

Quimioterapia:
principios generales y tratamiento
de complicaciones

Dr. Javier Anabalon
Médico oncólogo HRLBO
Agosto 2017

DEFINICION

- TRATAMIENTO MEDICO BASADO EN LA ADMINISTRACION DE SUSTANCIAS QUIMICAS (FARMACOS), PARA EL TRATAMIENTO DEL CANCER Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES

ANTECEDENTES HISTORICOS

- **Paúl Ehrlich acuñó el término quimioterapia**
- **Los agentes alquilantes son los primeros quimioterapéuticos modernos, resultado de un programa secreto de guerra química**

ANTECEDENTES HISTORICOS

- Durante 1943 En el Yale New Haven Medical Center se observó que los agentes alquilantes causaban hipoplasia linfocítica de la médula ósea, lo que conllevó a su uso en neoplasias hematopoyéticas
- En la década de los 60's se emplearon combinaciones de quimioterapéuticos para la curación de las leucemias infantiles y enfermedades de Hodgkin

MODALIDADES TERAPEUTICAS QUIMIOTERAPIA



MODALIDADES QUIMIOTERAPEUTICAS

- **Quimioterapia neoadyuvante**

Precede a terapéutica radical evalúa la sensibilidad del tumor, disminuye volumen y facilita el control local, control temprano de micrometástasis

MODALIDADES QUIMIOTERAPEUTICAS

- **Quimioterapia adyuvante**

Posterior a tratamiento local y en ausencia de enfermedad sistémica.

El objetivo es eliminar micrometástasis y reforzar el control local

MODALIDADES QUIMIOTERAPEUTICAS

- **Quimioterapia concomitante**

Simultánea con la radioterapia
mejora el control local y tiene
simultáneamente un efecto
sistémico


MODALIDADES QUIMIOTERAPEUTICAS

- **Quimioterapia paliativa**


Objetivo: Aliviar manifestaciones de la enfermedad o prolongar el periodo libre de enfermedad

NORMAS QUE RIGEN POLIQUIMIOTERAPIA

- Se combinarán drogas que sean activas per se
- A igual efectividad se seleccionarán las menos tóxicas y sin superponerse la toxicidad entre ellas
- Se utilizarán con una dosis y esquema óptimos



NORMAS QUE RIGEN POLIQUIMIOTERAPIA

- **Se administrarán a intervalos en los que se halla recuperado la M.O.**
 - **La droga deberá tener distinto mecanismo de acción para minimizar la posible resistencia tumoral**
- 

VALORACION DE LA RESPUESTA

- Respuesta completa

No hay evidencia clínica, radiográfica o serológica (marcadores específicos) de tumor en al menos 4 semanas

VALORACION DE LA RESPUESTA

- **Respuesta parcial**

Reducción mayor de 50% pero menor del 100% de tumor original evaluado por clínica o estudios de imagen

VALORACION DE LA RESPUESTA

- Respuesta mínima o falta de respuesta
Reacción menor del 50% en diámetros máximos transversales

VALORACION PACIENTE

- **Indice de Karnofsky:** Diseñado para cuantificar el desempeño de los pacientes con enfermedad maligna va de 0 a 100.
- **ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)**

INDICE DE KARNOFSKY

1. Capacidad para realizar una actividad

100: Actividad Normal

90: Actividad normal. Signos mínimos de evidencia de enfermedad

80: Actividad normal con esfuerzo. Algunos signos de evidencia de enfermedad

INDICE DE KARNOFSKY

2. Incapacidad para el trabajo.

Permanece en su domicilio. Requiere una diversa variedad de asistencia:

70: Se cuida por si mismo

60: Requiere asistencia ocasional

50: Precisa considerable asistencia

INDICE DE KARNOFSKY

Incapacidad para cuidar de si mismo.

Requiere cuidados a nivel de hospital.

