

Tratamiento sistémico del cáncer en el paciente anciano

EMILIO FONSECA SÁNCHEZ, ROSARIO VIDAL TOCINO

Servicio de Oncología Médica. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). Salamanca

RESUMEN

El paciente anciano está pobremente representado en los ensayos clínicos lo que dificulta el conocimiento de eficacia y seguridad de los tratamientos en esta población. La alta variabilidad individual del estado de salud de los ancianos supone un gran reto por el potencial incremento de la toxicidad relacionada con los tratamientos lo que conduce a una mayor frecuencia de hospitalizaciones, dependencia y abandono del tratamiento y, por ende, un menoscabo en la calidad de vida de los pacientes y en su supervivencia. Identificar las vulnerabilidades de los pacientes y adecuar las medidas preventivas en el manejo del tratamiento oncológico es clave para optimizar los resultados.

PALABRAS CLAVE: Anciano. Cáncer. Toxicidad. Quimioterapia.

INTRODUCCIÓN

La edad es el factor de riesgo más importante de cáncer en general, ya que es una enfermedad asociada al envejecimiento. Sin embargo, la evidencia científica en el empleo de terapias sistémicas, bien quimioterapia u otros agentes antineoplásicos, derivada de ensayos clínicos, muestra datos de eficacia y seguridad en población seleccionada que poco tienen que ver con las características habituales de la población geriátrica con cáncer.

El paciente anciano con cáncer se incluye en un grupo muy heterogéneo en relación con el estado general, comorbilidades, situación geriátrica, dependencia o situación fisiológica, y es un reto enfrentarnos a un

ABSTRACT

Elderly patients are poorly represented in clinical trials, which makes it difficult to know the efficacy and safety of treatments in this population. The high variability of individual health status constitutes a major challenge due to the potential increase the risk of developing toxicity induced by chemotherapy treatment, determining a higher frequency of hospitalizations, dependence and lack of therapeutic compliance and, therefore, impairment of quality of life and survival. Identifying the vulnerabilities of elderly patients and adapting preventive measures in the management of cancer treatment is key to optimizing outcomes.

KEYWORDS: *Elderly. Cancer. Toxicity. Chemotherapy.*

adecuado manejo de la enfermedad. Los cambios fisiológicos que acontecen asocian un potencial incremento en la toxicidad de los tratamientos lo que conlleva una mayor frecuencia de hospitalizaciones, dependencia y abandono del tratamiento y, por ende, un menoscabo en la calidad de vida de los pacientes y su supervivencia.

RETOS ESPECÍFICOS DE LA POBLACIÓN ANCIANA

Los pacientes ancianos constituyen un grupo muy heterogéneo en relación con su estado general (*performance status* [PS]), comorbilidades, situación de dependencia o deterioro de funciones fisiológicas.

Las alteraciones en las funciones fisiológicas, principalmente función renal y hepática, suponen una modificación en la farmacocinética y farmacodinamia de los fármacos.

En los ancianos es frecuente la presencia de comorbilidades y polifarmacia que favorecen la posible interacción farmacológica y pueden aumentar la toxicidad del tratamiento.

La población geriátrica está pobremente representada en los ensayos clínicos, lo que dificulta extraer conclusiones de eficacia y seguridad, así como del manejo de los eventos adversos. Incluso cuando los estudios incluyen un número elevado de pacientes ancianos, los resultados no pueden ser extrapolados al conjunto de la población anciana, ya que pacientes con pobre PS o deterioro de funciones orgánicas son excluidos de los ensayos clínicos (1).

FUNCIONES ORGÁNICAS EN EL ANCIANO

El envejecimiento de las personas viene acompañado de un deterioro en la función de órganos vitales como el hígado, el riñón o la médula ósea. Este hecho fisiológico interviene de forma relevante en la metabolización de los fármacos estrechando el margen terapéutico e incrementando la toxicidad. Sin embargo, el deterioro de estas funciones no se correlaciona con la edad cronológica y es variable entre individuos. Por ello, en el tratamiento del cáncer debemos prestar atención al estado funcional y las comorbilidades más que a la edad del paciente. La tabla I recoge los principales cambios producidos por la edad y sus consecuencias en el empleo de quimioterapia (2).

