

## ASPECTOS PSICOLÓGICOS DE LA TOXICIDAD DE LA QUIMIOTERAPIA

M<sup>a</sup> Eugenia Vega, Ana De Juan, Almudena García, José Manuel López, Carlos López, Ana López, Fernando Rivera y Javier Ramos

Servicio de Oncología Médica y Cuidados Paliativos. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Facultad de Medicina. Universidad de Cantabria. Santander.

### Resumen

El tratamiento de los pacientes oncológicos todavía requiere en la mayoría de los casos quimioterapia y/o radioterapia. Son tratamientos agresivos por la falta de especificidad ocasionando diferentes toxicidades. Mientras se desarrollan nuevos tratamientos más selectivos y, por tanto, con escasa toxicidad sobre los tejidos sanos, es fundamental no sólo informar a los pacientes acerca de la toxicidad esperable de cada fármaco, de la prevención y del tratamiento a seguir, sino que es tanto o más importante prepararlos psicológicamente y ayudarlos a aliviar y a afrontar más positivamente el tratamiento.

Para ello es importante conocer que paradójicamente las toxicidades más frecuentes o potencialmente graves desde el punto de vista médico no coinciden en ocasiones con aquellas que angustian al paciente y, por tanto, de no conocer este dato a priori la ayuda no será la adecuada.

El objetivo es minimizar las consecuencias del cáncer y de la quimioterapia aumentando su calidad de vida.

**Palabras clave:** quimioterapia, toxicidad, tratamiento, prevención, calidad de vida.

### Abstract

Oncological treatment of cancer patients still requires in the majority of cases chemotherapy and/or radiotherapy. Due to their lack of specificity, they are aggressive treatments that can cause different toxicities. Nowadays, new more selective and, therefore, less aggressive treatments against healthy tissues are being developed. Meanwhile, it is essential to inform patients against the expected toxicity of each drug, to inform them about toxicity prevention and about the treatment required on each case. Moreover, it is very important to prepare them psychologically, to relieve them and to prepare them to face the treatment in the best possible way.

In order to achieve so, it is extremely valuable to know that paradoxically the more common or potentially lethal toxicities from the doctor's point of view might not match in some cases with those that distress the patient. Therefore, if this information is not taken into account in advance, all the help that might be given could result in fact worthless.

The aim is to minimize cancer and chemotherapy consequences improving quality of life.

**Key words:** chemotherapy, toxicity, treatment, prevention, quality of life.

---

### PLANTEAMIENTO

Actualmente el porcentaje de curación de los tumores supera el 50% estando todavía el tratamiento fundamentalmente basado en la quimioterapia (QT) y la radioterapia (RT). En los últimos años se han desarrollado nuevos fármacos y esquemas terapéuticos que han aumentado el número de

respuestas permitiendo una mejor calidad de vida. Incluso se ha aumentado el intervalo libre de progresión y enfermedad y, en algunos casos, se ha aumentado la supervivencia global.

La QT no actúa selectivamente sobre las células tumorales produciendo su efecto citotóxico (inhibiendo el ciclo de división celular), sino que su falta de especificidad hace que también ejerza su acción sobre el resto del organismo. Por ello, los fármacos citotóxicos tienen un amplio espectro de toxicidades en diferentes órganos pudiendo ser desde toxicidades leves hasta llegar a conducir a la muerte.

---

### Correspondencia:

Jaime Sanz Ortiz  
Avenida de Valdecilla, s/n. 39008 Santander.  
E-mail: oncoj@humv.es

La acción de los citotóxicos depende de la tasa de células en división o replicación de cada sistema, siendo por tanto más eficaz y a la vez más tóxica en aquellas que tienen el mayor índice proliferativo (médula ósea y tracto gastrointestinal).

La toxicidad depende de diversos factores tanto de los fármacos (dosis, vía de administración, tiempo de infusión, combinación con otros citostáticos, radioterapia, antirretrovirales, sinergismo con otros fármacos, interacciones medicamentosas), como del paciente (comorbilidades, estado funcional de los órganos y aparatos relacionados con el metabolismo y excreción del fármaco, estado general del paciente y edad, siendo las únicas toxicidades que aumentan en pacientes mayores de 65 años la hematológica y la cardiotoxicidad<sup>(1)</sup>).

Los efectos secundarios pueden ser inmediatos (en horas o días), precoces (en días o semanas), retardados (semanas o meses) y tardíos (meses o años).

La utilidad de la QT está basada en que generalmente los beneficios superan los efectos tóxicos. La relación entre estas dos acciones es el índice terapéutico. Para que el tratamiento sea eficaz es necesario asumir un cierto grado de toxicidad. No obstante, en ocasiones este índice tiene un margen de beneficios estrecho. Por ello, en los últimos veinte años se han venido realizando esfuerzos ímprobos para desarrollar nuevos fármacos cuyo mecanismo de acción sea específico de las células tumorales y, por tanto, su efecto sobre las células sanas sea mínimo. El objetivo es que al ser selectivos sean mucho más eficaces sobre las células tumorales, ya que se puede administrar una dosis mucho mayor sin miedo a los efectos secundarios sobre los tejidos sanos. A estos nuevos fármacos se les denomina "citostáticos", en contraposición con los tradicionales "citotóxicos". De los cientos de medicamentos que se han desarrollado hasta la fecha pocos han demostrado clara utilidad y generalmente necesitan de la combinación con citotóxicos. No obstante, aún necesitando la combinación con citotóxicos resultan menos tóxicos ya que permiten disminuir las dosis

de éstos y en algunos casos prescindir de alguno/s de los citotóxicos que se utilizasen en la combinación.

El objetivo de este artículo es comentar las toxicidades más relevantes de los fármacos más utilizados no sólo a nivel médico sino resaltando también aquellas que son más importantes y temidas para los pacientes. De esta manera se puede ayudar a los pacientes a afrontar de manera más positiva el tratamiento, aliviar los efectos secundarios, minimizar las consecuencias del cáncer y la QT y aumentar su calidad de vida.

## TOXICIDAD DE LA QUIMIOTERAPIA

Las clasificaciones más empleadas para la toxicidad son las de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la del Instituto Nacional de Estados Unidos (NCI). La gradación de los síntomas o signos va desde la ausencia de toxicidad (grado 0) hasta la máxima toxicidad registrada (grado 4).

Se dividirá la toxicidad en hematológica y extrahematológica.