Enfermedad rapidamente progresiva

40: Incapacidad importante. Precisa cuidados especiales

30: Se precisa hospitalizacion

20: Gravemente enfermo

10: Moribundo

ECOG

0: Completamente asintomatico

1: Sintomatico pero ambulatorio

2: Sintomatico y en cama menos del 50% del dia

3: Sintomatico en cama mas del 50% del dia pero no postrado

4: Postrado

5: Muerto

- CLASIFICACION DE LOS
CITOSTATICOS



- **CLASIFICACION DE**
- **LOS CITOSTATICOS**

- **En base a su actuacion en el ciclo celular**

- **Clasificacion por Familia**

CLASIFICACION
en base a su
actuación en el
ciclo celular

- **No específicos del ciclo celular**
- **Específicos de ciclo celular se divide en:**
 - 1. *Específicos Fase***
 - 2. *No específicos de la fase***

CLASIFICACION EN BASE A SU ACTUACION EN EL CICLO CELULAR

- Agentes no específicos del ciclo celular
 - **Eliminan células que no están en división**
 - **Útiles en tumores con baja actividad proliferativa**

CLASIFICACION EN BASE A SU ACTUACION EN EL CICLO CELULAR

- Agentes específicos del ciclo celular

No específicos de la fase

**Drogas ciclo-específicas pero no fase-
específicas: Agentes alquilantes,
dacarbacina y cisplatino**

CLASIFICACION EN BASE A SU ACTUACION EN EL CICLO CELULAR

- Agentes específicos del ciclo celular

Específicos de la fase

G0. Son refractarias a quimioterapia

G1. L- Asparraginasa

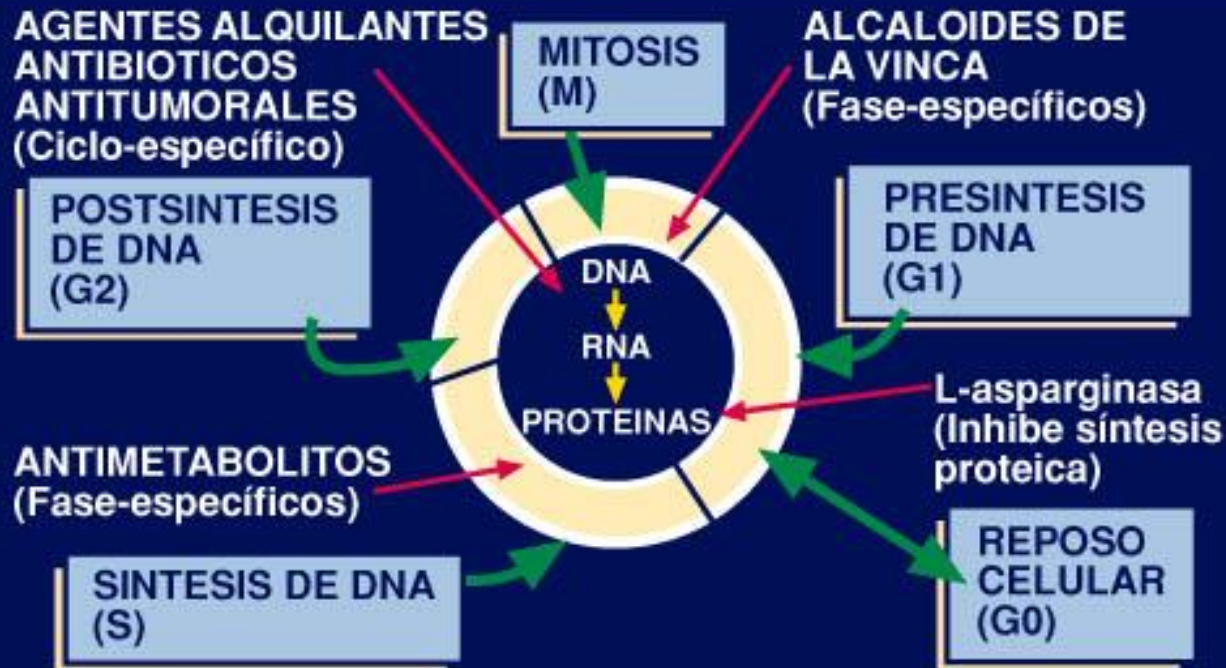
S. Antimetabolitos, hidroxiurea,
procarbacin y hexametilmelamina

G2. Bleomicina y alcaloides de la vinca

M. Alcaloides de la vinca

MECANISMO DE ACCION

Fases del ciclo celular



**CLASIFICACION
por Familia o
estructura
quimica**

- **Antimetabolitos**
- **Agentes alquilantes**
- **Alcaloides de las plantas**
- **Antibióticos antitumorales**
- **Cisplatina y derivados**
- **Misceláneo**

CLASIFICACION POR FAMILIAS

- Antimetabolitos

Inhiben determinadas enzimas en la síntesis del ADN actúan en la fase S:

