

Toxicidad gastrointestinal de la quimioterapia antineoplásica

M. Á. LARA ÁLVAREZ, A. LÓPEZ ALFONSO, C. PANGUA MÉNDEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Infanta Leonor. Madrid

RESUMEN

La toxicidad producida por la quimioterapia afecta de forma principal y frecuentemente al tracto gastrointestinal (GI) y, de esta manera, puede condicionar reducción de dosis, retrasos y suspensiones del tratamiento antineoplásico. Los diferentes tratamientos sistémicos utilizados en el momento actual, incluyendo la quimioterapia, el tratamiento hormonal, la inmunoterapia y las terapias dirigidas a dianas terapéuticas, contribuyen a mejorar progresivamente los mejores resultados en supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. Asimismo, logran una mejor paliación de los síntomas relacionados con la enfermedad, mejorando de esta forma la calidad de vida de los pacientes. Un mayor conocimiento de la etiología, incidencia, prevención y tratamiento de las toxicidades gastrointestinales provocadas por la quimioterapia antineoplásica es esencial para mejorar el cuidado de los pacientes. Esta revisión discute las principales toxicidades gastrointestinales provocadas por la quimioterapia antineoplásica.

PALABRAS CLAVE: Toxicidad inducida por quimioterapia. Toxicidad gastrointestinal. Antieméticos.

INTRODUCCIÓN

Los fármacos utilizados para los pacientes oncológicos presentan una serie de efectos secundarios o toxicidades que hacen que sea difícil llegar a alcanzar el equilibrio entre la eficacia de dichos tratamientos y las complicaciones tóxicas asociadas a ellos. El conocimiento y manejo de estas toxicidades es fundamental, dado que influyen y pueden comprometer su eficacia, además de repercutir de forma directa en la calidad de vida de los pacientes y, en ocasiones, llegan a amenazar sus vidas por la gravedad que pueden alcanzar estas complicaciones. Estos efectos secundarios suelen ser reversibles con el tiempo, pero

ABSTRACT

Gastrointestinal toxicities due to chemotherapeutic drugs are a common problem in cancer patients. These toxicities are major contributing factors to dosage reduction, delays in and cessation of cancer treatment. The different systemic therapies currently in use including chemotherapy, hormonal therapy, immunotherapy and targeted therapy contribute to progressively improve the results in overall survival and disease-free survival. The palliation of disease-related symptoms also leads to improved quality of life. A greater knowledge of aetiology, incidence, supportive measures and the prevention of these toxicities is essential to improve patient care. We here review and discuss the main gastrointestinal toxicities of cancer chemotherapy.

KEY WORDS: *Chemotherapy-induced toxicity. Gastrointestinal toxicity. Antiemetic drugs.*

dada su alta incidencia deben tenerse muy en cuenta y manejarse de forma temprana y acertada. Muchos de estas toxicidades se producen en el epitelio del tracto gastrointestinal, ya que son tejidos que se encuentran muy expuestos debido a su rápida regeneración y recambio celular. Revisaremos a continuación de forma concreta los más frecuentes por su alta incidencia y repercusión clínica (1).

MUCOSITIS

Las complicaciones orales secundarias al tratamiento de quimioterapia tanto agudas (mucositis, cambios de la

saliva, infecciones o sangrados) como tardías (atrofia de la mucosa oral y xerostomía) se producen aproximadamente entre el 20% y el 40% de los pacientes que la reciben. Tiene mayor prevalencia en aquellos que reciben radioterapia (RT) y con el uso de fármacos de la familia de los antimetabolitos, los antibióticos, los alcaloides de la vinca, los taxanos y los inhibidores de tirosina quinasa (ITK) (2).

La afectación de la mucosa de la cavidad orofaríngea es la que con mayor frecuencia se presenta en la práctica clínica. Aparece en mayor o menor grado en un 40% de los pacientes en curso de quimioterapia (QT) y puede condicionar situaciones de malnutrición, sepsis o infección. Se trata de un problema potencialmente grave. Su posología o forma de administración pueden provocar o favorecer su aparición o su intensidad. Se sabe que las infusiones prolongadas pueden ocasionar más toxicidad sobre las mucosas que otra forma de administración.