## TOXICIDAD HEMATOLOGICA

Es muy frecuente en los pacientes oncológicos, bien debido a su enfermedad o por el tratamiento. Es el principal efecto secundario de la mayoría de las QT, ya que al actuar sobre las células que están en división, la médula ósea es especialmente sensible. Esta toxicidad suele ser limitante de dosis (TLD).

Como la vida media de cada uno de los elementos que forman la sangre es diferente, cronológicamente la afectación medular se manifiesta primero como leucopenia (semivida de leucocitos 4-6 horas), después trombopenia (semivida de plaquetas 5 a 7 días) y finalmente aparece anemia (semivida 120 días). Normalmente, la leucopenia es más grave y precede a la trombopenia.

La toxicidad puede variar de unos fármacos a otros. Algunos producen citopenias de inicio y recuperación rápida (2-5 días o 4-18 días); otros actúan más tardía-

mente (12-18 días) y tienen efecto duradero alcanzando la recuperación entre los 28-42 días; otros actúan de forma intermedia y tienen una recuperación rápida (7-10 días) e incluso tardío (9-14 días) y finalmente otros tienen un efecto de meses de duración y, a veces, con incompleta recuperación.

La reserva de la médula ósea normal permite que la situación de riesgo hematológico (Nadir) se sitúe entre los días 7-14 y la recuperación tenga lugar entre los días 21-28.

Para saber el grado de mielodepresión esperable de un fármaco, el Nadir y su duración, se deben tener en cuenta varios factores: mecanismo de acción del fármaco, dosis, vía de administración, velocidad de infusión, combinación con otros QT o RT, inmunodepresión previa del paciente, invasión de médula ósea.

### **Toxicidad de la serie blanca (granulocitos)**

A menudo obliga a reducciones de dosis o retrasos debido a la morbimortalidad existente entre los pacientes con neutropenia e infecciones documentadas. El patrón es diferente para cada grupo de fármacos produciendo un nadir de duración e intensidad variable. Es la TLD de las antraciclínas. A pesar del riesgo de la neutropenia, existe un estudio que ha identificado que la intensidad del nadir leucocitario es un marcador biológico de la eficacia del tratamiento<sup>(2)</sup>.

#### *Fiebre Neutropénica*

Es la complicación hematológica más grave al ser potencialmente fatal. Es el efecto secundario que requiere una valoración y tratamiento más urgente. Se define como la presencia de temperatura superior a 38<sup>o</sup> C en tres determinaciones durante un periodo de 24 horas o una sola elevación de la temperatura bucal por encima de 38,5<sup>o</sup> C en un paciente con una cifra de neutrófilos totales inferior a 500/mm<sup>3</sup>. Desde un punto de vista práctico se consideran también aquellos con menos de 1000/mm<sup>3</sup>.

La QT inmunodeprime a los pacientes oncológicos que ya están de por sí inmunocomprometidos por su neoplasia, siendo de esta manera muy susceptibles a contraer infecciones incluso de su propia flora saprófita.

Con los esquemas de QT que se administra a estos pacientes actualmente el mayor riesgo está del 8<sup>o</sup> al 18<sup>o</sup> día de comienzo de administración de ese ciclo. La aparición de fiebre durante la neutropenia no siempre se debe a infección, pero la situación debe ser tratada como un proceso infeccioso ante la alta mortalidad en ausencia de tratamiento antibiótico.

Los factores predisponentes, gérmenes más frecuentes, el diagnóstico, prevención y tratamiento exceden el propósito de ésta revisión.

### **Toxicidad Plaquetaria**

La causa más frecuente de trombopenias en Oncología es la QT. Rara vez es TLD. La recuperación se produce 1-3 semanas después de finalizar el tratamiento; sin embargo con algunas QT dura 4-6 semanas. La trombopenia clínicamente relevante con hemorragias graves es inusual con las dosis convencionales de QT.

En algunos tumores, sobre todo los adenocarcinomas existe un aumento de los fenómenos tromboembólicos, especialmente el de páncreas. Además, el tamoxifeno y la QT también los favorecen.

### **Toxicidad de la Serie Roja (Hematíes)**

Excepto en los tratamientos prolongados, la QT no suele ocasionar anemia grave. La anemia se produce en el 13-34% de pacientes, sobretodo en aquellos que son tratados con Cisplatino. No obstante, en una encuesta realizada a pacientes con cáncer en tratamiento con QT en el año 2002 en la que tenían que ordenar los efectos secundarios por orden de severidad, la fatiga ocupó la tercera posición<sup>(3)</sup>. La razón más probable para ello es que la fatiga secundaria a la

anemia es el mayor obstáculo para mantener la calidad de vida. Además, disminuye la función cognitiva.

## TOXICIDAD EXTRAHEMATOLOGICA

### Toxicidad Digestiva

La mielodepresión, alopecia y astenia, junto con la toxicidad digestiva, son las que han forjado la leyenda negra de la QT tanto a nivel popular como hospitalario. Estos cuatro grupos de efectos secundarios junto con las reacciones alérgicas son los que más preocupan a los pacientes.

La toxicidad digestiva suele ser reversible con el tiempo. No obstante, puede contribuir a deteriorar el estado nutricional, ya de por sí comprometido en estos pacientes, empeorando la calidad de vida. Puede ser directa o indirecta.

#### 1. Toxicidad digestiva directa:

##### a. Mucositis

Se trata de la inflamación de las mucosas. Aproximadamente un 40% de los pacientes con QT desarrollarán complicaciones orales agudas o crónicas. Cuando es de intensidad moderada ocasiona dolor pudiendo llegar a condicionar, si es severa, dificultad en las funciones que realice esa mucosa (por ejemplo: si es la boca, dificulta la deglución) y ser la puerta de entrada de infecciones, sobretodo si existe neutropenia<sup>(4)</sup>. Generalmente comienza a los 5-10 días de haber administrado el tratamiento, dura 2-3 semanas, y, de no tratarse, va aumentando con el tiempo.

La localización más frecuente es la mucosa oral y labial, superficie ventral de la lengua, paladar blando y orofaringe. Aunque también puede presentarse en otros lugares como la mucosa esofágica, ileal, colónica, rectal, anal, vulvar o vaginal.