Antifólicos: Inhiben la dihidrofolato reductasa (*metrotexate*)

Antipurínicos: inhiben síntesis de purinas (*6 mercaptopurina, 6 tioguanina y azatioprina*)

CLASIFICACION DE LOS CITOSTATICOS POR FAMILIAS

- Antimetabolitos

Antipirimidínicos: Inhiben la dimidilato sintetasa (*5 fluoracilo, floxuridina, citarabina, gencitabina*)

Antiadenosínicos: Inhiben la adenosin desaminasa (*pentostatina*) o ADN polimerasa (*Fludarabina*)

CLASIFICACION DE LOS CITOSTATICOS POR FAMILIAS

- Agentes aquilantes

Grupos de compuestos químicos capaces de formar vínculos moleculares con los ácidos nucleicos y proteínas

- ❖ Clasicos

- ❖ Nitrosureas

CLASIFICACION DE LOS CITOSTATICOS POR FAMILIAS

- Agentes aquilantes

Clásicos: inhiben la duplicación del ADN
*(mostaza nitrogenada, ciclofosfamida,
clorambucil y busulfan)*

Nitrosureas: Mecanismo similar al
anterior *(Carmustina, lomustina,
semustina)*

CLASIFICACION DE LOS CITOSTATICOS POR FAMILIAS

- Alcaloides de las plantas

Se dividen en:

Alcaloides de la vinca: Bloquean la mitosis en metafase impidiendo el ensamblaje de los microtúbulos (*vincristina, vinblastina*)

Epipodofilotoxina: Inhiben la mitosis en fase G2 y M (*etopósido y tenipósido*)

CLASIFICACION DE LOS CITOSTATICOS POR FAMILIAS

- Alcaloides de las plantas

Alcaloides del tejo: inhiben la despolarización de lo microtúbulos (*paclitaxel y docetaxel*) TAXANOS

Derivados de la Camptotecina: Inhiben la unión al complejo DNA topoisomerasa 1 (*irinotecan y topotecan*)

CLASIFICACION DE LOS CITOSTATICOS POR FAMILIAS

- Antibióticos antitumorales

Antraciclinas: Producen lesión de la membrana y se intercalan en el ADN
(adriamicina, daunorubicina, idarrubicina)

Otros: Mitomicina C inhibe DNA y RNA;
Bleomicina Actinomicina D, se intercala en el ADN

CLASIFICACION DE LOS CITOSTATICOS POR FAMILIAS

- Cisplatino y derivados

Forman puentes intracatenarios en el
DNA (*Cisplatino y carboplatino*)

CLASIFICACION DE LOS CITOSTATICOS POR FAMILIAS

- Miscelaneo****

Procarbacin: Forma radicales fijos


Dacarbacin: Actúa como alquilante
o antimetabolito

Hidroxiurea: Inhibe síntesis de ADN

L-Asparaginasa: Inhibe síntesis de
proteínas, ADN y RNA

Efectos en el Personal de Salud

- La toxicidad más manifiesta para quienes preparan estos medicamentos en soluciones inyectables son las **CUTÁNEAS** o **MUCOSAS**.
- Tienen especial relevancia las reacciones de **hipersensibilidad inmediata** y de **anafilaxia sistémica**

- 
- También han sido descritas las debidas a inhalación de aerosoles de tales productos, afectando al tracto respiratorio.
 - Alteraciones de mutagenicidad urinarias
 - Efectos citogeneticos