FUNCIÓN HEPÁTICA

El hígado es el órgano principal en la metabolización de los fármacos. Sin embargo, se desconoce si la edad reduce el metabolismo hepático. Es conocido que con el envejecimiento el volumen hepático así como su flujo sanguíneo disminuyen, lo que puede provocar una reducción en el aclaramiento de fármacos que precisen el flujo hepático para su eliminación. De igual manera, en población anciana es frecuente la polifarmacia lo que favorece las interacciones entre sus tratamientos habituales y los agentes antineoplásicos, principalmente aquellos que involucran al citocromo p450 para su degradación (2,3).

FUNCIÓN RENAL

La función renal se deteriora con la edad, disminuyendo el flujo renal y la filtración glomerular (FG). Sin embargo, el valor de creatinina plasmática no refleja los cambios que se producen en el anciano por la pérdida de masa muscular (4). De forma que es necesario realizar cálculos o estimaciones más precisas de la función renal de los pacientes. Distintas herramientas pueden emplearse, como la fórmula de Cockcroft-Gault, sin embargo, también es conocido que pierden precisión en algunas situaciones como la presencia de insuficiencia renal grave, pérdida significativa de masa muscular o en población anciana (5).

Los errores en la estimación de la función renal pueden tener especial relevancia en población anciana que recibe fármacos cuya eliminación es, sobre todo, renal, como pueden ser el cisplatino, carboplatino, capecitabina

TABLA I
CAMBIOS ORGÁNICOS FISIOLÓGICOS DEL ANCIANO Y SUS CONSECUENCIAS EN EL TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA

<i>Órgano/tejido</i>	<i>Cambios fisiológicos anciano</i>	<i>Consecuencias en el tratamiento antineoplásico</i>
Médula ósea	Disminuye reserva hematopoyética	Mayor riesgo de mielosupresión
Mucosas	Descenso de células <i>stem</i> y de proliferación de células criptales intestinales	Mayor riesgo de mucositis y diarrea
Corazón	Descenso de cardiomiocitos	Mayor riesgo de cardiotoxicidad
Pulmón	Menor reserva respiratoria	Mayor riesgo de toxicidad pulmonar
SNC y periférico	Descenso de volumen cerebral y circulación	Mayor riesgo de neurotoxicidad
Riñón	Descenso del FG y función tubular	Menor excreción de fármacos y sus metabolitos
Hígado	Descenso de volumen y flujo hepático. Menor actividad CYP450	Menor eliminación y metabolismo de los fármacos

Adaptada de Feliu J (2).

o pemetrexed. Un estudio pone de manifiesto que por cada descenso de FG de 10 mL/min, el riesgo de toxicidad por quimioterapia se incrementa un 12 %, independientemente del tipo de quimioterapia recibida (6).

MÉDULA ÓSEA

La reserva funcional de la médula ósea va mermando con la edad, de manera que el empleo de agentes mielosupresores incrementa de forma significativa la toxicidad hematológica en los ancianos, principalmente en forma de neutropenia y/o anemia (7).

IMPACTO DEL DETERIORO ORGÁNICO EN LA FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE LA TERAPIA SISTÉMICA DEL CÁNCER

La edad puede alterar de forma significativa la farmacocinética (FC) de los agentes antineoplásicos. Estas diferencias en la FC pueden ser causadas por alteraciones en la absorción, distribución, metabolismo o excreción de los fármacos. Se describen a continuación algunos cambios del anciano que alteran los diferentes procesos involucrados en la FC:

- *Absorción*: intervienen en este proceso la reducción de la secreción enzimática, el descenso del vaciado y de la motilidad gástrica, así como la disminución de la superficie de absorción y de la circulación esplácnica.
- *Distribución*: está afectada por la composición del cuerpo, de forma que el descenso de agua corporal total (10-15 %) y de la albúmina y el incremento de grasa, como principales transportadores de fármacos, producen disminución de distribución para los agentes solubles en agua e incremento para los agentes solubles en lípidos, modificando de esta forma la vida media de los fármacos.
- *Metabolismo*: descenso de función hepática debido a la reducción del volumen y flujo hepático. Descenso de la actividad CYP450.
- *Excreción*: descenso en el FG y la excreción tubular (2,8).