Los que más la ocasionan son los antimetabolitos: 5 Fluoruracilo

(sobretudo en bolus, disminuyendo con la infusión continua) y Fluoropirimidinas orales (UFT<sup>®</sup>, Utefos<sup>®</sup> y Xeloda<sup>®</sup>), Metotrexate, Adriamicina, Actinomomicina, Bleomicina, Mitoxantrone, Vinorelbina, Doxorubicina liposomal y Etopósido. Los Taxanos la producen menos frecuentemente. Las infusiones continuas la producen más frecuentemente que las administraciones intermitentes. Los factores que influyen en su aparición son: dosis y esquemas de QT, tipo de tumor, edad del paciente (sobre todo en jóvenes), estado previo de la cavidad oral y cuidado de la misma durante el tratamiento.

##### b. Náuseas y Vómitos (Emesis)

Es el síntoma digestivo que más puede menoscabar la vida de los pacientes dada la importancia que dan a la alimentación y a la pérdida de peso. Es uno de los que más temen antes de empezar la QT y, sin embargo, en general no es difícil de controlar con un adecuada información, tratamiento farmacológico y apoyo psicológico (la ansiedad, expectativa de un gran número de efectos secundarios, visión de otros pacientes que estén vomitando, cantidad y tipo de comida previamente ingeridos y el nivel de motivación predisponen a ello).

Ocurre hasta en un 80% de los pacientes tratados con QT. Hay cuatro síndromes eméticos: emesis aguda (antes de las primeras 24 horas, siendo la más común y severa), emesis retardada (después de las 24 horas pudiendo durar 6-7 días, menos intensa pero más duradera), emesis anticipatoria (previamente a la administración de QT, ocurre cuando hubo un pobre control de la emesis en el ciclo anterior, y se da aproximadamente en el 10-40% de los pacientes) y emesis refractaria (puede desarrollarse si se experi-

mentaron vómitos severos previamente. Se caracteriza porque ocurre a pesar de una profilaxis y tratamiento adecuado anterior<sup>(5)</sup>.

### c. Trastornos del ritmo intestinal

#### *Diarrea*

El 5-Fluoruracilo (asociado con ácido folínico puede ser TLD) y las Fluoropirimidinas orales produce una diarrea acuosa o hemorrágica. El Cisplatino produce diarrea en algunos pacientes poco después de su infusión.

La diarrea por Irinotecan puede ser potencialmente fatal, por ello requiere un tratamiento inmediato. Produce dos tipos de diarrea:

- Aguda (inmediatamente o en las próximas 24 horas), ocurre en el 30% de pacientes. Es debido a un síndrome colinérgico. No tiene relación con la dosis, es de corta duración y suele reproducirse en sucesivos ciclos<sup>(6)</sup>.
- Subaguda (similar a la del 5-FU), a partir del quinto día. Ocurre en el 87% de pacientes y es grave en el 39%. No depende de la dosis acumulada. Es imprevisible, aunque si no aparece en el primer ciclo, el riesgo en los sucesivos es menor.

#### *Estreñimiento*

Cualquier QT puede ocasionarlo, pero en particular los Alcaloides de la Vinca y el Cisplatino pueden originar un estreñimiento pertinaz. Sobre todo cuando se alcanzan dosis acumulativas altas. En casos extremos puede conducir a un íleo parálítico (parálisis intestinal) que normalmente se resuelve aunque obliga a la suspensión del fármaco.

## 2. Toxicidad digestiva indirecta

### a. Enteritis Neutropénica

También es denominada como colitis necrotizante, enterocolitis neu-

tropénica y colitis granulocítica. Aparece en enfermos muy neutropénicos. Generalmente se localiza en íleon terminal y ciego. Inicialmente fue descrita en niños afectados de leucemias agudas, pero últimamente se está observando cada vez más frecuentemente en adultos sometidos a QT agresiva<sup>(7)</sup>.

La evolución clínica es muy variable y depende sobre todo de la rapidez de la recuperación de la neutropenia. Ante la sospecha se debe tratar inmediatamente ya que el desenlace puede ser fatal. Se desconoce la mortalidad.

### b. Hemorragia Digestiva

Es una complicación bastante rara, aunque las formas leves podrían ser más frecuentes de lo conocido. Puede deberse a trombopenia inducida por QT o menos frecuentemente debido a que durante el vómito por QT se producen importantes desgarreros de la unión gastroesofágica (S. Mallory-Weiss)<sup>(8)</sup>.

La mayoría evolucionan bien con tratamiento conservador, aunque algunos casos requieren cirugía.

### c. Toxicidad Hepática

Debido a su escasa frecuencia y trascendencia no constituye un problema importante. No obstante, se han identificado diversas QT que originan hepatotoxicidad. Las más frecuentes son el Metotrexate y otros antimetabolitos como Ara-C y 6-Mercaptopurina, las nitrosoureas y la L-Asparaginasa<sup>(9)</sup>.

Dado que otras patologías como las metástasis, las hepatopatías previas (etílicas o virales), las infecciones y el empleo de otros fármacos hepatotóxicos, pueden producir alteraciones en la función hepática, es necesario que antes de empezar el tratamiento se realicen pruebas de función hepática, y, si está clínicamente indicado una prueba radiológica.

Administrar QT en pacientes con alteración de la función hepática puede conllevar graves consecuencias, por lo que es conveniente tomar todas las precauciones. Dado que exceden el objetivo de esta revisión no se detallan.

Las alteraciones hepáticas por enfermedad metastásica potencialmente quimiosensible no requieren ajuste de dosis. Puede ocurrir desde un aumento transitorio de los enzimas hepáticos asintomático hasta enfermedad veno-oclusiva hepática (EVH) con una incidencia del 20% y mortalidad hasta de 50% relacionándose a veces con un fallo multiorgánico (aunque normalmente evoluciona favorablemente)<sup>(10)</sup>.

## Toxicidad Cardiovascular

Además de la QT concurren muchos factores que contribuyen directamente: procoagulabilidad inducida por el tumor, liberación neoplásica de depresores cardíacos, éxtasis vascular por compresión o infiltración tumoral, deshidratación, hiperviscosidad, inmovilidad, encamamiento, hipoxia endotelial secundaria a insuficiencia respiratoria y/o anemia, arteriopatía, cardiopatía debido a tabaquismo, etilismo, desnutrición, diabetes y edad avanzada, lesiones vasculares yatrogénicas por cirugía, radiología intervencionista, catéteres, radioterapia y fármacos no citostáticos como los corticoides.