TOXICIDAD

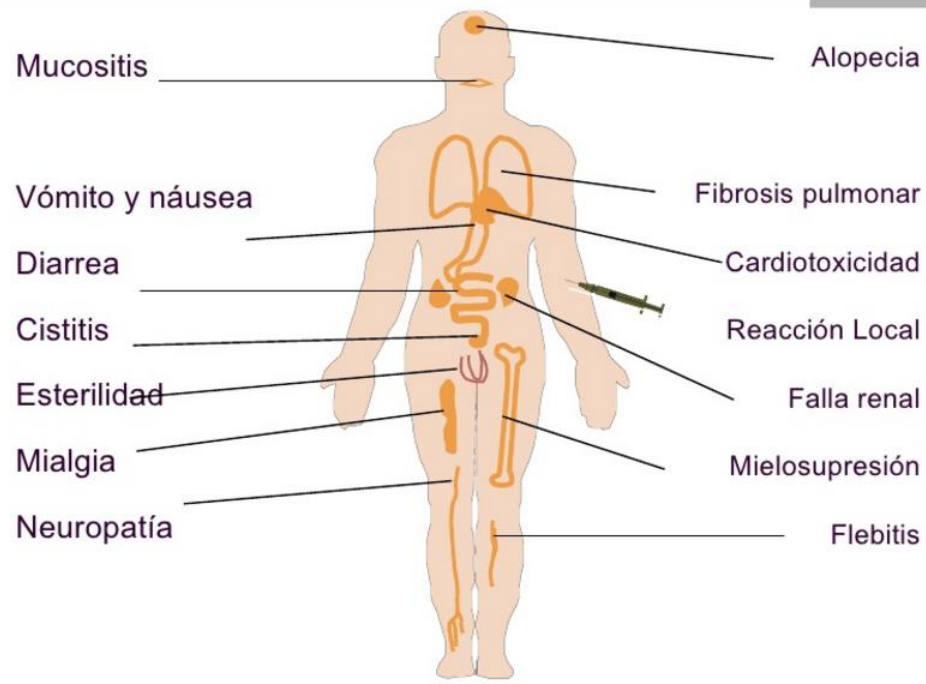
- **Toxicidad a corto plazo**
Náusea y vómito
- **Toxicidad a mediano plazo**
Mielosupresión, mucositis y diarrea
- **Toxicidad a largo plazo tardía**
Doxorrubicina. Miocarditis e insuficiencia cardiaca
Bleomicina. Fibrosis pulmonar
Cisplatino. Nefropatía y neuropatía

TOXICIDAD

- Local y dermica
- Mielosupresion
- Infecciones
- Cardiotoxicidad
- Toxicidad pulmonar
- Toxicidad hepatica
- Toxicidad gastrointestinal
- Reacciones alergicas
- Cistitis



Sitios de afección de la Quimioterapia





Las náuseas y los vómitos son uno de los efectos adversos más frecuentes de la quimioterapia

Tipos de náusea y vómito inducidos por quimioterapia (NVIQ)

El tipo de náusea y vómito se define por el momento en que se presentan en relación con la fase del ciclo de quimioterapia