Como consecuencia de todos los cambios en FC y farmacodinamia de los fármacos en la población anciana, junto con la presencia frecuente de la polifarmacia, se estima que el riesgo de presentar reacciones adversas por los fármacos es 3-10 veces superior en ancianos que en jóvenes (9).

EVALUACIÓN DEL RIESGO DE DESARROLLAR TOXICIDAD POR EL TRATAMIENTO

En la población general, conocer el *performance status* (PS) es útil para estimar la tolerancia a la quimioterapia

y el pronóstico, de manera que, a peor PS, menor tolerancia al tratamiento y peor supervivencia (2). Sin embargo, su utilidad para predecir el riesgo de toxicidad en población anciana es discutible (10).

Es crucial disponer de herramientas que nos ayuden a predecir el riesgo de sufrir toxicidad grave durante un tratamiento antineoplásico y así poder emplear medidas preventivas apropiadas e individualizar el tratamiento.

Una de las herramientas con mayor evidencia es la “evaluación geriátrica integral” (CGA, por sus siglas en inglés), que permite reconocer problemas de salud y detectar estados de vulnerabilidad. Además, ayuda a estimar el riesgo de complicaciones, hospitalización o muerte debido al tratamiento (11).

En el caso concreto de la quimioterapia, la CGA permite la identificación de algunos grupos de pacientes (1):

- Pacientes que pueden recibir el mismo tratamiento que aquellos de otros grupos de edad (pacientes *fit*).
- Pacientes frágiles que debido a sus comorbilidades y pobre PS es cuestionable el beneficio del tratamiento de quimioterapia. En estos casos el tratamiento debe orientarse a la paliación.
- Pacientes vulnerables que necesitan de un manejo proactivo y preventivo de las potenciales complicaciones. En estos casos, se debe realizar una intervención geriátrica personalizada. Tras su aplicación, los pacientes deben ser reevaluados y ver si son subsidiarios de tratamiento; podrían valorarse reducciones de dosis o monoterapias.

La evaluación geriátrica integral emplea diferentes herramientas para la evaluación de aspectos como la situación socioeconómica y demográfica, las comorbilidades, estado funcional (actividades básicas e instrumentales de la vida diaria, entre otras), situación cognitiva y psicológica o social, estadio nutricional, la presencia de síndromes geriátricos, así como variables oncológicas (12).

No obstante, a pesar de las ventajas que ofrece el empleo de la CGA, no se ha generalizado su uso debido, principalmente, al tiempo que requiere y la falta de entrenamiento del personal clínico encargado de hacerla (13).

PRINCIPALES COMPLICACIONES Y SU MANEJO

TOXICIDAD HEMATOLÓGICA

La reserva de células *stem* hematopoyéticas desciende con la edad y esto se asocia a mayor riesgo de mielosupresión asociada a la quimioterapia. La toxicidad hematológica es una toxicidad limitante de dosis en muchos agentes citostáticos y es causada en muchos casos por metabolitos más que por los fármacos en sí mismos. De modo que los cambios en el metabolismo asociados al envejecimiento pueden incrementar la toxicidad (1).

NEUTROPENIA

La neutropenia es la principal toxicidad limitante de dosis y la neutropenia febril (NF) una complicación grave del empleo de quimioterapia. Su aparición condiciona retrasos en la administración del tratamiento y reducciones de dosis de los fármacos, lo que puede comprometer la eficacia del tratamiento.

Las guías clínicas recomiendan el uso de factores estimulantes de colonias (G-CSF) en ancianos candidatos a terapia mielosupresora, puesto que han demostrado reducir el grado y duración del nadir de leucocitos. Para su empleo se debe considerar el riesgo de desarrollar NF según el esquema administrado, episodios previos de neutropenia, comorbilidades e intención del tratamiento.