El aumento en supervivencia y curabilidad ha puesto en evidencia la mayor frecuencia e importancia de este tipo de complicaciones que cursan con secuelas al condicionar el porvenir de los supervivientes, sobre todo pediátricos. Debido a ello, se tiene en mayor consideración las manifestaciones clínicas y, en especial, las subclínicas, para diagnosticarlas precozmente. Además, existe un especial interés en el desarrollo de fármacos protectores y de QT con menos complicaciones cardiovasculares.

## Toxicidad Cardíaca

La QT puede producir daño miocárdico severo e irreversible que varía en función del citotóxico empleado pudiendo ocasionar desde cambios en el ECG asintomáticos, bradicardia o taquicardia sinusal, hipotensión, bloqueo auriculoventricular de 1<sup>o</sup>, 2<sup>o</sup> y 3<sup>o</sup> grado, miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardíaca, pericarditis, angor hasta miopericarditis hemorrágica, flutter auricular, fibrilación auricular y taquicardia y fibrilación ventricular, fibrosis miocárdica, IAM, shock y muerte súbita<sup>(11)</sup>.

Los tipos de QT que más lo producen son: las antracilinas, el Cisplatino, el 5-Fluoruracilo y Fluoropirimidinas orales, Paclitaxel, Mitoxantrone, Alcaloides de la Vinca, Ácido Retinoico e Interferón. En el caso de la Adriamicina es su toxicidad más grave y característica, obligando a no sobrepasar una dosis total acumulada de 550mg/m<sup>2</sup>.

## Toxicidad Vascolar

### 1. Extravasación de Citostáticos

La verdadera incidencia es poco conocida situándose en un amplio rango del 0,1% al 6,5%. En el 80 – 85% de los casos la clínica aparece el mismo día. Las úlceras aparecen a partir del primer día. La ulceración progresa hasta 3 semanas después y la cicatrización es muy lenta. El 75% evolucionan de manera benigna con induración, atrofia e hiperpigmentación cutánea sin ulceración. Si progresan en profundidad y extensión puede aparecer necrosis de la piel, tejido subcutáneo e incluso periostio con una tórpida evolución incluso de meses.

La gravedad está en relación con el potencial vesicante de la QT extravasada, la cantidad de la misma, su concentración, la localización y respuesta de cada tejido y, finalmente, de la rapidez del tratamiento.

Los fármacos vesicantes son: Vinorelbina, Alcaloides de la Vinca, Adriamicina, Epirubicina, Mitomicina C, Actinomicina D, Amsacrina, Mitramicina, Daunorrubicina y Mecloretamina.

Es necesario tener en cuenta que cuando la cantidad de QT extravasada es grande o su concentración alta, los fármacos no agresivos pueden comportarse como irritantes y éstos como vesicantes.

Con un adecuado manejo la media de días de resolución son 7 días. Sólo en un 10% la clínica persiste más de 14 días.

## 2. Enfermedad Venoclusiva Pulmonar

Es causa poco frecuente de hipertensión pulmonar. Da lugar a Insuficiencia respiratoria.

Se ha observado con combinaciones de Bleomicina, Carmustina y Mitomicina C.

## 3. Enfermedad Venoclusiva Hepática

Tiene una mortalidad del 7-50%. Ocurre hasta en un 20% de los pacientes de médula ósea tratados con Carmustina, Ara-C, Actinomicina D, Busulfán y Ciclofosfamida. También ocurre con Mitomicina C y Dacarbazina.

## 4. Síndrome Microangiopático Trombótico

Comprende un amplio espectro de manifestaciones que están dentro de las siguientes entidades clínicas: anemia hemolítica microangiopática, púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome hemolítico urémico.

Se ha descrito hasta en un 10% de los pacientes tratados con Mitomicina C con dosis acumulativas de 60mg/m<sup>2</sup>. También se ha descrito con el Cisplatino, el Carboplatino, la Vinblastina, la Bleomicina y la Gemcitabina.

## 5. Síndrome de Raynaud

Se caracteriza por episodios transitorios de vasoconstricción de los dedos en respuesta a cambios de temperatura. Puede aparecer hasta 10 meses tras la administración de la QT y mejora con el tiempo, aunque sus efectos pueden durar más de 5 años. Se ha descrito en el 2,6-49% de pacientes tratados con Cisplatino, Vinblastina y Bleomicina. Guarda relación directa con la dosis acumulativa de Bleomicina, siendo el fármaco más frecuentemente implicado.

## 6. Accidente cerebrovascular

Se ha descrito en relación con el Cisplatino, Bleomicina, Vinblastina, Ciclofosfamida, Metotrexate, 5-Fluoruracilo, fluoropirimidinas orales, Vincristina y Prednisona con una incidencia del 1,3%.

Además de las alteraciones vasculares, se cree que puede estar potenciado por la hipertensión arterial y la hipertensión craneal provocada por los esfuerzos del vómito.

## 7. Hipertensión arterial

Se ha descrito en el 17% de pacientes jóvenes tratados con Cisplatino, Vinblastina y Bleomicina.

## 8. Hipotensión arterial

Ocasionada por Gemcitabina, Docetaxel, Paclitaxel, IL-2, Vincristina, Tiotepa, Tenipósido, Melfalán o dosis altas de Dacarbazina y Carmustina.

## 9. Disminución de factores del sistema fibrinolítico

Con la Ciclofosfamida, Metotrexate, 5-Fluoruracilo y fluoropirimidinas orales se objetiva un descenso de la proteína C. El Tamoxifeno y la L-Asparaginasa producen una disminución de la antitrombina III, aumentando con todo ello el riesgo de fenómenos trombóticos.

## 10. Alteración de la función plaquetaria

El 5-Fluoruracilo y las fluoropirimidinas orales aumentan el ADP plaquetario y por consiguiente la agregabilidad y riesgo de trombosis.

Con el Cisplatino, la Vincristina, la L-Asparaginasa y la Prednisona se eleva el Factor de Von-Willebrand.

## 11. Eritema Acral

Es la aparición de placas eritematosas en las palmas y plantas, se resuelve espontáneamente. A veces se acompaña de disestesias seguidas de dolor, tumefacción y eritema simétrico con posterior formación de bullas, descamación e hiperpigmentación de la piel afectada. Es debido a alteraciones en

la vasculatura periférica. Se ha descrito en relación con el 5-Fluoruracilo en infusión continua y fluoropirimidinas orales, dosis altas de Ara-C, Metotrexate, Mercaptopurina, Hidroxiurea y la Adriamicina. Es más frecuente en los protocolos de intensificación y las infusiones prolongadas.

