciente oncológico, por lo que se aceptan las mismas medidas de tratamiento que para la insuficiencia cardíaca de otro origen.

La disfunción ventricular izquierda posquimioterapia es una situación muchas veces reversible con el tratamiento adecuado y precoz, que además puede permitir la reiniciación del tratamiento antineoplásico suspendido temporalmente, permitiendo el acceso de los pacientes a un mayor beneficio clínico. Las drogas que habitualmente se usan para el tratamiento de la IC pueden permitir la remodelación inversa del ventrículo izquierdo, la mejoría de la función ventricular izquierda y la desaparición de los síntomas.

Para orientarnos hacia el diagnóstico de IC, podemos utilizar los criterios de Framingham.

<b>Criterios mayores</b>	<b>Criterios menores</b>
Ortopnea o DPN Distensión venosa yugular Crepitantes Cardiomegalia en Rx Edema agudo de pulmón Galope por tercer ruido PVC > 16 cm H2O Reflujo hepatoyugular	Edema maleolar Tos nocturna Disnea de esfuerzo Hepatomegalia Derrame pleural Taquicardia > 120lpm Perdida > 4.5k con diuréticos
Dianóstico de IC si 2 criterios mayores o 1 mayor + 2 menores	

**Entre las pruebas diagnósticas:** auscultación (crepitantes húmedos), soplos de regurgitación si hay dilatación de cavidades; analítica general y BNP y NT-ProBNP (>400 y >2000 respectivamente insuficiencia cardíaca probable, aunque su mayor valor reside en su alto VPN, ya que cifras inferiores a 100 y 400 hacen el diagnóstico de IC muy improbable), ECG, Rx de torax y la ecocardiografía.

#### **En cuanto al tratamiento:**

Medidas generales: reposo relativo, restricción de sal, control diario de peso para controlar el tratamiento con diuréticos, precaución con AINEs, etc.

El tratamiento farmacológico en pacientes sintomáticos se basará en el uso de diuréticos como la furosemida, IECAs o ARA-II y beta-bloqueantes que previenen el deterioro miocárdico. Como precaución, ante edema agudo de pulmón, los IECAs y los beta-bloqueantes no se iniciarán en la fase aguda.

### **TOXICIDAD RENAL Y VESICAL**

La función renal debe ser evaluada con atención en pacientes sometidas a tratamiento con citostáticos de la familia de los platinos. Su toxicidad es dosis

dependiente, y es producida por lesiones a nivel glomerular y por necrosis a nivel de tubulos distales y colectores en humanos.

Se ha sugerido que el mecanismo subyacente consiste en una estimulación del eje renina/angiotensina y posteriormente una elevación de la renina y subsecuentemente una hiperactividad de la angiotensina II, la cual actúa sobre las arteriolas glomerulares. Ahora bien, no está dilucidado si la liberación de renina obedece a un efecto tóxico directo del cisplatino, o bien a una secuela de la tubulopatía.

La caída de la filtración glomerular también podría explicarse por mecanismos vasculopáticos, bien por una angiopatía espástica atribuible al cisplatino, o bien a través del estímulo local de reacciones implicadas en la coagulación sanguínea.

Para reducir la nefrotoxicidad son necesarios procedimientos de hidratación previa al tratamiento, junto con el mantenimiento de la hidratación y de la excreción urinaria durante las 24 horas después de la administración. A las dosis recomendadas, no debe administrarse con una frecuencia superior a la de una vez cada 3 a 4 semanas.

Los primeros signos aparecen durante la segunda semana tras la administración, y se manifiestan por elevaciones en el BUN y creatinina, ácido úrico sérico y/o disminución del aclaramiento de creatinina. La toxicidad renal se hace más prolongada y grave tras la repetición de ciclos de tratamiento. La función renal debe ser restaurada antes de iniciar un nuevo tratamiento con Cisplatino.

El diagnóstico de insuficiencia renal aguda se establece cuando hay un aumento de la creatinina en 48h de más de 0.3 mg/dL, o ante oliguria de menos de 0.5 ml/kg/h durante más de 6 horas. En los casos en los que el deterioro sea reversible, se deberá suspender el tratamiento con platinos, y es posible la utilización de tiosulfato de sodio para reducir el efecto deletéreo del platino sobre el riñón, o incluso recurrir a plasmaféresis.

En cuanto al manejo médico, se basará en la hidratación abundante y forzar la diuresis (mantener balance negativo leve) y control progresivo de la función renal.

**Otra de las complicaciones a nivel renal**, excepcional en ginecología, y mas asociada a tumores hematológicos, es el **síndrome de lisis tumoral**. Cuando las células tumorales se rompen, liberan cantidades considerables de fosfato y potasio, además se induce la liberación de purinas, que posteriormente se metabolizan en ácido úrico por la xantina oxidasa hepática.

La hiperuricemia sobrepasa la capacidad excretora del riñón, conduciendo a la acumulación en los túbulos renales. Por su parte, la liberación masiva de fosfatos rompe el equilibrio calcio-fósforo, trayendo como consecuencia una hipocalcemia con precipitación de fosfato de calcio en la microvasculatura y túbulos renales.