Se recomienda el empleo de G-CSF como profilaxis primaria cuando el esquema de QT empleado conlleva un riesgo del 20 % o superior de NF; sin embargo, en ancianos debe considerarse cuando el riesgo sea del 10-20 %, especialmente en presencia de comorbilidades (14). No obstante, a pesar de las recomendaciones, una proporción importante de pacientes mayores desarrollará NF, de manera que es importante identificar las características que hacen a esta población más vulnerable. En este sentido, algunos trabajos comunican que la profilaxis con G-CSF es menos eficaz en ancianos y la presencia de dos o más comorbilidades constituye un factor de riesgo de desarrollar NF a pesar del tratamiento preventivo con G-CSF (15).

El uso de profilaxis antibiótica también es una estrategia empleada en algunas circunstancias, sin embargo, su eficacia en ancianos no está bien establecida al ser población pobremente representada en los estudios y, por otra parte, estos presentan un riesgo mayor de toxicidad asociada a algunos antibióticos, como las quinolonas (frecuentemente empleadas como tratamiento profiláctico de NF por QT) (16).

ANEMIA

La anemia es un problema frecuente asociado al cáncer, también en ancianos, y puede agravarse como consecuencia de los tratamientos antineoplásicos.

La presencia de anemia condiciona una reducción del volumen de distribución de los fármacos, incrementando su concentración máxima y toxicidad.

Además, la anemia produce astenia y deterioro funcional de los pacientes y, en ocasiones, puede ser un factor de descompensación de algunas comorbilidades como las cardiovasculares o la demencia.

Las medidas utilizadas para su tratamiento dependen del grado y circunstancias clínicas asociadas, la transfusión de hematíes, los suplementos de hierro y la eritropoyetina (EPO) son las más empleadas. La administración

de EPO no se recomienda en pacientes con anemia y cáncer fuera del periodo de tratamiento, ya que se asocia al incremento de riesgo de eventos tromboembólicos, hipertensión arterial y cefalea (17).

NÁUSEAS Y VÓMITOS

Las náuseas y los vómitos inducidos por quimioterapia son uno de los eventos adversos más frecuentes de los tratamientos antineoplásicos que deterioran a la calidad de vida de los pacientes y pueden afectar al cumplimiento terapéutico.

Las guías de práctica clínica recomiendan el empleo de diferentes agentes antieméticos en base al riesgo de náuseas o vómitos que producen los diferentes fármacos o esquemas de tratamiento. Sin embargo, en población anciana, el uso de estos fármacos antieméticos conlleva un incremento en el riesgo de efectos adversos secundarios o interacciones con otros fármacos. Así, el empleo de corticoides produce hiperglucemia (debe tenerse especial precaución en pacientes diabéticos), los antagonistas del receptor 5-HT₃ pueden prolongar el intervalo QTc y favorecer la aparición de arritmias (debe emplearse con precaución cuando hay comorbilidad cardiovascular), los antagonistas de NK1, como aprepitant, inhiben el CYP3A4 produciendo interacción con otros fármacos que emplean esta vía en su metabolismo. Además, es importante conocer que la población anciana es más susceptible a la toxicidad neurológica de los neurolépticos, como la metoclopramida, y pueden aparecer efectos extrapiramidales, o sedación con el empleo de olanzapina (18).

DIARREA

La atrofia de la mucosa intestinal y el descenso de células *stem* que aparece con el envejecimiento podrían favorecer la aparición de diarrea. Es bien conocido como la diarrea es un efecto adverso frecuente de algunos fármacos antineoplásicos como las fluoropirimidinas, el irinotecán o los inhibidores tirosin quinasa. El riesgo de diarrea grado 3-4 por irinotecán es mayor en pacientes mayores de 70 años. De modo que es primordial monitorizar estrechamente este evento en población anciana.

El principal riesgo de la diarrea es la pérdida de líquidos y electrolitos que condicionen una situación de deshidratación, fallo renal y alteración hidroelectrolítica. Además, la aparición de diarrea inducida por quimioterapia conlleva retrasos en la administración del tratamiento, reducciones de dosis e, incluso, interrupción del tratamiento (1,19).