### 12. Vasculitis leucocitoclástica

Suele cursar como púrpura palpable en extremidades inferiores, aunque en ocasiones hay lesiones urticariformes o ulceradas, nódulos, pústulas o bullas. Es por una reacción de hipersensibilidad. Se produce por Hidroxiurea, Busulfán, Metotrexate y Hexametilmelamina.

### 13. Toxicidad retiniana

Aparecen hemorragias y exudados retinianos producidos por Carmustina intraarterial, alteraciones visuales, cambio de color y borrosidad debido al Cisplatino.

## Toxicidad Pulmonar

Suele aparecer de forma tardía, por un aumento de dosis acumulada, por la QT intensiva y por una mayor supervivencia de los pacientes.

A pesar de que en algunas series se cifra en el 20%, la toxicidad pulmonar clínicamente relevante es poco frecuente y se presenta esporádicamente a excepción de dos toxicidades dosis-dependientes como la de la Bleomicina y Nitrosoureas.

Se manifiesta como tos no productiva, disnea y fiebre. El debut suele ser insidioso o aparecer como un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda. En otras ocasiones se presenta como broncoespasmo, derrame pleural, bronquiolitis obliterante, enfermedad pulmonar venooclusiva, sarcoidosis, proteinosis alveolar, neumotórax y hemorragia pulmonar. Es muy importante diferenciarlo de la enfermedad metastásica.

Como factores predisponentes están: la asociación de QT que sinérgicamente produzcan daño pulmonar, la RT concomitante o previa, el uso de oxígeno a altas con-

centraciones, el tabaco, edad mayor de 70 años, EPOC, sarcoidosis y la leucemia que predisponen a hemorragia pulmonar.

Los fármacos más frecuentemente implicados son: la Bleomicina (dosis total acumulada >450UI), la Mitomicina, Doce-taxel, Busulfán, Nitrosoureas (salvo Estreptozocina) y Metotrexato<sup>(12)</sup>.

## Toxicidad Neurológica

Puede causar los más variados síndromes clínicos centrales y periféricos. No obstante, no es muy frecuente debido a la baja capacidad proliferativa del sistema nervioso y a la protección de la barrera hematoencefálica. Por ello, su aparición en el paciente oncológico obliga siempre a descartar otras posibles causas, entre las que se encuentran las metástasis, la carcinomatosis meníngea, causas metabólicas como la hipercalcemia, el empleo de fármacos psicoactivos (opioides, antieméticos) la patología neurológica previa, las infecciones y los fenómenos paraneoplásicos. Depende de la dosis empleada y de la edad, siendo en ocasiones TLD.

Lo más frecuente es la polineuropatía periférica sensitivo-motora que se caracteriza por parestesias "en guante y calcetín" y posteriormente pérdida de sensibilidad y reflejos. En casos avanzados aparece debilidad de la musculatura distal que puede manifestarse como pérdida de la capacidad para deambular. En estos casos la preexistencia de otras alteraciones nerviosas periféricas como la diabetes o el etilismo pueden agravar los síntomas. Menos frecuentemente produce neuropatía autónoma (retención urinaria, impotencia estreñimiento e incluso íleo paralítico), neuropatía craneal (con alteración de pares craneales) o Síndrome de Secreción Inadecuada de ADH (SIADH) de origen central.

También puede producir mialgias y artralgias, meningitis aséptica, convulsiones, signos neurológicos cambiantes o multifocales, síndrome cerebeloso subagudo, paraplejía que al evolucionar puede provocar mielopatía transversa, leucoencefalopa-

tía focal, ototoxicidad y alteraciones visuales (ceguera cortical transitoria, neuritis retrobulbar y papiledema).

Puede darse encefalopatía aguda, manifestándose de diversas formas, y la disminución del nivel de conciencia, que puede ir desde la bradipsiquia hasta el estupor o el coma.

Frecuentemente se observan episodios de psicosis como agitación psicomotriz, desorientación temporoespacial o alucinaciones.

Los quimioterápicos más frecuentemente implicados son: alcaloides de la Vinca (sobre todo Vincristina), Cisplatino (es TLD), Oxaliplatino (es TLD), Paclitaxel, 5-Fluoruracilo y Fluoropirimidinas orales, Metotrexate intratecal o a altas dosis, Ifosfamida, Arabinósido de Citosina, Fludarabina, Procarbacin, Hexametilmelamina y Busulfán (ambos a dosis altas)<sup>(13)</sup>.

## Toxicidad Renal y Vesical

Dado que el riñón es una de las principales vías de eliminación de citostáticos es fácilmente vulnerable. Puede producirse un fracaso renal (agudo y crónico), síndrome nefrótico o tubulopatía. Puede darse una glomerulonefritis aguda, necrosis tubular aguda, nefritis intersticial, glomerulonefritis membranosa, uropatía obstructiva, acidosis tubular renal, síndrome de Fanconi, SIADH o vasculitis renal. Excepcionalmente puede aparecer un síndrome hemolítico-urémico.

La QT más frecuentemente implicada en toxicidad renal es: Cisplatino (es la QT más nefrotóxica y es su TLD), la Estreptozocina (es TLD), Ciclofosfamida e Ifosfamida (a dosis altas es TLD), Metotrexate, Mitomicina C y Nitrosoureas. Además, la Ciclofosfamida e Ifosfamida también pueden producir cistitis hemorrágica inmediatamente o años después<sup>(14)</sup>.

## Alergia o Reacciones de Hipersensibilidad (HPS)

Es uno de los efectos secundarios que más preocupan a los pacientes. Aunque la mayor parte de los agentes de QT pueden

originar alergia o reacciones de HPS, la incidencia es inferior al 5%. En ocasiones la alergia no es ocasionada por la QT sino por los disolventes o las sustancias asociadas a su formulación.

Se pueden manifestar como exantema, rash, urticaria, edemas, fiebre, edema de glotis, hipertensión, hipotensión, taquicardia, mareo, disnea con o sin sibilancias, broncoconstricción, opresión torácica, agitación, dolor abdominal cólico, escalofríos y shock. Es frecuente que se acompañe de pródromos como mareo, nerviosismo o escalofrío. A veces es referido como dolor torácico o angustia<sup>(15)</sup>.