La mucositis se define como los daños inflamatorios y/o lesiones ulceradas de la cavidad oral secundarias a un tratamiento con agentes antineoplásicos o radiaciones ionizantes.

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología que subyace tras el daño en la mucosa es compleja. Están descritas una serie de etapas, que se describen a continuación:

- Iniciación. Se produce un daño que llega al ADN de las células de la mucosa, produciendo un efecto directo y otros mediados por reactivos oxigenados.
- Activación de las señales mensajeras. El daño inicial activa los factores de transcripción TGF NK B que, a su vez, es capaz de inducir una variedad de proteínas activadas, entre las que se incluyen citoquinas proinflamatorias.
- Amplificación de la señal. Las citoquinas proinflamatorias son capaces de producir un daño directo de los tejidos y sus efectos se ven incrementados debido a una retroalimentación propia. Esta fase precede a la clínica ya establecida de mucositis.
- Ulceración e inflamación. La pérdida de la integridad de la mucosa conlleva una clínica dolorosa y permite una colonización bacteriana en ese lugar.
- Reparación. La mucositis normalmente es autolimitada y suele sanar cuando comienza la regeneración tisular. El tiempo de renovación de dicha mucosa es de 5 a 7 días, por lo que este suele ser el tiempo que tarda en iniciarse la regeneración tisular (3).

Clínicamente se manifiesta con lesiones de tipo eritema, edema y úlceras indoloras que finalmente se hacen dolorosas y que impiden la ingesta oral. En ocasiones la clínica puede verse agravada por complicaciones infecciosas; la más frecuente es la sobreinfección por *Candida albicans*.

Los grados de esta toxicidad inducida por la QT y/o RT quedan reflejados en la tabla I según la clasificación del NCI (4) (Tabla I).

FACTORES DE RIESGO

Se han asociado una serie de factores al riesgo de desarrollar mucositis.

- Tipo de agente QT. El tipo de fármaco, la dosis y la frecuencia de administración influyen en su desarrollo. Los ITK tienen un alto porcentaje de mucositis, llegando al 70% en pacientes que reciben afatinib.
- Edad. Habitualmente los pacientes más jóvenes suelen experimentar mayor grado de toxicidad.
- Estado previo de las mucosas y sus cuidados durante el tratamiento. Un estado previo de higiene de la mucosa oral precario puede ser predisponente. Por ello, debe insistirse en una valoración dental al inicio del tratamiento y mantener correctos hábitos de higiene oral.
- El tipo de tumor. Parece que es más frecuente en los tumores de cabeza y cuello, dado que suelen recibir un tratamiento combinado con RT y QT que afecta de forma directa a la mucosa.

PREVENCIÓN DE LA MUCOSITIS

El primer paso para prevenir la aparición de esta toxicidad debe ser evitar el consumo de alcohol y tabaco. Hay que mantener una buena higiene bucal y erradicar los focos infecciosos o piezas dentarias en mal estado en los pacientes que van a recibir tratamiento antineoplásico.

La crioterapia o el enfriamiento de las mucosas mediante hielo o agua fría es una maniobra recomendada para disminuir la intensidad de la mucositis por 5-fluoracilo (5FU) administrado en bolo. Estudios comparativos han demostrado que chupar hielo desde 5 minutos previos a la administración del fármaco y durante un total

TABLA I

CRITERIOS DEL NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) PARA LA MUCOSITIS

Grado 0	No mucositis
Grado 1	Eritema, dolor moderado, úlceras no dolorosas
Grado 2	Eritema con edema y úlceras dolorosas pero que permiten ingesta oral
Grado 3	No es posible la ingesta oral
Grado 4	Requiere soporte enteral o parenteral

de 30 minutos reduce de forma significativa la incidencia de mucositis sin necesidad de prolongar durante más tiempo la exposición al frío en pacientes que reciben el fármaco en esta posología (5).

