



ORIGINALES

Principales complicaciones asociadas a la administración de quimioterapia intraperitoneal y endovenosa en pacientes con cáncer de ovario

Main complications associated with the administration of intraperitoneal and intravenous chemotherapy in ovarian cancer patients

Mercedes Palmés-Ferrera¹
Cassandra Ixena Andersson-Vila²
Maria del Carmen Barrera-Reyes¹
Maria del Carmen García-Gigán¹
María Alba Graells-Piqué¹
Esther Gómez-Rodríguez¹

¹Diplomada en Enfermería. Institut Clínic de Malalties Hemato-Oncològiques (ICMHO), Hospital Clínic de Barcelona. España.

²Graduada en Enfermería. Institut Clínic de Malalties Hemato-Oncològiques (ICMHO), Hospital Clínic de Barcelona. España.

E-mail: mpalmes@clinic.ub.es

<http://dx.doi.org/10.6018/eglobal.16.3.260351>

Recibido: 04/06/2016

Aceptado: 30/08/2016

RESUMEN

Antecedentes: El cáncer de ovario causa más muertes que cualquier otro tipo de cáncer ginecológico. La mayoría de casos se diagnostican en una etapa avanzada de la enfermedad y el tratamiento de elección es generalmente la terapia combinada de quimioterapia intraperitoneal (IP) y endovenosa (EV). A pesar de que esta opción farmacológica ha demostrado alargar la supervivencia, se han reportado múltiples efectos adversos asociados a dicho tratamiento.

Objetivo: Identificar los efectos adversos y las complicaciones derivadas del tratamiento con quimioterapia IP+EV en pacientes con carcinoma de ovario avanzado a partir de estadio IIIC, durante el periodo 2007-2015.

Metodología: Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo. Un grupo de 17 mujeres diagnosticadas con cáncer de ovario a partir de estadio III fueron tratadas con quimioterapia IP+EV en el Hospital Clínic de Barcelona durante el periodo 2007-2015.

Resultados: De las 17 pacientes que recibieron tratamiento con quimioterapia IP+EV, sólo 5 (29,41%) finalizaron los 6 ciclos de tratamiento. De forma notable, 12 (70,58%) pacientes no completaron el tratamiento debido a una serie de complicaciones, que fueron frecuentemente asociadas al reservorio IP y a trastornos psicológicos. Los principales efectos adversos reportados fueron astenia, neurotoxicidad y dolor abdominal.

Conclusiones: La mayoría de pacientes interrumpieron la terapia debido a complicaciones relacionadas con el reservorio IP y trastornos psicológicos. Creemos que la enfermera juega un papel importante, no sólo en el manejo de los aspectos técnicos de la terapia, sino también en el soporte emocional a dichas pacientes durante esta etapa.

Palabras clave: Quimioterapia intraperitoneal; cuidados de enfermería; cáncer de ovario; efectos adversos; complicaciones; toxicidad.

ABSTRACT

Background: Ovarian cancer displays the highest death rates amongst all gynaecologic cancers. Most cases are diagnosed at an advanced stage of the disease and the treatment of choice is generally the combination therapy of intraperitoneal (IP) and intravenous (IV) chemotherapy. While this approach has been shown to prolong survival, multiple associated toxicities have been reported.

Objective: To identify the side effects and complications resulting from IP+IV chemotherapy treatment in stage III and stage IV ovarian cancer patients during the 2007-2015 period.

Methods: A descriptive, longitudinal and retrospective study was performed. A group of 17 women diagnosed with stage III and stage IV ovarian cancer were treated with IP+IV chemotherapy in Hospital Clínic de Barcelona during the period 2007-2015.

Results: Of the 17 patients who were treated with IP+IV chemotherapy, only 5 (29,41%) completed the 6 cycles of treatment. Notably, 12 (70,58%) patients discontinued the treatment due to a series of complications, which were frequently associated with IP reservoir and psychological disorders. The most commonly reported side effects were asthenia, neurotoxicity and abdominal pain.

Conclusions: The majority of patients discontinued their prescribed therapy due to complications associated with IP reservoir and psychological disorders. We believe that the nurse plays a key role, not only in managing the technical aspects of the therapy but also in providing patients with emotional support throughout their journey.