Las QT que más las producen son: L-Asparaginasa (30% de pacientes, alergia severa 10% y riesgo por dosis de 5-8%), Paclitaxel (39% sin profilaxis y < del 5% con ella), Docetaxel (31% sin profilaxis y < del 2% con ella), Cetuximab (4.7%), luego el Cisplatino y Carboplatino (< 3%), el VP-16 (< 2%) y finalmente la Bleomicina (1%).

## Alopecia

Los pacientes la indentifican como una de las preocupaciones más importantes entre los efectos secundarios de la QT. La gravedad psicológica que entraña ha hecho que se ideen técnicas para retrasarla, paliarla o evitarla.

En condiciones normales, el 85-90% de los pelos están en fase de crecimiento activo (anagén), mientras que sólo un 10-15% están en fase de reposo (telogén).

La alopecia inducida por QT se debe sobre todo a la inhibición de la multiplicación en anagén, ya que al estar en división son las más sensibles. Pueden producir un pelo más débil que se rompa con el más mínimo traumatismo (peinado o roce con la almohada) o un fallo completo en la formación. Afecta sólo al 85-90% de los pelos, siendo por tanto difusa e incompleta ya que el 10-15% no se afectan porque están en telogén. Sin embargo, en estos pacientes hay circunstancias añadidas como el estrés, procesos febriles, otras enfermedades sistémicas, o situaciones hormonales que hacen perder

el pelo maduro que está en telogén y por tanto aumentan la alopecia incompleta de la QT llegando a producir alopecia total. Además, las sucesivas exposiciones a QT también acaban de producir una alopecia completa.

El resto de zonas corporales (cejas, pestañas, barba, pelo púbico o axilar) se afectan con diferente intensidad dependiendo de la tasa mitótica de éstos y el porcentaje de pelos en anagén. Dado que el porcentaje de pelo en anagén en estas zonas es menor, la alopecia no suele ser completa.

La alopecia se inicia entre la 1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup> semana del inicio de la QT haciéndose más evidente el 1<sup>o</sup> y 2<sup>o</sup> mes. Es dosis-dependiente influyendo la vida media del fármaco, los tiempos de infusión prolongados y la poliquimioterapia. Es reversible al finalizar la QT (el pelo vuelve a crecer hacia los dos meses tras el tratamiento), aunque el pelo suele ser diferente tanto en textura como en el tono. Ocasionalmente se ha descrito alopecia definitiva con Bulsulfán y Ciclofosfamida.

Cualquier QT la puede producir, pero la pérdida de pelo más importante se produce con Doxorubicina, Epirubicina, Nitrosoureas, Ifosfamida y la Ciclofosfamida. Otros fármacos frecuentemente asociados son: Bleomicina, Etopósido, Dactinomicina, Daunorubicina, 5-Fluoruracilo y Fluoropirimidinas orales, Metotrexate, Mitomicina, Vinblastina, Vindesina, Vinorelbina, Vincristina, Paclitaxel y el Docetaxel. En menor medida también se produce por Irinotecan (aunque suele iniciarse alrededor de la 9<sup>a</sup>-10<sup>a</sup> semana).

A veces, puede producirse una repoblación del pelo mientras se está administrando la QT cuando se están dando esquemas prolongados. No obstante, el pelo es más fino y menos abundante<sup>(16)</sup>.

## Trastornos de Pigmentación

Es una manifestación de la estimulación o toxicidad sobre los melanocitos. Se asocia fundamentalmente con los agentes alquilantes y los antibióticos. Puede ser de diferentes tipos:

- Generalizada (similar al Addison), como en el caso del Busulfán.
- Veteada (líneas veteadas en el tronco que simulan flagelación): Bleomicina.
- En lugares de traumatismos previos: Hidroxiurea.
- En el territorio venoso de administración del fármaco: 5-Fluoruracilo, Fluoropirimidinas orales y Antraciclina.
- Reacciones de fotosensibilidad: Ciclofosfamida, Metotrexate.
- Hiperpigmentación difusa que se refuerza en los campos de irradiación previa (efecto recall): Actinomicina-D<sup>(17)</sup>.

## Otras Lesiones en Piel y Anejos

### 1. Alteraciones ungueales

Son de diverso tipo: bandas horizontales o verticales, onicolisis, hipertrofia o reblandecimiento ungueal e incluso detención del crecimiento. Son características las bandas de hipo-hiperpigmentación del Docetaxel. El Cetuximab produce toxicidad ungueal llegando a ocasionar paroniquia dolorosa y ocasionalmente granuloma piogénico y sobreinfección por síndrome aureus.

### 2. Síndrome de mano-pie o dermatitis palmo-plantar

Consiste en un eritema palmoplantar con sequedad mucocutánea, edema y aparición de úlceras lineales. Es sobre todo producido por el Xeloda siendo su TLD, aunque también lo producen el resto de Fluoropirimidinas orales y el 5-Fluoruracilo en infusión continua.

### 3. Fotosensibilización

La aparición de fenómenos de fotosensibilidad y fotoalergia ha sido observada fundamentalmente con el 5-Fluoruracilo y Fluoropirimidinas orales, Dacarbazina, Metotrexate, Vinblastina, Mercaptopurina, Flutamida y Suramina.

#### 4. Exantema y Reacciones acneiformes

El Cetuximab puede originar exantema (73.4%) y erupción Acneiforme (68%). Su toxicidad más característica es una erupción cutánea acneiforme de predominio facial y hemicuerpo superior con múltiples lesiones centradas en folículos y ocasionalmente pustulosas. La erupción es dosis-dependiente y se inicia en las 3 primeras semanas de tratamiento. Su curso es oscilante y regresa al interrumpir el tratamiento. Se ha establecido una correlación significativa entre su aparición e intensidad con la eficacia del tratamiento tanto en respuestas como en supervivencia.

También puede producirlo el Iressa y el Erlotinib siendo su TLD. Es dosis-dependiente y es más frecuente con el Erlotinib, pero no se ha relacionado con la eficacia del tratamiento<sup>(18)</sup>.

#### 5. Hidradenitis Neutrófila

Se manifiesta como múltiples placas o pápulas induradas, rojas y ocasionalmente de aspecto purpúrico pudiendo acompañarse de fiebre. Puede estar ocasionada por Ara-C, Bleomicina, Adriamicina, Mitoxantrone y Vincristina.

#### 6. Reacción Esclerodérmica

Está causada por la Bleomicina y es más frecuente en mujeres y alcohólicos.