Palifermina es un factor estimulante de los queratinocitos. En un estudio de fase III aleatorizado, los pacientes hematológicos que habían sido sometidos a trasplante de médula ósea tras recibir RT y altas dosis de QT eran aleatorizados a recibir placebo o palifermina. La administración de palifermina redujo de manera significativa la incidencia y la duración de la mucositis oral. La incidencia de mucositis de grados 3 o 4 fue del 64% en el grupo tratado con placebo frente al 62% en el grupo tratado con palifermina. Además, palifermina redujo la duración de la mucositis de grados 3 y 4 de 9 días a 6. Estos pacientes, además, tuvieron menos necesidad de utilizar opiáceos. Por ello, las últimas guías recomiendan su uso solo en este contexto y con carácter preventivo (6,7). Existen pocos datos en la literatura de su uso para pacientes en tratamiento con regímenes menos intensos (8).

El tratamiento de irradiación a dosis bajas con láser de helio-neón se ha visto eficaz para pacientes con mucositis sometidos a QT o RT previo a trasplante de médula ósea. Dada la dificultad de su uso rutinario, no es una técnica muy extendida en la práctica clínica diaria.

Se ha observado un beneficio en pacientes con mucositis secundaria a inhibidores de m-TOR con una solución oral que contenga dexametasona. El beneficio en la prevención de la mucositis con esta maniobra fue reportado en un estudio de fase II con pacientes tratadas con everolimus y exemestano. La incidencia de mucositis de grado 2 o mayor fue significativamente inferior si se realizaba dicha prevención respecto a no realizarla (9).

Estudios aleatorizados han puesto de manifiesto la falta de efectividad en la prevención de la mucositis inducida por QT para otros agentes con sucralfato, prostaglandinas y enjuagues de camomila. Los datos con amifostina son inconclusos (10).

TRATAMIENTO DE LA MUCOSITIS ESTABLECIDA

El tratamiento de la mucositis es normalmente conservador y sintomático. Pueden realizarse medidas no farmacológicas y farmacológicas.

La dieta debe ser blanda, de fácil masticación y libre de especias, evitando las comidas saladas o ácidas y los alimentos excesivamente calientes o fríos. Hay que asegurar una buena hidratación con la ingesta de al menos dos litros de agua al día. En algunos casos, puede llegarse a hidratación por vía intravenosa. La higiene bucal debe realizarse con cepillos suaves o incluso torundas que eviten el posible roce o desgarro de la mucosa. En caso de odinofagia intensa, es conveniente suprimir la alimentación oral. En casos muy severos, hay que llegar

incluso a la administración de nutrición parenteral hasta la resolución de las lesiones orales.

Dentro de las medidas farmacológicas, cuando la masticación es dolorosa se aconsejan enjuagues orales cada 4 horas con hidrógeno de peróxido diluido con agua hasta la completa resolución del cuadro. Para el tratamiento del dolor se aconsejan soluciones orales con anestésicos locales como lidocaína, antisépticos o la administración de morfina tópica, que ha demostrado que disminuye la duración y la intensidad del dolor sin su absorción sistémica (11). En casos más graves, se aconseja tratamiento con analgésicos sistémicos. Si existe sobreinfección por hongos, que suele ser frecuente, se puede asociar un antimicótico antes de las comidas.

Existen geles bioadherentes indicados para reducir el dolor de las lesiones orales producidas por la mucositis cuyo mecanismo de acción reside en la adhesión a las paredes de la mucosa oral previniendo la sobreestimulación dolorosa de las terminaciones nerviosas. En estudios clínicos se ha observado que produce un alivio sintomático y una mejoría en la capacidad para la deglución e ingesta oral.

La administración de vitamina E ha demostrado ser eficaz al reducir la duración de la mucositis inducida por la QT. Estos efectos beneficiosos parecen conseguirse con la utilización de betacarotenos precursores de la vitamina A (12).

EMESIS: NÁUSEAS Y VÓMITOS

El desarrollo de náuseas y vómitos es un hecho frecuente tras la administración de QT y contribuye, por tanto, al deterioro del estado general del paciente, por lo que representa uno de los temores más extendidos en los pacientes oncológicos y es vivido con ansiedad y preocupación. Esta toxicidad debe ser prevenida en la medida de lo posible y, en caso de producirse, emplear un protocolo adecuado para su evolución y correcto tratamiento (13).