Keywords: Intraperitoneal chemotherapy; nursing care; ovarian cancer; adverse effects; complications; toxicity.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario es la causa más común de muerte entre las mujeres que desarrollan tumores malignos ginecológicos¹. En España es la quinta neoplasia más frecuente en la población femenina, con una incidencia del 3.7%, y una mortalidad del 4.8% según los datos epidemiológicos de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) en 2012².

El 5-10% de los cánceres de ovario son hereditarios debido a mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2. Al igual que otros tumores malignos, esta acumulación de alteraciones genéticas causa un crecimiento y proliferación incontrolada de las células epiteliales, desconociéndose el mecanismo o mecanismos que inducen dichas alteraciones³.

Esta neoplasia es más frecuente en mujeres postmenopáusicas, con la máxima incidencia entre los 50 y 75 años. A nivel mundial, más del 75% de los casos son diagnosticados en una etapa avanzada de la enfermedad (estadio III-IV)^{1,4}, hecho que repercute en una mayor afectación peritoneal y una elevada mortalidad de las pacientes. Este incremento de mortalidad se explica por dos razones:

- La ausencia de síntomas específicos al inicio, lo que motiva que la mayoría de pacientes se presenten con enfermedad diseminada al diagnóstico (que es más difícil de curar), y
- La ausencia de métodos de detección precoz, como el screening, que sean eficaces y estén validados

En estos casos, está indicada la quimioterapia intraperitoneal (IP) puesto que permite administrar una mayor concentración de fármaco citotóxico en la masa tumoral, con una vida media del fármaco mayor en comparación con la administración endovenosa (EV), reduciendo consecuentemente la toxicidad a nivel sistémico^{4,5,6,7,8}.

La citorreducción óptima del tumor (inferior a 1cm) constituye la primera línea de tratamiento terapéutico. Durante este procedimiento, se inserta un catéter intraperitoneal unilumen a las pacientes, implantado en el cuadrante izquierdo o derecho del abdomen, y tunelizado hasta la cavidad peritoneal⁷. Posteriormente, éste es utilizado para la administración de quimioterapia IP con Cisplatino y Paclitaxel¹.

Diversos estudios demuestran que el uso de quimioterapia IP aumenta hasta 12 meses la supervivencia en pacientes con cáncer de ovario epitelial, óptimamente resecado, respecto al tratamiento exclusivo con quimioterapia EV^{4,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15}. Pese a ello, la quimioterapia IP provoca un mayor número de toxicidades de grado 3 y 4 a todos los niveles, y una peor tolerancia que conduce, en un número considerable de casos, a la interrupción del tratamiento IP⁷.

La primera referencia sobre la quimioterapia IP aparece en los años 50 como tratamiento de la ascitis maligna¹⁶. Recientemente se han realizado diversos ensayos clínicos que dan soporte al uso de este tratamiento^{13,17,18}.

El esquema de tratamiento de quimioterapia IP que se lleva a cabo en el Hospital Clínic de Barcelona se divide en 6 ciclos. Cada ciclo consiste en la administración de Paclitaxel EV el día 1 (135mg/m² durante 3h), Cisplatino IP el día 2 (100mg/m²), y Paclitaxel IP el día 8 (60mg/m²), cada 21 días.

La administración de quimioterapia IP se realiza a través de un reservorio subcutáneo, previamente descrito⁵. Es aconsejable que la manipulación del reservorio, así como la técnica de administración de fluidos por el mismo, sea realizada por una enfermera especializada en este campo. Durante la administración de la quimioterapia y de la sueroterapia IP, que deberán administrarse a una temperatura similar a la corporal¹⁷, la paciente permanecerá en reposo absoluto, en posición supina y *semi-fowler*^{5,17,19}. La infusión de las mismas siempre será por gravedad¹⁹, independientemente del calibre de la aguja con la que se ha pinchado el reservorio subcutáneo. Una vez finalizado el tratamiento IP, será necesario que la paciente realice cambios posturales, decúbito lateral izquierdo y derecho, y cada quince minutos durante una hora, de esta manera se favorece una distribución equitativa del fármaco por toda la cavidad peritoneal^{5,19}.

