

5. Efectos Adversos del Tratamiento Sistémico

- [Hormonoterapia](#)
- [Quimioterapia](#)
- [Terapias Anti-HER2](#)
- [Otros anticuerpos conjugados](#)
- [Inhibidores de ciclinas CDK 4/6 \(palbociclib, ribociclib y abemaciclib\)](#)
- [Inmunoterapia \(pembrolizumab, atezolizumab\)](#)

Hormonoterapia

Recomendaciones sobre hormonoterapia:

Tamoxifeno

Revisión ginecológica anual. Si sangrado vaginal no menstrual, remitir a ginecología preferente para descartar alteraciones endometriales (desde benignas hasta carcinoma endometrial <1%)

- Si evento trombótico, suspender tamoxifeno y remitir a Oncología para valorar otro tratamiento
- Si sofocos intensos, a valorar gabapentina, venlafaxina o acupuntura

Inhibidores de AROMATASA

Realizar densitometría ósea basal y posterior cada 1.5-2años según resultado. Recomendable suplementos de calcio y vitamina D. Si T-Score <-2 se deben iniciar bisfosfonatos orales.

Para las artralgias se debe recomendar ejercicio físico puesto que ha demostrado mejoría de las mismas. Analgesia de primer escalón

TAMOXIFENO	INIHIADORES AROMATASA
Sofocos	Artralgias
Hiperplasia, pólipos, carcinoma endometrial	Hipercolesterolemia
Eventos tromboembólicos	Osteoporosis

Quimioterapia

Exponemos a continuación las toxicidades más frecuentes cuya detección temprana ofrece un control más eficaz, lo que conlleva menos interferencias (retrasos - abandonos) en el tratamiento oncológico:

Mielosupresion

Causa más frecuente de reducción de dosis. Afecta a las 3 series sanguíneas y suele producirse a mitad de ciclo, unos 10-11 días tras el tratamiento (nadir) con recuperación prácticamente total hacia el día 21-28 del ciclo.

Neutropenia

Aumenta el riesgo de infección y fiebre. Existen 4 grados: grado 1 (1.500 - 2.000 neutrófilos/mm³), grado 2 (1.500-1000 neutrófilos/mm³), grado 3 (1000-500 neutrófilos/mm³) y grado 4 (menos de 500). A partir de grado 3 es necesario el control hospitalario para valorar tratamiento antibiótico y administración de factor estimulador de colonias (filgastrim).

Trombocitopenia

No suele provocar sangrados espontáneos, puede presentar complicaciones con niveles inferiores a 20.000/mm³ y por debajo de 10.000/mm³, siempre se recomienda la transfusión.

Anemia

No suele precisar transfusión salvo que sea sintomática, normalmente al alcanzar el grado 3 (Hb 8-6,5 g/dl)

Fiebre

Si aparece en las primeras 24-48 h tras el ciclo, suele ser de origen medicamentoso (ácido zoledrónico, gemcitabina) y dura unas 24 h. Si existe afectación del estado general, dura más de 24 h o existe focalidad, hay que derivar al hospital, pues se considera una urgencia oncológica.

Náuseas y vómitos

Pueden afectar al 70-80% de las pacientes. Su temporalidad e intensidad depende del fármaco y posología. En el tratamiento complementario de cáncer de mama se utilizan habitualmente por su **intensidad**: de alto riesgo emetógeno (ciclofosfamida y adriamicina), riesgo medio (taxanos) y riesgo bajo. Diferenciamos por su **temporalidad**, la emesis aguda, en las 24 primeras horas, la emesis tardía, entre el 2º y 7º día (tratada con metoclopramida y corticoides) y la emesis

anticipatoria, antes del tratamiento y de origen psicógeno (mejora con benzodiazepinas).

La emesis aguda (mediada por serotonina) se trata con ondansetrón, granisetron y palonosetrón, y con antagonistas de la sustancia P (bloqueador de la NK1, neurocinina), como el aprepitant. Los setrones pueden producir cefalea, estreñimiento y elevación de transaminasas, y los antagonistas de la sustancia P puede elevar las concentraciones de otros fármacos coadministrados (vía CYP3A4) como corticoides, benzodiazepinas, etopóxido, cisaprida e imidazoles. Como efectos secundarios a manejar cansancio, estreñimiento, diarrea, hipo y alteración de las transaminasas.