1

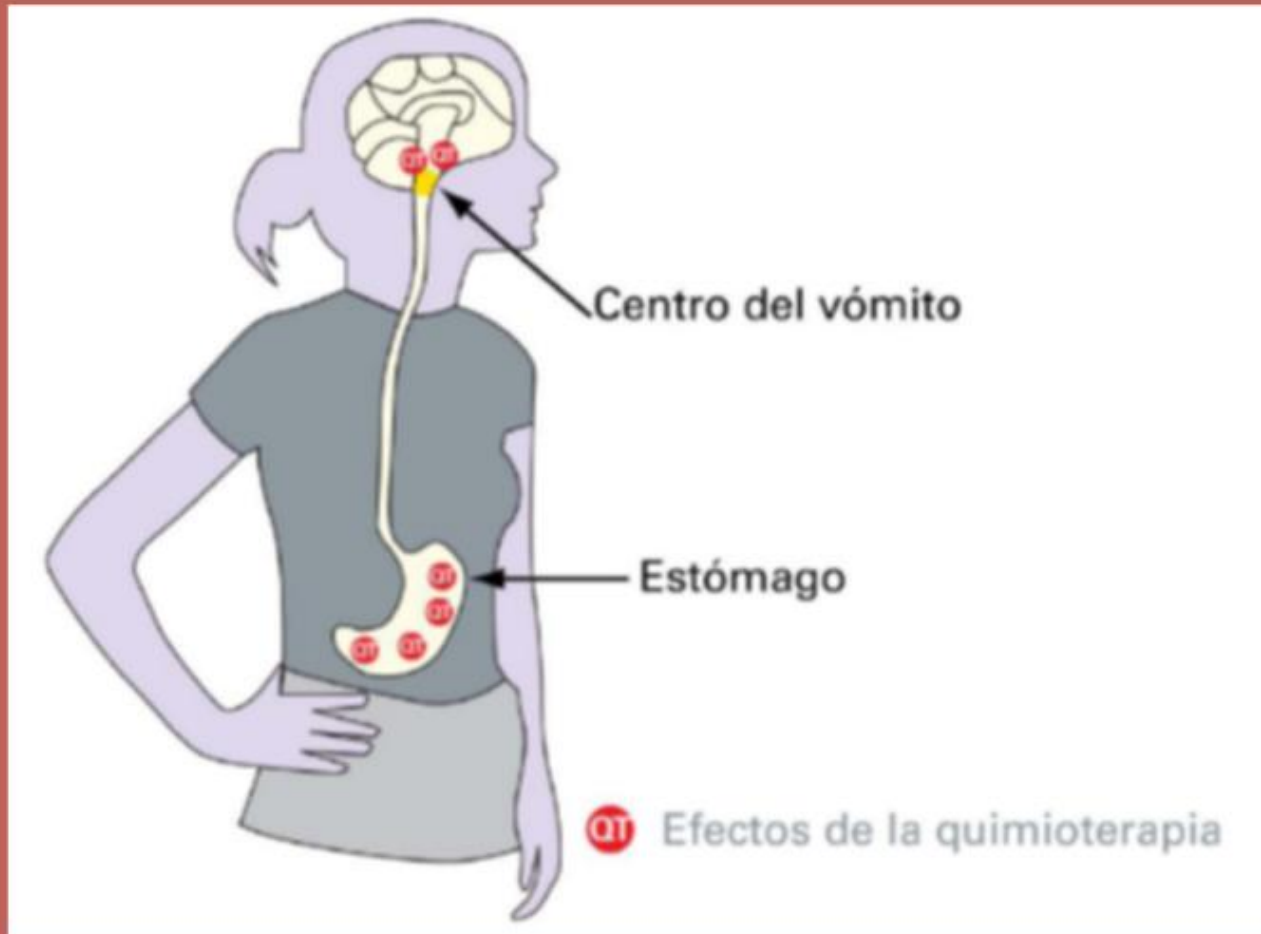


Fisiopatología de las NVIQ

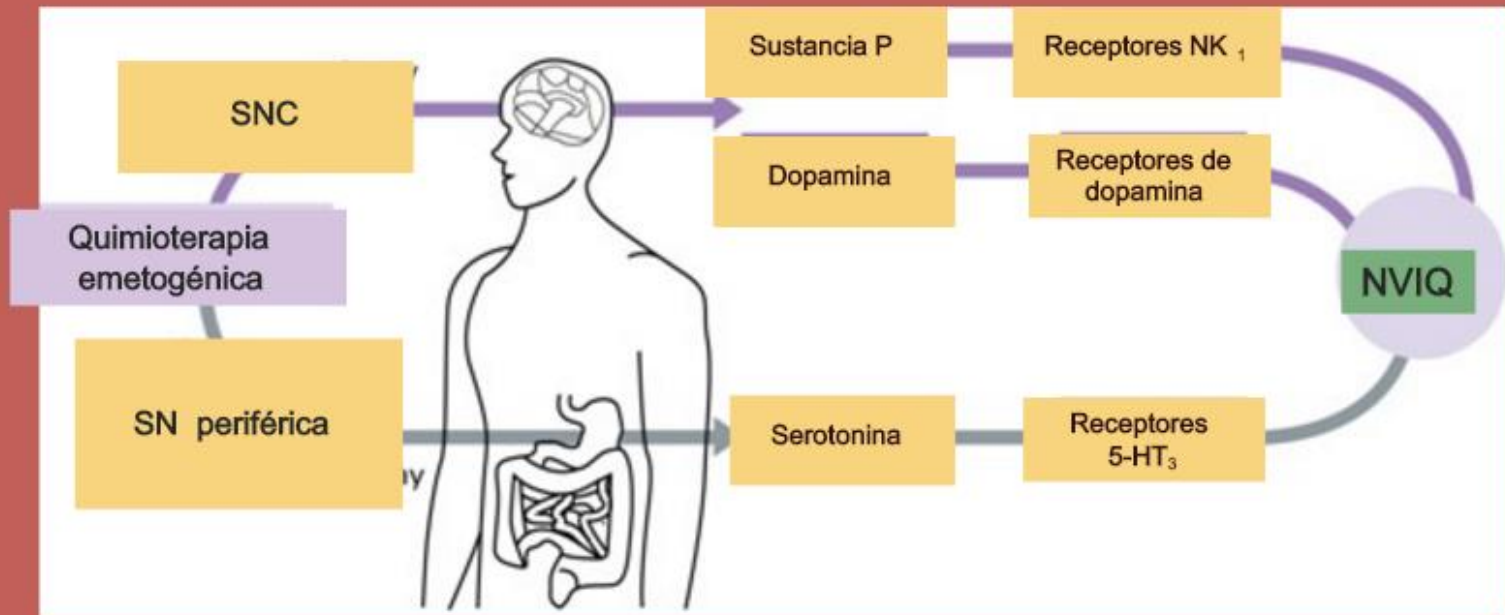
■ Diagnostico diferencial:

- ❧ Obstrucción intestinal
- ❧ Disfunción vestibular
- ❧ Metástasis cerebrales
- ❧ Desequilibrio electrolítico
- ❧ Uremia
- ❧ Medicamentos concomitantes
- ❧ Gastroparesia
- ❧ Ansiedad psicofisiológica o náusea y vómito anticipatorios

Fisiopatología



Vías que intervienen en la NVIQ



Antieméticos

■ Corticosteroides:

- Dexametasona 4mg (5mg)

■ Antagonistas de los receptores de dopamina

- Metaclorpramida

■ Antagonistas de los receptores 5-HT₃

- Granisetron 1mg oral
- Ondasetron 4 y 8mg EV, 4 mg Oral, sublingual
- Palonosetron (superior)

■ Antagonistas de los receptores Dopa-5-HT

3

■ Antagonistas de los receptores NK

1

- Aprepitan 125mg/80mg/80 mg

MUCOSITIS





Toxicidades de la quimioterapia

Ayudar al paciente y su familia a comprender el proceso de tratamiento.

ALOPECIA

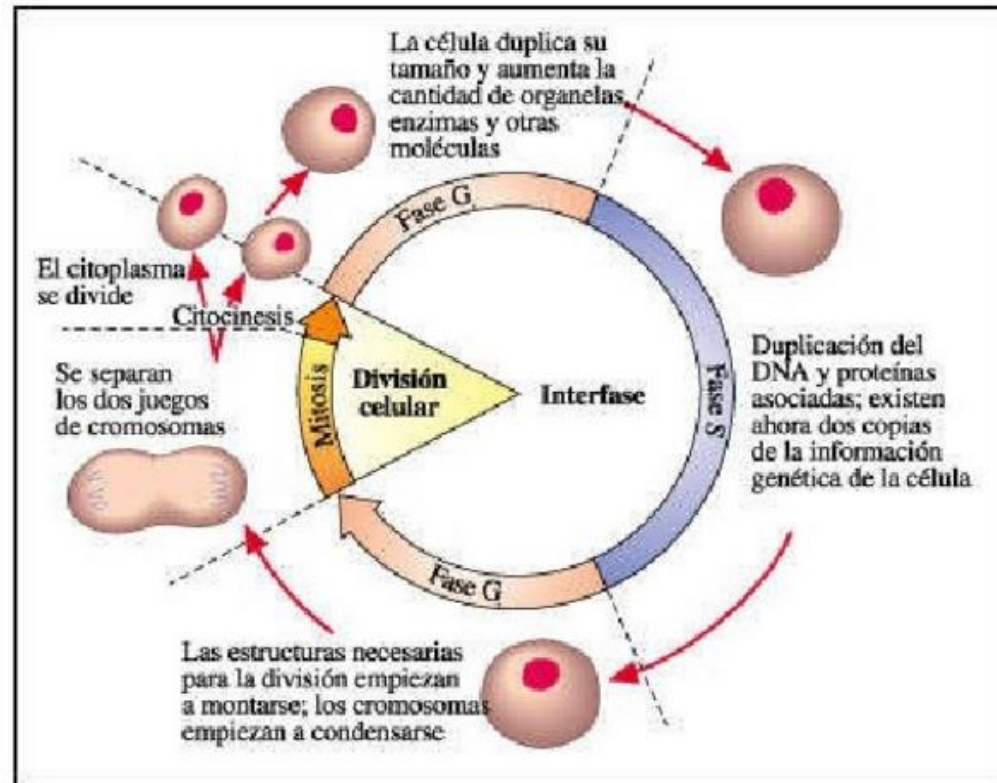
- No teñidos, ni permanente.
- Use protección en la cabeza.
- No use secador, ni ruleros.
- Usar shampoo y peines suaves.
- Sugerir que se lo corte al comenzar
- Proponer pelucas o gorros
- El pelo vuelve a salir, pero es de lento crecimiento.