OBJETIVOS

Nuestros objetivos a la hora de llevar a cabo este estudio son:

General:

Identificar los efectos adversos y las complicaciones derivadas del tratamiento con quimioterapia IP en las pacientes diagnosticadas de carcinoma de ovario avanzado a partir de estadio IIIC, tratadas en el Hospital Clínic de Barcelona durante el periodo 2007-2015.

Específicos:

- Identificar los motivos de interrupción y/o abandono del tratamiento con quimioterapia IP.
- Conocer el número de pacientes que han finalizado todos los ciclos de tratamiento.
- Determinar los cuidados de los enfermeros dirigidos a disminuir los efectos secundarios y las complicaciones derivadas del tratamiento.

METODOLOGÍA

Se trata de un estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo. Se ha estudiado un grupo de 17 mujeres diagnosticadas de carcinoma de ovario en estadio avanzado (III-IV), tratadas con quimioterapia IP en el Hospital Clínic de Barcelona, entre 2007 y 2015.

El proyecto de investigación se presentó al Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital, aprobándose en Febrero del 2016. Este proyecto no plantea conflictos éticos ya que no se ha realizado ninguna intervención directa. Toda la información necesaria se ha recopilado de una base de datos (SAP) mediante los cursos clínicos escritos hasta la fecha. Por esta razón, no ha sido necesaria la elaboración de ningún consentimiento informado.

Referente a la información médica obtenida y los datos de las pacientes, se han utilizado exclusivamente con objeto de estudio, preservando la confidencialidad de los datos establecida por la ley orgánica 15/1999 de Protección de datos de carácter personal.

Los siguientes datos han sido recogidos del historial clínico de las pacientes: edad del diagnóstico, estadio de la enfermedad, dosis de quimioterapia IP administrada, motivo de suspensión del tratamiento, efectos adversos durante y posteriores a la administración de los fármacos y si se ha realizado una reducción en la dosis de quimioterapia.

En cuanto a limitaciones del estudio, debido al registro incompleto del historial clínico, se han detectado dificultades en la recolección de datos clave como son los efectos adversos manifestados o la tolerancia del fármaco durante la infusión de quimioterapia IP.

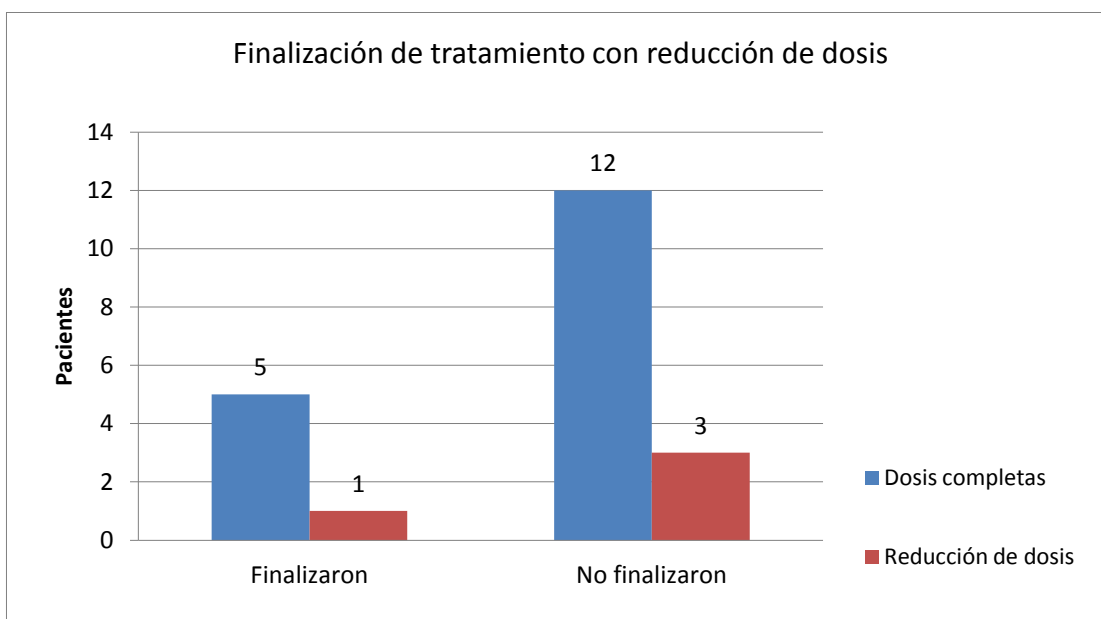
RESULTADOS

Un total de 17 pacientes, con edades comprendidas entre los 29 y los 66 años (siendo la media de 50 años), recibieron tratamiento con quimioterapia IP.