Las náuseas pueden definirse como una sensación subjetiva desagradable que se presenta en la parte posterior de la garganta y pueden o no culminar en vómitos. El vómito consiste en la expulsión violenta del contenido gástrico a través de la cavidad oral. Las arcadas son movimientos gástricos y esofágicos para vomitar sin que haya expulsión del contenido, lo que también se conoce como arcada seca.

Pueden distinguirse varios tipos de emesis inducida por la QT:

- Emesis aguda: aquella que aparece en las primeras 24 horas tras ser administrado el tratamiento.
- Emesis retardada: náuseas y vómitos acaecidos tras ese período de tiempo; es decir, después de las primeras 24 horas, en los siguientes 6-7 días tras la administración del tratamiento.

- Emesis anticipatoria: se trata de una respuesta condicionada en pacientes que han presentado náuseas y vómitos en anteriores ciclos.

FISIOPATOLOGÍA

Actualmente no se conocen con exactitud los mecanismos implicados en la fisiopatología de la emesis inducida por la QT.

Las náuseas y los vómitos están regulados por el sistema nervioso central (SNC); las náuseas, controladas por el sistema nervioso autónomo, mientras que el reflejo del vómito, por dos áreas localizadas en el tronco encefálico.

El centro del vómito recibe las aferencias viscerales que se originan en órganos periféricos, los integra y los convierte en la vía final para activar el vómito a través de estímulos aferentes.

La zona gatillo quimiorreceptora localizada en el área postrema en el suelo del IV ventrículo es accesible a estímulos eméticos presentes en la sangre o en el líquido cefalorraquídeo, que serán transmitidos al centro del vómito. En esta zona se encuentran receptores muscarínicos para la dopamina, la serotonina, la neuroquinina y la histamina. Además, esta área está implicada en diversas funciones fisiológicas (14,15).

Otras fuentes de estimulación son el sistema vestibular, el tracto gastrointestinal y las estructuras corticales y del tronco encefálico.

De todos los neurotransmisores asociados a la emesis inducida por QT pocos han demostrado tener una importancia clínica. Entre ellos, la serotonina (5-HT₃), ya que sabemos que el principal estímulo de la zona de activación de quimiorreceptores y del centro del vómito se produce tras la liberación de la serotonina por las células enterocromafines de la mucosa del tracto digestivo en respuesta al daño tisular producido por la QT. La sustancia P, otro neurotransmisor perteneciente a la familia de la neuroquininas, está adquiriendo gran relevancia. Se sabe que a través de su interacción con el receptor NK1, la sustancia P juega un papel clave en la emesis aguda y en la emesis retardada (16). Como consecuencia, aquellos fármacos que antagonizan su acción son los que han demostrado un mayor beneficio clínico como antieméticos.

La fisiopatología de la emesis tardía es menos conocida. Los buenos resultados observados con los agentes inhibidores de la sustancia P sugieren que la sustancia P sería el principal protagonista en su patogénesis (17).

La emesis anticipatoria está mediada por estructuras corticales y subcorticales, que son las responsables de la respuesta condicionada a determinados estímulos (olor, ansiedad, pensamientos...) asociados a la QT administrada previamente.

FACTORES DE RIESGO

Se han identificado ciertos factores que pueden influir en la aparición de las náuseas y de los vómitos tras la administración de QT.

- *Factores relacionados con el paciente.* Los pacientes que no han tenido un buen control de la emesis en los ciclos previos tienden a sufrir con más intensidad e incidencia estos efectos secundarios. Es más frecuente en mujeres y pacientes jóvenes. Determinados polimorfismos en enzimas metabolizadoras de los antagonistas del receptor de la 5-HT₃ y del propio receptor de la 5-HT₃ descritos recientemente parecen asociarse a un mayor riesgo de emesis inducida por QT (18,19).
- *Factores relacionados con la QT.* El factor más importante es el agente quimioterápico empleado. Pueden influir, además, otros condicionantes, como la vía de administración o la dosificación. Es posible agrupar a los distintos citostáticos en tres categorías (bajo, moderado y alto riesgo) en función de su potencial emetógeno (Tablas II y III).

TRATAMIENTO

Los agentes antieméticos son la forma más común de intervención en el manejo de las náuseas y de los vómitos relacionados con el tratamiento. La terapia antiemética se fundamenta en el control neuroquímico del vómito.