Mucositis

En el 40% de tratamientos y es más frecuente a la semana del mismo. Inicialmente se produce un aumento de sensibilidad a comidas ácidas o calientes y posteriormente la inflamación mucosa puede generar úlceras con dolor, que predispone a la deshidratación y desnutrición. No existe evidencia de que el uso de antisépticos o antifúngicos la prevengan, pero dadas las frecuentes sobreinfecciones por *Candida* y bacterias, se recomienda una meticulosa higiene bucal así como infusiones de manzanilla, suero salino o bicarbonato. Ejemplos de fórmulas magistrales/colutorios:

- Si dolor, lidocaína al 2%, una ampolla en 200 ml de agua antes de las comidas.
- Gentamicina 80 mg, nistatina 30 ml (solución 100.000 UI/ml), lidocaína al 2% (10 ml), bicarbonato sódico 3 g y agua c.s.p. 250 ml.
- Glutamina reduce la mucositis moderada-severa en un 22%.

Enteritis

Si no hay sospecha de sobreinfección se tratará con reposición hidroelectrolítica y loperamida.

Alopecia

Afecta más en forma parcheada, salvo con taxanos que producen alopecia universal (incluidas cejas y pestañas). El cabello reaparece dos semanas después de terminar el tratamiento. El uso de gorros fríos durante la infusión de quimioterapia para disminuir la caída del pelo, no está ampliamente extendido

Neurotoxicidad

Parestesias y dolor en manos y pies que producen un gran pérdida de calidad de vida y que puede llegar a irreversibilidad en casos graves, por lo que su detección precoz es primordial para su recuperación (propio de taxanos). No hay tratamiento preventivo. Pregabalina y gabapentina pueden disminuir el dolor y duloxetina. mejora de la sintomatología derivada de la neuropatía sensitiva

Astenia

Síntoma muy prevalente que se mantiene tras finalizar los tratamientos. Se recomienda descartar una causa orgánica y buscar apoyo psico-emocional así como realizar actividad física moderada regular.

Cardiotoxicidad

Su frecuencia y severidad varía según edad y la presencia de factores de riesgo, en > 40% en pacientes > mayores de 75 años o con cardiopatía previa. Se acentúa el riesgo si han recibido radioterapia sobre el hemitórax izquierdo. Es importante controlar las comorbilidades que puedan aumentar el riesgo de aparición como diabetes, hipertensión arterial, hiperlipemias y obesidad, así como promoción de estilos de vida saludables (evitar el tabaco, alcohol y aumentar el ejercicio físico).

- Secundaria a antraciclinas es poco frecuente si no se superan las dosis acumuladas de 250mg/m² de adriamicina o 550mg/m² de epirubicina. Es una toxicidad cardiológica tipo 1: dosis dependiente, irreversible y con cambios en biopsia.

Síndrome mano-pie

Eritrodisestesia palmoplantar, específico de determinados fármacos, el más frecuente, Capecitabina (xeloda). Enrojecimiento +/- oscurecimiento de piel de las plantas y palmas, con mayor fragilidad cutánea global y ungueal, por lo que puede acompañarse de aparición de fisuras, caída de uñas, aparición de ampollas y dolor que limite la deambulacion. Se puede controlar con cremas antiinflamatorias, higiene rigurosa y secado de pies, necesitada de acudir a podólogo para tratamiento y crecimiento de uñas y sobre todo si no hay mejoría, descanso terapéutico +/- reducción de dosis. A valorar cremas de urea

Resumen

Mielosupresión Neutropenia Trombopenia Anemia	Si < 1000 valorar antibiótico e ingreso Si < 20.000 valorar ingreso Si < 8.5 o síntomas valorar transfusión
Fiebre	Con afectación del estado general, >24h o focalidad, enviar a urgencias
Naúseas o vómitos	Para manejo ambulatorio, metoclopramida, corticoides y benzodiacepinas
Mucositis	Muy importante higiene bucal. Tratamiento con lidocaína, fórmulas magistrales. Si produce intolerancia oral, remitir a urgencias

Enteritis	Dieta blanda y metoclopramida. Si >3 días, fiebre o >10 deposiciones/día, enviar a urgencias
Neurotoxicidad	A valorar pregabalina, gabapentina o duloxetina
Alopecia	Muy infrecuente permanente
Síndrome mano-pie	Importante hidratación intensa, higiene y secado.
Cardiotoxicidad	Infrecuente de manera aguda. A sospechar a largo plazo con antraciclinas
Astenia	Mejoría con ejercicio físico

Terapias Anti-HER2

ANTICUERPOS	ANTICUERPOS CONJUGADOS	INHIBIDORES TIROSÍN-QUINASA
Trastuzumab	T-DM1	Tucatinib
Pertuzumab	Trastuzumab-deruxtecan	Neratinib