5 pacientes (29,41%) finalizaron los 6 ciclos de tratamiento combinado de quimioterapia IP+EV, y 12 pacientes (70,58%) no llegaron a completarlo.

De todas las pacientes incluidas en el estudio, 4 pacientes (23,52%) precisaron reducción de dosis de Cisplatino IP. Dentro de este grupo, 1 paciente (25%) completó todos los ciclos y el resto (75%) abandonó el tratamiento, en 2 de los casos por la presencia de un trastorno psicológico y en otro caso por presentar hipomagnesemia [Figura 1]. Los motivos que obligaron a reducir dosis en estas 4 pacientes fueron toxicidad hematológica en un caso y toxicidad intestinal en los restantes.

[Figura 1]



En azul, número de pacientes que reciben Cisplatino IP sin alterar la dosis de fármaco quimioterápico. En rojo, número de pacientes que se les modifica la dosis de Cisplatino IP durante el tratamiento.

Durante la infusión del fármaco IP, 8 pacientes (47%) refirieron molestias y/o dolor abdominal, efectos que se contrarrestaron disminuyendo la velocidad de infusión del fármaco o mediante la administración de analgesia EV.a

Por otro lado, los efectos adversos más frecuentes posteriores a la administración de quimioterapia combinada IP+EV que presentaron las pacientes incluidas en el estudio fueron astenia, neurotoxicidad, dolor abdominal y diarrea [Tabla I].

[Tabla I] EFECTOS ADVERSOS

Efectos adversos	N	%
Astenia	13	76,47
Neurotoxicidad	7	41,17
Dolor abdominal	7	41,17
Diarrea	6	35,29
Náuseas	5	29,41
Estreñimiento	4	23,52
Ansiedad	4	23,52
Toxicidad hematológica	4	23,52

Las complicaciones que obligaron a suspender el tratamiento IP estuvieron en su mayoría relacionadas con el reservorio IP y la presencia de trastornos psicológicos [Tabla II].

[Tabla II] MOTIVOS DE SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO

Motivo de suspensión	N	%
Complicaciones con el reservorio IP	4	33,33%
Trastornos psicológicos	3	25%
Clínica abdominal	2	16,66%
Trastornos electrolíticos	2	16,66%
Refractariedad al cisplatino	1	8,3%

El principal motivo de suspensión viene derivado por complicaciones con el reservorio IP subcutáneo frente al menos incidente que es la refractariedad al fármaco citotóxico Cisplatino.

De todas las dosis de quimioterapia IP planificadas (N=204; 12 dosis para cada paciente), se administraron un total de 126, que supone el 61,76% del total.

DISCUSIÓN

La combinación de quimioterapia IP conjuntamente con EV aumenta la supervivencia ante el diagnóstico de neoplasia avanzada de ovario en comparación con la administración exclusiva del tratamiento EV¹³.

A pesar de esta ventaja clínica, el estudio realizado pone de manifiesto la presencia de complicaciones y efectos adversos relacionados con el tratamiento combinado de quimioterapia IP+EV que obligan a suspenderlo antes de finalizar el número total de ciclos previstos.

Comparando este estudio con el ensayo GOG-172 modificado, el cual utiliza el mismo esquema de tratamiento, observamos que el porcentaje de pacientes que han finalizado el tratamiento es del 29% en comparación con el 42% del ensayo GOG 172^{8,15,19,20} y el 58% del ensayo SWOG 8501⁸, teniendo en cuenta la diferencia de la muestra, 17 pacientes vs 415.

Una limitación importante de este estudio es la escasa muestra de pacientes tratadas en un único centro, por lo que estudios multicéntricos nos aportarían resultados estadísticamente significativos.

Así mismo, se ha podido observar un incremento en el número de pacientes por año que reciben este tratamiento en el Hospital Clínic de Barcelona, lo que implica la posibilidad de incluir un mayor número de pacientes en posteriores estudios y consecuentemente una nueva valoración de las complicaciones asociadas.