#### 7. Foliculitis Eritematosa

Aparece en la cara y el tronco y está causada por la Actinomicina.

#### 8. Eritema Facial y tumefacción

Está causado por la Mitramicina y, a diferencia de los anteriores, se asocia a toxicidad sistémica grave y obliga a la suspensión de la QT.

### Toxicidad Ocular

Lo más frecuente es la epífora, irritación ocular, fotofobia, visión borrosa, blefaritis, conjuntivitis aguda o crónica, blefaroconjuntivitis, queratitis y ectropión cicatricial.

Raramente se produce estenosis del conducto lacrimal, cataratas, ptosis palpebral bilateral, diplopia, glaucoma, neuroretinitis, edema corneal, síndrome del ojo seco con queratoconjuntivitis neuritis retrobulbar con inflamación del nervio óptico y visión borrosa, papiledema sin hipertensión intracraneal, ceguera cortical transitoria, ceguera nocturna y hemianopsia homónima izquierda.

Los fármacos más implicados son Cisplatino, 5-Fluoruracilo y Fluoropirimidinas orales, Ciclofosfamida, Ifosfamida, Metotrexate, Vincristina, Vinblastina, Nitrosoureas, Busulfán y Ara-C.

### Toxicidad Gustatoria y Olfativa

Los trastornos del olfato y de la percepción de sabores se observan frecuentemente. No obstante, su incidencia real e intensidad no son bien conocidas.

La toxicidad gustativa puede menoscabar mucho la calidad de vida del paciente al alterar el sabor de las comidas (no se aprecia diferencia de sabores) e incluso proporcionar un sabor metálico a todos los alimentos. Los fármacos más relacionados con alteraciones gustativas son el 5-Fluoruracilo en infusión continua y las fluoropirimidinas orales.

### Toxicidad Gonadal y Teratogénesis

Ocurre al afectar a tejidos con alto índice de renovación celular. La mayoría de los agentes QT tienen efectos secundarios sobre el epitelio germinal. Tradicionalmente se ha prestado poca atención a la toxicidad gonadal tanto por la ausencia de síntomas agudos o graves como por la falta de larga supervivencia. Dado que actualmente se ha incrementado la supervivencia, para los pacientes jóvenes es una toxicidad muy relevante. Todos los pacientes que estén en edad fértil deben ser advertidos del riesgo del tratamiento y aconsejados para conservar la capacidad fértil.

Los factores que influyen en ella son: el tipo de QT empleada (cada fármaco tiene

un potencial lesivo), la dosis acumulada y la edad del paciente (a mayor edad mayor sensibilidad por estar las gónadas con mayor actividad).

La probabilidad de esterilidad debe ser calculada en función de los factores de riesgo mencionados y las combinaciones utilizadas.

En el varón disminuye el tamaño de los testículos, la libido y la eyaculación. Se conoce poco sobre la reversibilidad aunque parece estar directamente relacionada con la duración del tratamiento e inversamente relacionada con la dosis total recibida.

En la mujer aparece amenorrea y los síntomas propios de la menopausia. La reversibilidad está relacionada con la dosis total recibida y la edad de la paciente, de forma que en las mujeres de más edad podría adelantar la menopausia<sup>(19)</sup>.

En los niños en la etapa prepúber el testículo es bastante resistente (por estar quiescente), por el contrario el púber es particularmente sensible afectando las células de Leydig y apareciendo ginecomastia. En las niñas no suele haber retrasos en la menarquia ni interrupción de los ciclos menstruales.

Los agentes alquilantes, y más concretamente el clorambucilo y la ciclofosfamida, son los que tradicionalmente se han asociado con infertilidad. Otros capaces de producirla son: Busulfán, Melfalán, Procarbazona, Cisplatino, Hidroxiurea, Tiotepa y CCNU.

Debido a la teratogénesis, es obligatorio emplear un método anticonceptivo eficaz durante todo el tratamiento de QT y hasta 6 meses después en el varón y 3 meses después en la mujer.

## Disfuncion Sexual

Está infravalorado ya que ante una enfermedad como el cáncer los esfuerzos terapéuticos y de información están centrados en aumentar la calidad de vida y la supervivencia. Los médicos rara vez aportan este tipo de información y los pacientes muy ocasionalmente lo solicitan. No obstante, dada la trascendencia que tiene para el paciente, éste debe ser informado de los

efectos físicos y psicológicos sobre el deseo sexual, la función eréctil y la capacidad para conseguir el orgasmo. Además, dada la transmisión de los fármacos citotóxicos por el semen, se debe utilizar un preservativo las 24 horas siguientes a la administración de QT.

Entre los factores que lo condicionan están las alteraciones hormonales inducidas por la QT, la RT, la hormonoterapia, el deterioro del estado físico, la depresión y ansiedad reactivas a la enfermedad y tratamiento y la pérdida de autoestima.

Los estudios acerca de la función sexual informan de alteraciones en órganos pélvicos (vagina, cérvix, útero, recto, vejiga urinaria, próstata y testículo) debido tanto al cáncer como a la QT. En los hombres uno de los problemas más importantes que deterioran su calidad de vida sexual es la disfunción eréctil<sup>(20)</sup>. Los factores que influyen en la recuperación de la capacidad eréctil son la edad, la preservación de paquetes neurovasculares y la técnica quirúrgica. El tratamiento médico puede mejorarla, aunque su eficacia es limitada.

Lo más frecuente es la reducción de la libido y de la capacidad para alcanzar el orgasmo, la disfunción eréctil, la alteración de la eyaculación, la disminución de la actividad sexual, la sequedad vaginal con dispareunia secundaria e insatisfacción.

Estas alteraciones no comprometen la vida sexual completamente, dado que muchas personas se mantienen sexualmente activas, con buenas relaciones personales y parejas comprensivas que las ayudan a superar las dificultades (mientras que los médicos juegan un papel poco relevante).

## Segundas neoplasias

Dado que el tratamiento del cáncer ha mejorado la supervivencia y aumentado el índice de curación en las últimas décadas, un problema hace 3 ó 4 décadas inexistente ha comenzado a ser relevante. Se trata de la aparición de segundas neoplasias derivadas de la utilización de tratamientos de quimioterapia para tratar un primer tumor. Es

un nuevo problema del que falta por elucidar casi todo y que actualmente no es una prioridad para los médicos. Es el efecto secundario del que los pacientes son menos conscientes aún tras ser informados. No obstante, no es un problema importante en relación con los pacientes curados<sup>(21)</sup>.