El manejo de la diarrea incluye medidas higiénico-dietéticas y la rehidratación, con especial cuidado en el paciente anciano para evitar situaciones de so-

brecarga hídrica con la reposición (especialmente en cardiopatas o pacientes con fracaso renal). El fármaco recomendado para el tratamiento de la diarrea inducida por quimioterapia es la loperamida, quedando otras estrategias como el empleo de octeotride para casos de refractariedad (19).

Una mención especial requiere la diarrea inducida por inmunoterapia cuyo mecanismo de patogenicidad es autoinmune. Aquí es necesaria la administración de corticoides para su manejo y, en situaciones refractarias, agentes inmunosupresores (20).

MUCOSITIS

El riesgo de mucositis se incrementa con la edad, la atrofia de las mucosas y la disminución de regeneración de los epitelios hacen que los pacientes ancianos tengan más riesgo de padecerla y de forma más grave, pudiendo causar disfagia, malnutrición y deshidratación.

El riesgo de mucositis también es dependiente del fármaco empleado, y son el 5-fluorouracilo, el metotrexate, la doxorubicina o los inhibidores tirosin quinasa algunos de los principales agentes causantes, aunque cualquier fármaco citostático tiene potencial de producirla.

Para prevenir su aparición es importante mantener una adecuada higiene oral. Otras medidas de prevención no presentan eficacia demostrada en ensayos clínicos.

Para su tratamiento, es importante mantener una adecuada hidratación, higiene y el empleo de analgésicos. En casos graves puede ser necesario el ingreso del paciente para asegurar una correcta nutrición e hidratación y evitar complicaciones infecciosas (21).

TOXICIDAD CARDIOVASCULAR

El principal factor de riesgo de toxicidad cardiovascular (22,23) en población anciana es la presencia de comorbilidad cardiovascular previa, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, diabetes, enfermedad coronaria, etc. La toxicidad cardíaca engloba un grupo heterogéneo de trastornos que incluyen arritmias, cardiomiopatías o isquemia coronaria. Diversos citostáticos puede producir cardiotoxicidad aguda tanto a medio como a largo plazo, y su patogénesis es conocida en algunos casos, mientras que, en otros, aún se desconoce. El manejo de estas toxicidades debe llevarse a cabo dentro de equipos multidisciplinares que incluyan protocolos de prevención, diagnóstico y tratamiento, y evitar interrupciones innecesarias de la terapia oncológica, optimizando los resultados (24).

Las antraciclinas pueden inducir miocardiopatía, dosis acumulativa y se presenta como una insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). No existe un tratamiento específico y las medidas deben ser similares a las empleadas en ICC

de otro origen. Se han desarrollado formulaciones liposomales que minimizan este riesgo. En el caso del trastuzumab, aunque se ha señalado la edad como un factor de riesgo, parece que el riesgo depende más de la presencia de comorbilidades previas (como el empleo de antraciclinas previas) que de la edad en sí misma.

Las fluoropirimidas se asocian con un incremento de la cardiotoxicidad (isquemia coronaria por vasoespasmo) en población anciana. Su incidencia varía de 1,2-18 %, descrita en un 9 % de pacientes en tratamiento con capecitabina.

La administración de antiangiogénicos, incluidos inhibidores de tirosin quinasa, incrementan la toxicidad cardiovascular en ancianos; estos tienen un mayor riesgo de enfermedad tromboembólica con el empleo de bevacizumab o de disfunción cardíaca por sorafenib o sunitinib, así como de hipertensión arterial o proteinuria (25).

TOXICIDAD NEUROLÓGICA

La neurotoxicidad es una toxicidad limitante de dosis de ciertos citostáticos, como los taxanos, los derivados del platino o los alcaloides de la vinca. La toxicidad neurológica más frecuente es la periférica, generalmente sensitiva.