Esta precipitación de cristales de ácido úrico y fosfato de calcio provoca insuficiencia renal aguda (IRA) por uropatía obstructiva, la cual, unida a la liberación de cantidades considerables de ácidos intracelulares trae como resultado una acidemia que impide la absorción de potasio en las células, disminuye la solubilidad del ácido úrico y promueve la alteración del fosfato perpetuando la IRA.

**Entre las manifestaciones clínicas:** tetania, temblores, convulsión, cambios en el estado de conciencia y cuadro clínico de insuficiencia renal.

**Manejo:** Una vez presente la lisis tumoral debemos tener en cuenta dos aspectos básicos: mantener el gasto urinario mediante la administración de fluidoterapia a razón de 3 L/m<sup>2</sup> y corregir los trastornos electrolíticos para evitar el desarrollo de la insuficiencia renal, incrementandose en un 20% si tras 8h no hay diuresis aceptable, y valorar añadir furosemida para mejorar la diuresis.

Habrá que reponer los electrolitos, y para disminuir la producción de ácido úrico, añadir alopurinol a dosis de 300mg/m<sup>2</sup>/día cada 8 horas.

Por último, para finalizar la toxicidad a nivel urinario, hablaremos de la cistitis hemorrágica producida por la ciclofosfamida. Genera un cuadro de hematuria, disuria y dolor suprapúbico con la micción. El tratamiento se basa en la suspensión del tratamiento, hidratación abundante y el uso de espasmolíticos para control del dolor, aunque lo mejor es la prevención del cuadro mediante la hidratación abundante previa a la administración del citostático y el uso de Mesna, que inactiva a los metabolitos tóxicos de la ciclofosfamida.

### **TOXICIDAD PULMONAR**

El espectro de gravedad abarca desde síntomas respiratorios asociados al ejercicio hasta fracaso respiratorio que requiere intubación del paciente.

A nivel pulmonar se ha descrito toxicidad producida por los taxanos, que genera un cuadro de neumonitis intersticial. La media de tiempo que transcurre desde la administración del citostático hasta la aparición de los síntomas es de 10-20 días (mediana 18), sin embargo puede aparecer muy precozmente.

Inicialmente se pensó que podía tratarse de un efecto dosis dependiente, sin embargo en la actualidad se sabe que los cuadros severos de neumonitis intersticial pueden aparecer también ante esquemas de bajas dosis de taxanos. En este sentido, el factor más importante es el tiempo que transcurre entre dosis: a menor tiempo, menor tasa de mielosupresión, pero mayor tasa de neumonitis.

Los factores de riesgo asociados y que podrían explicar la predisposición al cuadro son la radioterapia concomitante o previa, el uso de oxígeno a altas concentraciones, el tabaco y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La neumonitis intersticial se manifiesta como un cuadro de rápida progresión, con tos y disnea crecientes, que lleva a la descompensación ácido-base con acidosis respiratoria.

### **Diagnóstico**

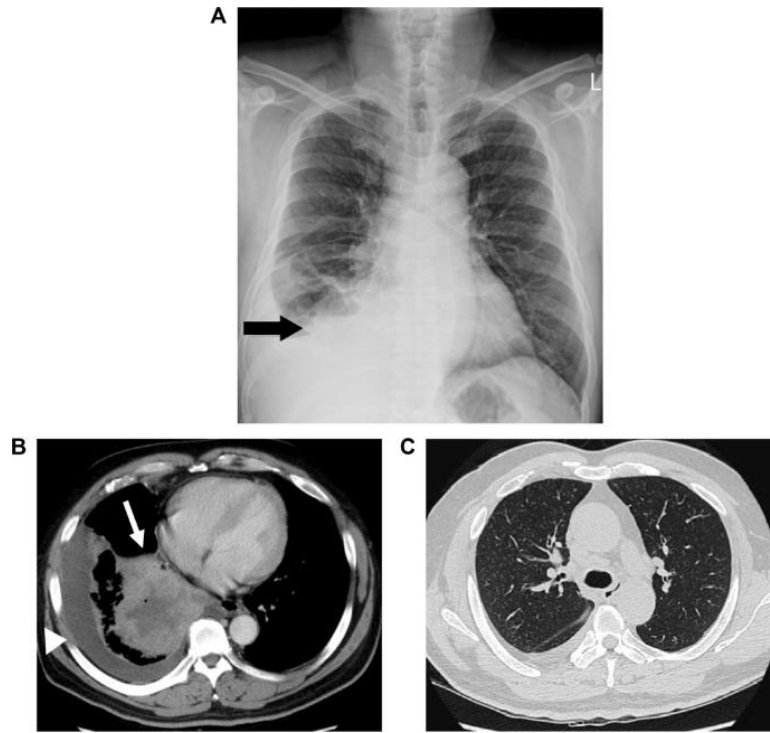
Será necesario realizar diagnóstico diferencial con otras entidades. Se solicitará hemograma y gasometría, poniendo de manifiesto la inexistencia de leucocitosis y una acidosis respiratoria. No hay signos de neumonía (fiebre, expectoración), y a la auscultación disminución del murmullo vesicular y pueden oírse estertores crepitantes secos. Se recomienda la realización de ecocardiografía si se sospecha etiología cardíaca.