Para que se produzcan, además de la QT o RT, como factores predisponentes hace falta la existencia de varios factores de riesgo como los ambientales (tabaco, alcohol, nitratos) y los individuales (déficits genéticos y/o inmunológicos).

La neoplasia más relacionada con la QT es la Leucemia Aguda no Linfocítica (LANL) que puede estar producida por los agentes alquilantes y los inhibidores de topoisomerasa II.

El único tumor sólido inducido por QT es el Cáncer de Vejiga secundario a la administración de Ciclofosfamida. No se conoce si la suma de los efectos de la QT y la RT es sinérgica.

## CONCLUSIÓN

Es necesario abordar los efectos secundarios de la QT desde un punto de vista multidisciplinar, teniendo en cuenta en profundidad no sólo los aspectos médicos sino también el lado psicológico de los pacientes para poder ayudarlos de una manera integral a sobrellevar el tratamiento y aumentar la calidad de vida.

Para ayudarlos es importante conocer la diferente apreciación de importancia de las toxicidades que hacen los pacientes y el médico. Para el paciente las más importantes son la mielodepresión, la alopecia, la astenia, la toxicidad digestiva y la HPS, mientras que para el médico lo son la mielodepresión, la cardiovascular, la renal y la neurotoxicidad. Debido al aumento con los últimos años de la supervivencia global, la importancia de estos efectos secundarios va cambiando e incluso apareciendo nuevos efectos que antes no se tenían en consideración, como la toxicidad gonadal o la carcinogénesis, y son de extrema importancia para los pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kimmick GC, Fleming R, Muss HB, Balducci L. Cancer chemotherapy in older adults. A tolerability perspective. *Drugs Aging* 1997; 10: 34-49.
2. Saarto T, Blomqvist C, Rissanen P, Auvinen A, Elomaa I. Haematological toxicity: a marker of adjuvant chemotherapy efficacy in stage II and III breast cancer. *Br J Cancer* 1997; 75: 301-5.
3. Carelle N, Piotto E, Bellanger A. Changing patients perceptions of the side effects of chemotherapy. *Cancer* 2002; 95: 155-63.
4. Berger AM, Kilroy TJ. Oral complications of cancer therapy. En: Berger AM, editor. *Principles and practice of supportive Oncology*. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1998; p. 223-6.
5. Vega ME, Rivera F, García A. Tratamiento de soporte. En: Valentín M, Alonso C, Murillo MT, Pérez P, Vilches Y, editores. *Oncología en Atención Primaria*. Madrid: Nova Sidonia. 2003; 195-207.
6. Petit RG, Rothenberg ML, Mitchell EP, Compton LD, Miller LL. Cholinergic symptoms following CPT-11 infusion in a phase II multicenter trial of 250 mg/m<sup>2</sup> irinotecan (CRT-11) given every two weeks (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16:268a
7. Montalbán C, Patier JL, Calleja JL, Perales J, Serrano M, Bellas C. Enterocolitis Neutropénica en el tratamiento de neoplasias linfoproliferativas. *Med Clin* 1989; 93: 649-52.
8. Fisman MC, Thilwell MP, Daly S. Mallory-Weiss Tear. A complication of Cancer therapy. *Cancer* 1983, 52: 2031-2.
9. Wooley PV. Hepatic and pancreatic damage produced by cytotoxic drugs. *Cancer Treat Rev* 1987, 10:117-37.
10. Sznol M, Ohnuma T, Zimmerman HJ. Hepatotoxic effects of cancer. En: Holland JF, Bast RD, Morton DL, Frei E I, Kufe DW et al., editores. *Cancer medicine*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997: p. 3225-42.
11. Steinherz LJ, Yahalom J. Cardiac Toxicity. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editores. *Cancer; Principles and Practice of Oncology* (6<sup>th</sup> edition). Philadelphia. Lippincott-Raven 2001; p. 2904-12.

12. Stover DE, Kaner RJ. Pulmonary Toxicity. En: De Vita VT, Hellman S., Rosenberg SA, editores. *Cancer: Principles and Practice of Oncology* (6<sup>th</sup> edition). Philadelphia: Lippincott-Raven 2001; p. 2897-04.
13. Weiss RB. Miscellaneous Toxicities. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editores. *Cancer: Principles and Practice of Oncology* (6<sup>th</sup> edition). Philadelphia: Lippincott-Raven 2001; p. 2964-8.
14. Weiss RB. Miscellaneous Toxicities. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editores. *Cancer: Principles and Practice of Oncology* (6<sup>th</sup> edition). Philadelphia: Lippincott-Raven 2001; p. 2968-70.
15. García-Puche JL, Talavera M, Del Barco S. Miscelánea. En: Cortés-Funes H, Díaz-Rubio E, García-Conde J, editores. *Oncología Médica*. Madrid: Nova Sidonia 1999; 1607-9.
16. Seipp CA. Hair Loss. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editores. *Cancer: Principles and Practice of Oncology* (6<sup>th</sup> edition). Philadelphia: Lippincott-Raven 2001; p. 2968-70.
17. Garrido P, García-López JL, González-Martín A. Toxicidad de la Quimioterapia. En: González-Barón M, Ordóñez A, Feliu J, editores. *Oncología Clínica*. Madrid: Mc Graw Hill interamericana 1998; p. 475.
18. Massuti B, Yuste AL, Adrover E. Toxicidad Cutánea: alopecia y órganos de los sentidos. En: Camps C, Carrulla J, Casas AM, editores. *Manual SEOM de Cuidados continuos*. Madrid: SEOM 2004; p. 285-95.
19. López-Brea M, García-Castaño A, Vega Villegas ME. Tratamiento específico de la enfermedad y sus efectos secundarios. Toxicidad de la Quimioterapia. En: Valentín M, Alonso C, Murillo MT, Pérez P, Vilches Y, editores. *Oncología en Atención Primaria*. Madrid: Nova Sidonia. 2003; p. 117-8.
20. Mirone V, Imbimbo C, Palmieri A, Longo N, Fusco F. Erectile dysfunction after surgical treatment. *Int J Androl* 2003, 26: 137-40.
21. Villar Grimalt A. Segundas neoplasias secundarias tratamiento quimioterápico. En: Díaz-Rubio E, editor. *Efectos secundarios de la Quimioterapia antineoplásica*. Barcelona. Doyma 1988; p. 100-5.