Anticuerpos

Su efecto secundario más relevante es la **cardiotoxicidad**, que suele ser aguda, reversible y asintomática. Precisan control de FEVI trimestral -> si baja es indicación de suspender el tratamiento, y si no mejora, remitir a cardiología. En combinación pueden dar diarrea

Anticuerpos conjugados (anticuerpos con quimioterapia en una misma molécula)

Pueden producir también cardiotoxicidad. El T-DM1 trombopenia y alteración del perfil hepático. El trastuzumab deruxtecan puede producir hasta en un 10% de los casos **neumonitis** grado 3; se debe sospechar ante la aparición de tos, disnea y fiebre y se debe remitir siempre a urgencias hospitalarias

Inhibidores tirosina Quinasa

La diarrea es su principal limitante de dosis; precisa de cambios en alimentación y uso correcto de loperamida. También el posible la pauta de loperamida de manera preventiva. Otros efectos secundarios implican alteraciones analíticas como *aumento de AST, ALT y bilirrubina*.

Otros anticuerpos conjugados

Sacituzumab govitecán

Principal efecto 2º *neutropenia G3-4 (graves)*, que precisa incluso el uso preventivo de factores estimulantes de colonias para evitar la bajada de defensas. Otros efectos son habituales y propios de quimioterapia: *náuseas, vómitos y diarrea*.

Inhibidores de ciclinas CDK 4/6 (palbociclib, ribociclib y abemaciclib)

Fármacos que se usan en combinación con terapias endocrinas

Principal efecto 2º *neutropenia G1-2 (baja intensidad y poca urgencia)*, que suelen ser afebriles y no implican la reducción de dosis. También *cardiotoxicidad*, principalmente ribociclib, con alargamiento del intervalo cQT en EKG. Por su parte abemaciclib, tiene una mayor proporción de *diarrea*, temprana y moderada-grave, sobre todo los primeros 2 meses, precisa de cambios en alimentación y uso correcto de pauta máxima de loperamida, incluso es posible usarla de manera preventiva.

De manera global también puede existir *aumento de AST, ALT y neumonitis medicamentosa*

Inmunoterapia (pembrolizumab, atezolizumab)

Están asociados con una serie de efectos inflamatorios conocidos como eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario o inmunomediados, que pueden afectar a cualquier sistema del organismo (dermatológicos, gastrointestinales, hepáticos, endocrinos, pulmonares...) causados por la activación del sistema inmune sobre órganos sanos.

Dependiendo del órgano/tejido afecto surgirán diferentes toxicidades (*erupciones cutáneas, colitis, enteritis, neumonitis, hepatitis, hipofisitis, hipo/hiper tiroidismo...*). Entre ellos destaca por necesidad en ocasiones de manejo urgente por gravedad, la *neumonitis*.

[immuno.png](#) or type unknown

La mayoría ocurren entre las primeras 3 y 16 semanas pero algunos pueden aparecer a largo plazo.

Generalmente se tratan con corticoides y los más graves requieren la suspensión definitiva de la inmunoterapia y la hospitalización:

- Grado 1: vigilar
- Grado 2: corticoides orales/tópicos: prednisona 0.5 mg/kg/día o equivalente.
- Grado 3: corticoides endovenosos y hospitalización: prednisona 1-2 mg/kg/día o equivalente

Pueden desarrollarse de manera simultánea infecciones oportunistas, para evitarlo se recomienda el tratamiento profiláctico con trimetoprim/sulfametoxazol, en aquellos pacientes tratados con 20 mg de prednisona/día (o equivalente) durante > 4 semanas.

**I-PARP inhibidores de la poli-ADP ribosa polimerasa
(Olaparib):**

Principal efecto 2º *mielosupresión de tres series G1-2* (baja intensidad y poca urgencia). Otras toxicidades serían *nauseas, astenia y mucositis*.

Bifosfonatos (Ácido zoledrónico, Denosumab):

Asociados a diferentes regímenes de hormonoterapia o quimioterapia en pacientes con metástasis óseas. El efecto 2º agudo se produce las primeras 24 horas tras administración, *fiebre y mialgias* que se controlan con analgesia habitual (paracetamol y metamizol). El efecto 2º tardío y mas grave es el riesgo de *osteonecrosis mandibular*: ante dolor de mandíbula de difícil control y/o antecedente de manipulación dentaria-ósea reciente, ha de solicitarse una ortopantografía sin demora y avisar al servicio de oncología para no volver a administrar estos medicamentos hasta que haya sido valorado por el especialista maxilofacial de su área, quien descartará la presencia o no de dicha patología.