Los pacientes mayores son particularmente susceptibles sobre todo si presentan patología neurológica previa como la diabética. Sin embargo, el efecto de la edad en la toxicidad de estos fármacos es desigual; de modo que mientras la incidencia de neuropatía periférica sintomática producida por paclitaxel es significativamente más alta en mujeres ancianas con cáncer de ovario, no hay evidencia de mayor riesgo de toxicidad por oxaliplatino (26).

La neurotoxicidad periférica inducida por quimioterapia en ancianos se asocia con caídas y deterioro funcional y puede incrementarse cuando se emplean varios agentes neurotóxicos y en aquellos pacientes que presentan algún grado de dependencia previa (27).

Otras alteraciones neurológicas menos frecuentes causadas por antineoplásicos incluyen la encefalopatía o la ataxia cerebelosa.

El manejo de la neurotoxicidad empieza por la reducción de dosis o suspensión de los citostáticos que la producen. Algunos fármacos empleados para su tratamiento actúan frente al dolor neuropático, como la gabapentina o la pregabalina que deben emplearse con precaución en los ancianos ya que pueden favorecer, con mayor frecuencia, somnolencia o episodios confusionales (28).

ASTENIA

La astenia en el paciente con cáncer es un síntoma relacionado con el cáncer y su tratamiento. Además, re-

presenta una de las secuelas más frecuentes en pacientes largos supervivientes de cáncer. La astenia impacta de forma negativa en la calidad de vida, pudiendo causar dependencia funcional y merma de la actividad social. Su origen es multifactorial (tratamientos, anemia, malnutrición, trastornos del sueño, ansiedad y depresión, etc.) y su incidencia y prevalencia se incrementan con la edad, la polifarmacia y los trastornos del sueño, incluso en ausencia de cáncer (28).

Para prevenirla es importante mantener actividad física diaria durante el tratamiento, tener un adecuado soporte nutricional, tratar la anemia y otros factores causantes como la depresión (1,28).

OTRAS

Algunos eventos adversos que pueden aparecer con más frecuencia en ancianos incluyen:

- *Toxicidad renal*: se deben emplear con especial precaución fármacos nefrotóxicos, ya que de por sí el envejecimiento deteriora la función del riñón. Algunos efectos secundarios de los tratamientos como la diarrea o la mucositis pueden empeorar la función renal. Para prevenir su deterioro se debe garantizar una adecuada ingesta hídrica (1).
- *Ototoxicidad*: en forma de *tinnitus* o pérdida de audición. Esta toxicidad, en ancianos, incrementa el riesgo de caídas, acelera el deterioro cognitivo y empeora la calidad de vida (29).
- *Salud ósea*: es conocida la pérdida de densidad mineral ósea con la edad, produciendo osteoporosis y, secundariamente, un incremento en el riesgo de fracturas. Se estima que los pacientes que reciben antineoplásicos tienen 5 veces más riesgo de desarrollar osteoporosis que la población general. Los tratamientos hormonales (inhibidores de aromatasa o terapia de deprivación androgénica) se asocian especialmente con este evento. Para prevenir su aparición y las complicaciones derivadas se recomienda realizar ejercicio físico moderado, evitar el consumo de alcohol y tabaco, y el empleo de suplementos de calcio y vitamina D. Los bifosfonatos o el denosumab están indicados cuando la osteoporosis está instaurada, pero deben emplearse con precaución en ancianos, sobre todo los bifosfonatos, ya que están contraindicados en situación de fallo renal (1,30).

CONSECUENCIAS O REPERCUSIONES DE LA TOXICIDAD POR QUIMIOTERAPIA EN ANCIANOS

Además de los eventos adversos o toxicidades que producen los tratamientos antineoplásicos en el paciente anciano y que hemos descrito previamente, pueden

aparecer otras consecuencias que pueden impactar de forma negativa en la supervivencia, la calidad de vida y la eficacia de los tratamientos (1).

CALIDAD DE VIDA, DETERIORO FUNCIONAL O DEPENDENCIA

La toxicidad de los tratamientos puede agravar los síndromes geriátricos preexistentes y contribuir a empeorar el estado funcional e, incluso, causar la muerte. La dependencia funcional es consecuencia de una combinación de factores que incluyen malnutrición, sarcopenia, astenia y neurotoxicidad (28). Como consecuencia del tratamiento del cáncer los supervivientes ancianos tienen mayor riesgo de fragilidad que aquellos ancianos sin historia de cáncer.