Se tomará cultivo de esputo, hemocultivo y estudios para despistaje de Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae e influenza virus A y B.

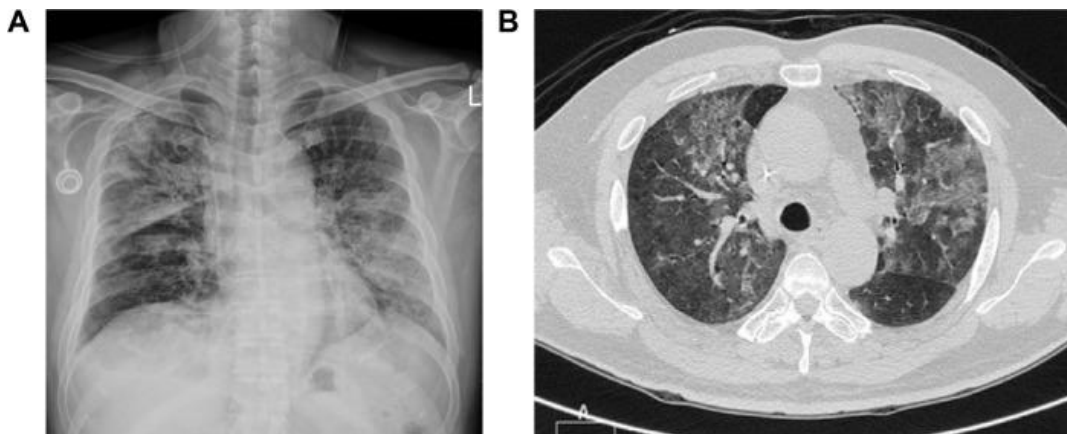
La placa de torax y el TAC serán herramientas imprescindibles en el diagnóstico, y también para valorar la respuesta al tratamiento, ya que tras el tratamiento se evidenciará una mejoría de las pruebas de imagen.

### **Tratamiento:**

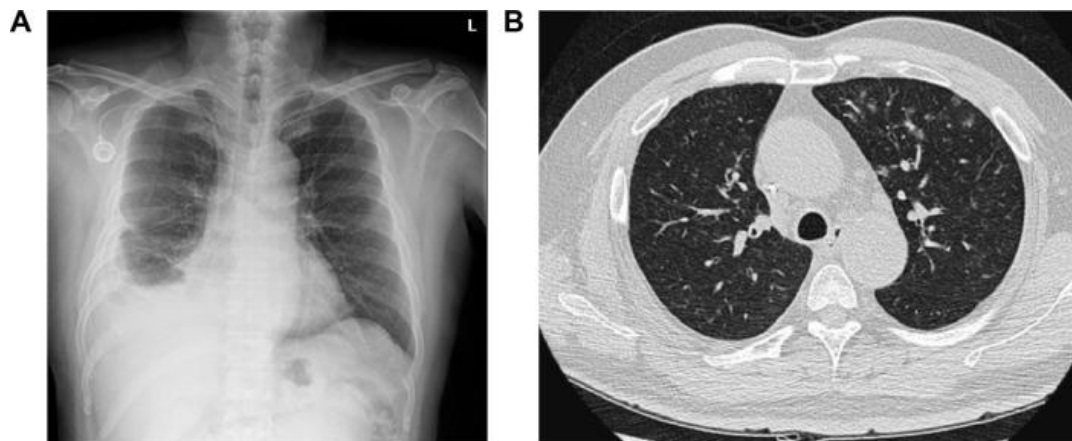
El tratamiento se basa en la administración de corticoides a altas dosis (Metilprednisolona 2mg/kg día), acompañado de antibioterapia de amplio espectro.



*Basal*



*Neumonitis intersticial*



*Después del tratamiento*

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Ferreiro J, García JL, Barceló R, Rubio I. Quimioterapia: efectos secundarios; Gac Med Bilbao 2003; 100: 69-74.
  
2. Alberola V, Carrato A, Díaz-Rubio et al; Consenso sobre el uso de agentes eritropoyéticos en pacientes anémicos con cáncer; 2007.
  
3. Rodgers George M., Gilreath Jeffrey A., Achebe Maureen M. et al; NCCN Guidelines Version 2.2018; Cancer and Chemotherapy Induced Anemia. 2017.
  
4. Ettinger David S, Berger Michael J, Aston Jonathan et al., NCCN Guidelines Version 1.2018 Antiemesis. 2018.
  
5. Galán Cerrato MN; Síndrome diarreico producido por quimioterapia; 2ª Jornada sobre urgencias en oncología.
  
6. Dans M, Smith T, Back A, et al; NCCN Guidelines Version 1.2018 Palliative Care; 2017.
  
7. Agüero R, Barugel M, Bermann A, et al. Consenso de diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer. Rev Argent Cardiol. 2013; Vol 81; 1-64.
  
8. Cheng-Jen W, Hou-Tai C; Docetaxel-related interstitial Pneumonitis. Ther Clin Risk Manag, 2015; 11: 1813-1816.