Una de las medidas llevadas a cabo para disminuir significativamente la toxicidad hematológica e intestinal ha sido el cambio en la dosificación, especialmente en cuanto a la reducción de dosis de Cisplatino IP, puesto que tiene una considerable toxicidad sistémica¹. Esto implica un incremento en el número de pacientes que logra finalizar el tratamiento, aunque se debe considerar que la tasa de supervivencia puede no ser tan exitosa.

El efecto adverso más habitual observado en este estudio es la astenia, a la que contribuyen otros factores como la cirugía, el dolor, la alteración del sueño, la anemia, los trastornos gastrointestinales y el estrés emocional. Dichos resultados coinciden con los documentados en otros estudios (Herben et al., 1999; Holzner et al., 2002; Holzner et al., 2003; Payne, 2002; Terauchi et al., 2003²¹).

Otros efectos secundarios detectados fueron la neurotoxicidad y el dolor abdominal, también descritos en el estudio GOG 172⁸.

El principal motivo que llevó a interrumpir el tratamiento está relacionado con el reservorio IP, lo que concuerda con los resultados obtenidos en el estudio de Walker et al., 2006 en cuanto a problemas de tabicación, infección, extravasación, y rotación^{1,13,22}. No menos despreciable y a tener en cuenta fueron los trastornos psicológicos que presentaron 3 pacientes, que derivaron en la interrupción del tratamiento. Este último hecho denota una necesidad de mejora en los aspectos técnicos y en el soporte emocional vinculado a la práctica asistencial.

Los datos anteriores concluyen que es importante contar con un equipo de enfermeras formadas en oncología y con experiencia en la administración de quimioterapia IP. Aspectos como la colocación de la aguja en el reservorio IP aplicando previamente anestésico tópico local, o la colocación de las pacientes en posición *semi-fowler* en cama⁵ para favorecer la respiración durante el tratamiento, son imprescindibles para favorecer una calidad asistencial.

La instauración de una consulta de enfermería sería esencial para dar soporte tanto a las demandas físicas y emocionales de las pacientes como a las de sus familiares. Estas visitas deben tratar aspectos clave como: información sobre la enfermedad, reservorio IP, agente de quimioterapia a administrar y sus posibles toxicidades. De esta forma, el seguimiento por parte de un profesional de referencia disminuiría el impacto emocional y la ansiedad.

CONCLUSIONES

No todas las pacientes afectadas de carcinoma de ovario, que reciben el tratamiento combinado de quimioterapia IP+EV logran completar todos los ciclos debido, principalmente, a complicaciones relacionadas con el reservorio intraperitoneal y a trastornos psicológicos. Se requiere un equipo de enfermería especializado en el manejo de aspectos técnicos y capaz de educar e informar a las pacientes y familiares para aliviar su ansiedad, proporcionando una atención integral.

Considerando los motivos descritos, las enfermeras oncológicas deben plantearse sus intervenciones en este tipo de tratamientos para conseguir una disminución en el número de pacientes que no finalizan los ciclos de quimioterapia IP.

EXPECTATIVAS DE FUTURO

Estos resultados pueden ayudar en el desarrollo de futuros procedimientos normalizados de trabajo, pues proporcionarían a los profesionales más conocimientos sobre esta terapia y mejorarían el cuidado a las pacientes.