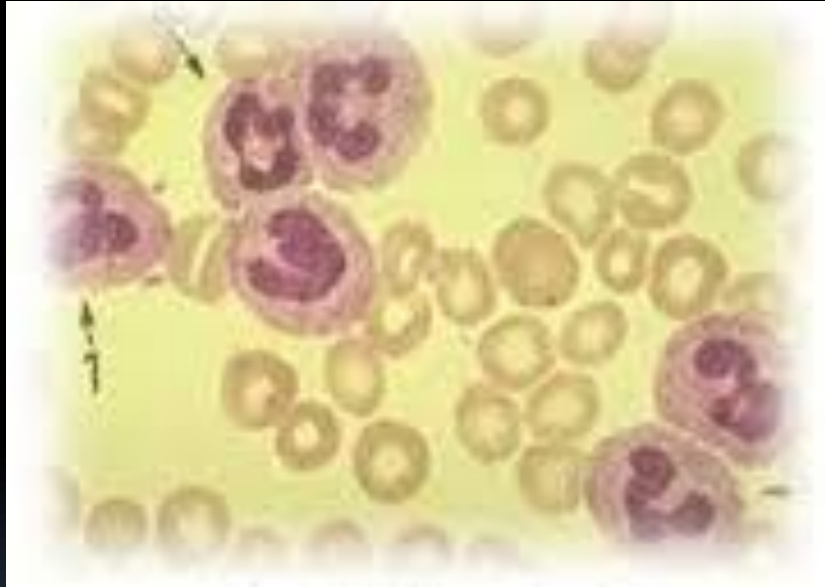


SUPRESIÓN DE LA MÉDULA ÓSEA

TOXICIDAD A MEDIANO PLAZO

❖ Se puede minimizar mediante el uso de pautas intermitentes de fármacos específicos del ciclo celular.





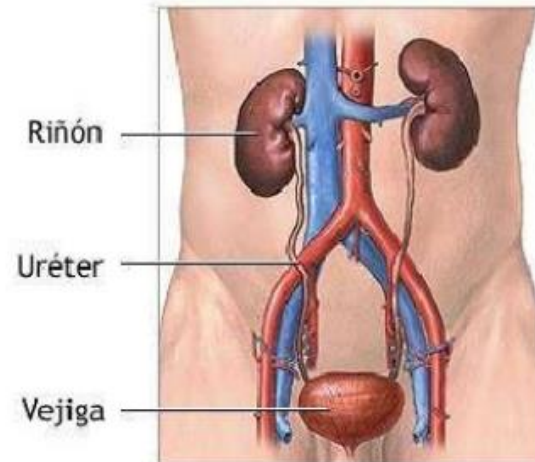
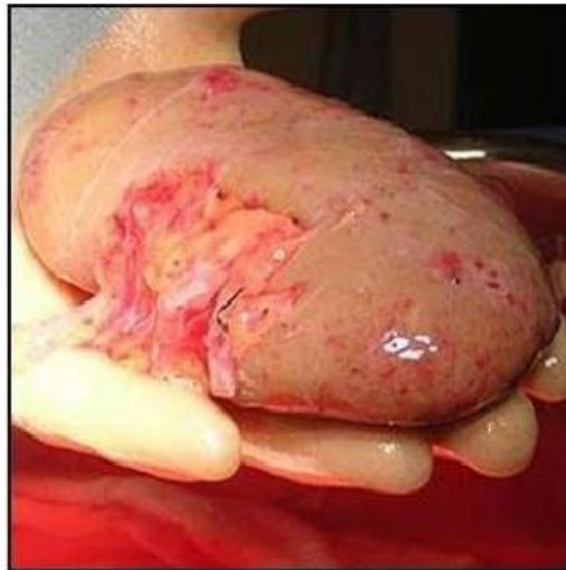
TOXICIDAD DE ÓRGANOS ESPECÍFICOS

TOXICIDAD A LARGO PLAZO

NECROSIS TUBULAR RENAL

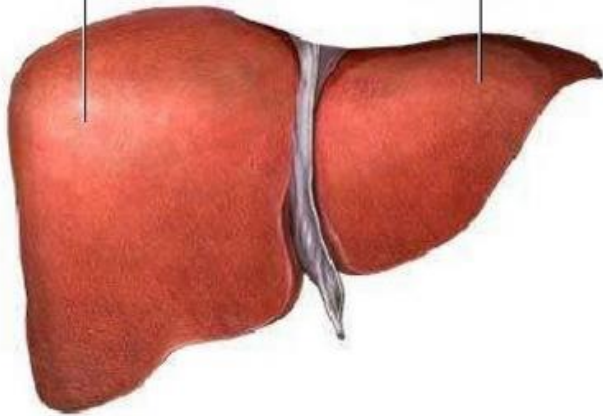
Uso de cisplatino, sin hidratación ni diuréticos para una diuresis forzada.