Es necesario identificar la fragilidad de los pacientes en la toma de decisiones y establecer un adecuado soporte para rehabilitar la funcionalidad por equipos especializados.

Es importante señalar que en el paciente anciano, en el momento de decidir el tratamiento sistémico del cáncer, se da tanta importancia al potencial beneficio en supervivencia como al impacto en la calidad de vida (31).

Los ancianos vulnerables con cáncer metastásico pueden beneficiarse de tratamientos sistémicos adaptados, como monoterapias o quimioterapia metronómica, que puede ser eficaz para aliviar síntomas y tiene menos impacto en el deterioro de la calidad de vida (32).

Muchos de los nuevos tratamientos son administrados por largos periodos de tiempo sin producir toxicidad grave, pero pueden causar efectos adversos leves-moderados persistentes, cuyas consecuencias en el anciano no están evaluadas, pero podrían repercutir en la calidad de vida y estado funcional.

HOSPITALIZACIÓN

El ingreso hospitalario es una potencial consecuencia de la toxicidad por quimioterapia, aunque el impacto de la edad en la frecuencia de hospitalización no está bien establecido. La comorbilidad es el factor que más influye en la necesidad de hospitalización en pacientes que reciben quimioterapia. Por esta razón, se debe prescribir con precaución el tratamiento antineoplásico en pacientes ancianos con múltiples comorbilidades.

INCUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO

Otra repercusión de la toxicidad en pacientes ancianos tratados con terapia oncológica es la falta de cumplimiento terapéutico lo que puede tener un impacto negativo en los resultados.

La edad avanzada *per se* no es un factor de riesgo consistente de incumplimiento terapéutico, pero los ancianos presentan con mayor frecuencias algunas características que influyen de manera significativa en la adherencia al tratamiento oncológico como son la toxicidad, la percepción de control, la experiencia personal de la enfermedad y el tratamiento, el conocimiento de las consecuencias de la falta de adherencia, el deterioro cognitivo, la polifarmacia, las comorbilidades o la falta de soporte socio-familiar. Además, la depresión, la ansiedad o el aislamiento social, presentes con frecuencia en el anciano, se relacionan con el abandono del tratamiento (1).