REFERENCIAS

1. Lesnock J, Richard S, Zorn K, Krivak T, Beriwal S, Sukumvanich P et al. Completion of intraperitoneal chemotherapy in advanced ovarian cancer and catheter-related complications. *Gynecologic Oncology*. 2010;116(3):345-350.
- 2: Sociedad Española de oncología médica. Las cifras del cáncer 2014 [Internet]. 2014 [cited 25 January 2016]. Available from: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_2014.pdf
- 3: Sociedad española de oncología médica. Cáncer de ovario [Internet]. 2015 [cited 25 January 2016]. Available from: <http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/ginecologico/ovario?showall=1>
4. Cristea M, Han E, Salmon L, Morgan R. Review: Practical considerations in ovarian cancer chemotherapy. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2010;2(3):175-187.
5. Drake, B. Intraperitoneal chemotherapy: a reemerging approach in the treatment of ovarian cancer. *Journal of infusion nursing*. 2009 Nov-Dec;32(6):314-22
6. Zeimet AG, Reimer D, Radl AC, Reinthaller A, Schauer C, Petru E et al. Pros and cons of intraperitoneal chemotherapy in the treatment of epithelial ovarian cancer. *Anticancer research*. 2009 Jul;29(7):2803-8.
7. Gray H, Shah C, Swensen R, Tamimi H, Goff B. Alternative intraperitoneal chemotherapy regimens for optimally debulked ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 2010;116(3):340-344.
8. Trimble E, Thompson S, Christian M, Minasian L. Intraperitoneal Chemotherapy for Women with Epithelial Ovarian Cancer. *The Oncologist*. 2008;13(4):403-409.
9. Armstrong DK, Fujiwara K, Jelovac D. Intraperitoneal treatment in ovarian cancer: the gynecologic oncology group perspective in 2012. [Am Soc Clin Oncol Educ Book](#). 2012:345-8.
10. Wenzel L, Huang H, Armstrong D, Walker J, Cella D. Health-Related Quality of Life During and After Intraperitoneal Versus Intravenous Chemotherapy for Optimally Debulked Ovarian Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(4):437-443.
11. Bowles E, Wernli K, Gray H, Bogart A, Delate T, O'Keeffe-Rosetti M et al. Diffusion of Intraperitoneal Chemotherapy in Women with Advanced Ovarian Cancer in Community Settings 2003-2008: The Effect of the NCI Clinical Recommendation. *Front Oncol*. 2014;4.
12. Hess LM, Alberts DS. The role of intraperitoneal therapy in advanced ovarian cancer. [Oncology \(Williston Park\)](#). 2007 Feb;21(2):227-32.
13. Landrum L, Gold M, Moore K, Myers T, McMeekin D, Walker J. Intraperitoneal chemotherapy for patients with advanced epithelial ovarian cancer: A review of complications and completion rates. *Gynecologic Oncology*. 2008;108(2):342-347.
14. Pepa C, Tonini G, Pisano C, Di Napoli M, Cecere S, Tambaro R et al. Ovarian cancer standard of care: are there real alternatives?. *Chin J Cancer*. 2015;34(1):17-27.
15. Blinman P, Gainford C, Donoghoe M, Martyn J, Blomfield P, Grant P et al. Feasibility, acceptability and preferences for intraperitoneal chemotherapy with paclitaxel and cisplatin after optimal debulking surgery for ovarian and related cancers: an ANZGOG study. *Journal of Gynecologic Oncology*. 2013;24(4):359.
16. Elit L, Oliver TK, Covens A, Kwon J, Fung MF, Hirte HW, Oza AM. Intraperitoneal chemotherapy in the first-line treatment of women with stage III epithelial ovarian cancer: a systematic review with metaanalyses. [Cancer](#). 2007 Feb 15;109(4):692-702.
17. Robinson W, Coberly C, Beyer J, Lewis A, Ballard C. Office-Based Intraperitoneal Chemotherapy for Ovarian Cancer. *Journal of Oncology Practice*. 2008;4(5):225-228.

18. Jim H, Barata A, Wenham R, Jacobsen P. Fatigue, Mood, and Sleep, During Intraperitoneal Chemotherapy: A Pilot Case Control Study. [International Journal of Psychological Research](#). 2013; 6(1): 8-14.
19. Jaka R, Somashekhar S, Zaveri S, Ahmed Z, Ashwin K. Intraperitoneal Chemotherapy for Epithelial Ovarian Cancer – Single Center Experience. *Indian J Surg Oncol*. 2012;3(3):262-266.
20. Armstrong DK, Fujiwara K, Jelovac D. Intraperitoneal treatment in ovarian cancer: the gynecologic oncology group perspective in 2012. [Am Soc Clin Oncol Educ Book](#). 2012:345-8.
21. Anderson N, Hacker E. Fatigue in Women Receiving Intraperitoneal Chemotherapy for Ovarian Cancer A Review of Contributing Factors. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 2008;12(3):445-454.
22. Chua T, Chan, Rao, Morris D. Intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: a review of tolerance and efficacy. *Cancer Management and Research*. 2012;:413.

ISSN 1695-6141

© COPYRIGHT Servicio de Publicaciones - Universidad de Murcia