Dosis altas de metotrexato pueden conducir a precipitación del fármaco en los túbulos renales.



Lóbulo derecho
del hígado

Lóbulo izquierdo
del hígado



TOXICIDAD HEPÁTICA

tración de L-asparaginasa, metotrexato ó
6-mercaptopurina. La mitramicina rara vez.



CARDIOTOXICIDAD

Sobretudo con antibióticos antraciclínicos,
doxorubicina y daunorubicina, también a dosis altas
de ciclofosfamida.

TOXICIDAD PULMONAR

Bleomicina con dosis acumulativas totales por encima de 400 U o con dosis únicas mayores de 30 U. Puede ser reversible si se interrumpe la administración

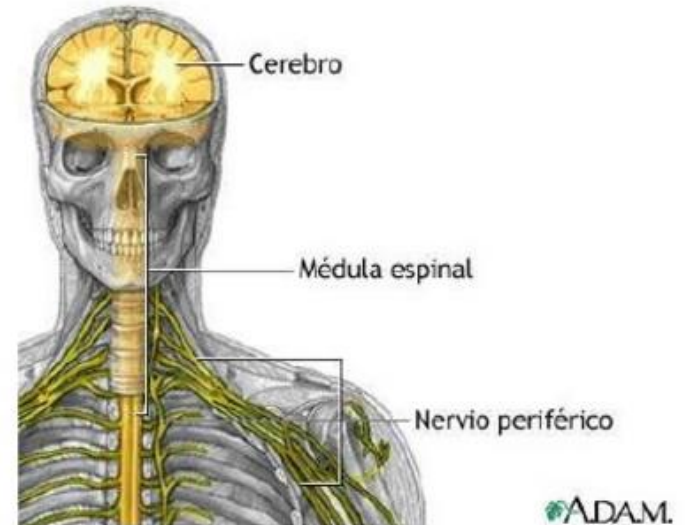


NEUROTOXICIDAD

Vincristina, cisplatino, taxano, procarbacin, L-asparaginosa.



Metotrexato

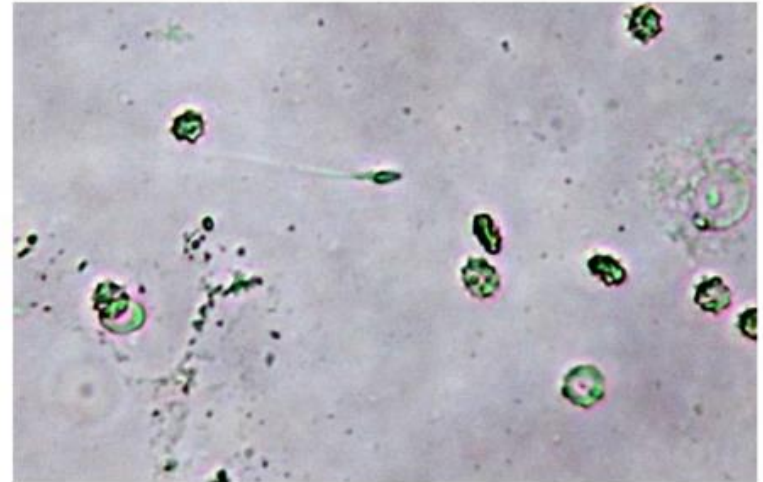


Neuropatía periférica, ototoxicidad

Leucoencefalopatía

DAÑO GONADAL

Alquilantes, vinblastina, procarbacin, arabinósido de citosina y cisplatino. Pautas combinadas con MOPP.



NEOPLASIAS SECUNDARIAS

Predisposición a Leucemia aguda secundaria, se halla entre 3 y 9 años después de la quimioterapia (alquilantes, procarbacin, nitrosoureas)