CONCLUSIONES

1. Los ancianos con cáncer no están representados en los ensayos clínicos, por lo que la eficacia y seguridad de los tratamientos en esta población no son bien conocidos. Por tanto, es esencial disponer de datos de vida real para establecer la eficacia y tolerancia, así como las consecuencias de las terapias antineoplásicas.
2. Para evitar la aparición de toxicidad por terapia sistémica del cáncer en ancianos es importante tener en cuenta los cambios fisiológicos asociados al envejecimiento que pueden modificar la farmacocinética y farmacodinamia de los agentes antineoplásicos, así como la tolerancia de los tejidos.
3. Es obligatorio revisar siempre la medicación concurrente por comorbilidad y evitar interacciones.
4. La evaluación geriátrica integral puede ayudar a identificar aquellos pacientes vulnerables con mayor riesgo de toxicidad, establecer medidas proactivas y preventivas, y reevaluar la situación previa a la administración del tratamiento.
5. La adecuación de las medidas preventivas empleadas en el manejo de la toxicidad por quimioterapia en el paciente anciano debe realizarse de forma individualizada, atendiendo a las características del paciente, sus comorbilidades y los potenciales eventos adversos del tratamiento antineoplásico y de los agentes empleados para controlar su toxicidad.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:
Emilio Fonseca Sánchez
Servicio de Oncología Médica
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca
Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL)
P.º de San Vicente, 58-182
37007 Salamanca
e-mail: efonseca@usal.es; efonseca@saludcastillayleon.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Feliu J, Heredia-Soto V, Gironés R, et al. Management of the toxicity of chemotherapy and targeted therapies in elderly cancer patients. *Clin Transl Oncol* 2020;22:457-67.
2. Feliu J, Heredia-Soto V, Gironés R, et al. Can we avoid the toxicity of chemotherapy in elderly cancer patients? *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;131:16-23.
3. Begg CB, Carbone PP. Clinical trials and drug toxicity in the elderly. The experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer* 1983;52(11):1986-92.
4. Swedko PJ, Clark HD, Paramsothy K, et al. Serum creatinine is an inadequate screening test for renal failure in elderly patients. *Arch Intern Med* 2003;163:356-60.
5. Schrijvers D, Highley M, De Bruyn E, et al. Role of red blood cells in pharmacokinetics of chemotherapeutic agents. *Anticancer Drugs* 1999;10:147-53.
6. Peterson LL, Hurria A, Feng T, et al. Association between renal function and chemotherapy-related toxicity in older adults with cancer. *J Geriatr Oncol* 2017;8:96-101.
7. Baraldi-Junkins CA, Beck AC, Rothstein G. Hematopoiesis and cytokines. Relevance to cancer and aging. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000;14:45-61.
8. Vrdoljak D, Borovac JA. Medication in the elderly -considerations and therapy prescription guidelines. *Acta Med Acad* 2015;44(2):159-68.
9. Lichtman SM. Chemotherapy in the elderly. *Semin Oncol* 2004;31:160-74.
10. Terret C, Albrand G, Moncenix G, et al. Karnofsky performance scale (KPS) or physical performance test (PPT)? That is the question. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011;77:142-7.
11. Extermann M, Hurria A. Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1824-31.
12. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving chemotherapy: ASCO guideline for geriatric oncology. *J Clin Oncol* 2018;36:2326-47.
13. Extermann M, Aapro M, Bernabei R, et al. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;55:241-52.
14. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl 5):v111-8.
15. Aapro M, Bokemeyer C, Ludwig H, et al. Chemotherapy-induced (febrile) neutropenia prophylaxis with biosimilar filgrastim in elderly versus non-elderly cancer patients: patterns, outcomes, and determinants (MONITOR-GCSF study). *J Geriatr Oncol* 2017;8:86-95.
16. Cullen M, Steven N, Billingham L, et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med* 2005;353:988-98.
17. Aapro M, Beguin Y, Bokemeyer C, et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 4):iv96-110.
18. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl 5):v119-33.
19. Bossi P, Antonuzzo A, Cherny NI, et al. Diarrhoea in adult cancer patients: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 4):iv126-42.
20. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(Suppl 4):i119-42.
21. Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, et al. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26(Suppl 5):v139-51.

22. Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, et al. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol* 2005;23:7685-96.
23. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol* 2020;31:171-90.
24. Virizueta JA, Garcia AM, de las Peñas R, et al. SEOM clinical guidelines on cardiovascular toxicity (2018). *Clin Trans Oncol* 2019;21:49-105.
25. Boehm S, Rothermundt C, Hess D, et al. Antiangiogenic drugs in oncology: a focus on drug safety and the elderly -a mini-review. *Gerontology* 2010;56:303-9.
26. Koll T, Pergolotti M, Holmes HM, et al. Supportive care in older adults with cancer: across the continuum. *Curr Oncol Rep* 2016;18:51.
27. Toftagen C, Overcash J, Kip K. Falls in persons with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Support Care Cancer* 2012;20:583-9.
28. Balducci L, Dolan D, Hoffe SA. Palliative care in older patients with cancer. *Cancer Control* 2015;22:480-8.
29. Ciorba A, Bianchini C, Pelucchi S, et al. The impact of hearing loss on the quality of life of elderly adults. *Clin Interv Aging* 2012;7:159-63.
30. Naeim A, Aapro M, Subbarao R, et al. Supportive care considerations for older adults with cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:2627-34.
31. Wedding U, Pientka L, Hoffken K. Quality-of-life in elderly patients with cancer: a short review. *Eur J Cancer* 2007;43:2203-10.
32. Balducci L, Extermann M. Management of the frail person with advanced cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000;33:143-8.