La clasificación de los fármacos antieméticos puede ver en la tabla IV.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES 5-HT₃

Su introducción como antiemético en el año 1990 representó uno de los mayores avances en el control de la emesis aguda. Inicialmente dispusimos de los denominados fármacos de primera generación (ondansetrón, granisetrón y tropisetrón). Cada uno de ellos presenta peculiaridades farmacocinéticas, aunque después de múltiples estudios comparativos podemos concluir que su eficacia es similar empleando dosis equivalentes (20). Todos presentan buena disponibilidad por vía oral (no se ha demostrado una mayor eficacia por vía intravenosa). Los efectos secundarios más frecuentes son cefalea, estreñimiento y elevación leve de enzimas hepáticas. El ondansetrón se ha relacionado en una mayor incidencia con la prolongación del intervalo QTc y el desarrollo de arritmias letales, por lo que las recomendaciones de uso se limitan a dosis únicas intravenosas de 16 mg y a la monitorización electrocardiográfica cuando se usa en pacientes cardíopatas, con hipopotasemia o hipomagnesemia, con arritmias o si se usa con otros fármacos que prolonguen el intervalo QT.

TABLA II
CLASIFICACIÓN DE LOS CITOSTÁTICOS INTRAVENOSOS SEGÚN SU POTENCIAL EMETÓGENO

<i>Nivel de riesgo</i>			
<i>Alto (> 90%)</i>	<i>Moderado (30%-90%)</i>	<i>Bajo (10%-30%)</i>	<i>Mínimo (< 10%)</i>
Combinación antraciclina + ciclofosfamida	Alemtuzumab	Aflibercept	Bevacizumab
Carmustina	Azacitidina	Atezolizumab	Bleomicina
Cisplatino	Bendamustina	Belinostat	2-Chlorodeoxyadenosina
Ciclofosfamida > 1500 mg/m ²	Busulfán	Blinatumomab	Cladribina
Dacarbazina	Carboplatino	Bortezomib	Daratumumab
Mecloretamina	Clofarabina	Brentuximab	Fludarabina
Estreptozocina	Ciclofosfamida < 1500 mg/m ²	Cabazitaxel	Nivolumab
	Citarabina > 1000 mg/m ²	Carfilzomib	Obinutuzumab
	Daunorubicina	Catumaxumab	Ofatumumab
	Doxorubicina	Cetuximab	Pembrolizumab
	Epirubicina	Citarabina < 1000 mg/m ²	Pixantrone
	Idarubicina	Docetaxel	Pralatrexate
	Ifosfamida	Elotuzumab	Ramucirumab
	Irinotecan	Eribulina	Rituximab
	Irinotecan liposomal	Etoposido	Trastuzumab
	Oxaliplatino	Fluorouracilo	Vinblastina
	Romidepsina	Gemcitabina	Vincristina
	Temozolomida	Ipilimumab	Vinorelbina
	Thiotepa	Ixabepilona	
	Trabectedina	Methotrexate	
		Mitomicina	
		Mitoxantrone	
		Nab-paclitaxel	
		Necitumumab	
		Paclitaxel	
		Panitumumab	
		Pemetrexed	
		Doxorubicina liposomal pegilada	
		Pertuzumab	
		Temsirolimus	
		Topotecan	
		Trastuzumab-emtansine	
		Vinflunina	

TABLA III
CLASIFICACIÓN DE LOS CITOSTÁTICOS ORALES SEGÚN SU POTENCIAL EMETÓGENO

<i>Nivel de riesgo</i>			
<i>Alto (> 90%)</i>	<i>Moderado (30%-90%)</i>	<i>Bajo (10%-30%)</i>	<i>Mínimo (< 10%)</i>
Hexametilmelamina	Bosutinib	Afatinib	Busulfán
Procarbazina	Cabozantinib	Alectinib	Clorambucil
	Ceritinib	Axatinib	Erlotinib
	Crizotinib	Capecitabina	Gefitinib
	Ciclofosfamida	Cobimetinib	Hidroxiurea
	Imatinib	Dabrafenib	Melphalan
	Lenvatinib	Dasatinib	Methotrexate
	TAS-102 (trifluridina- tipiracilo)	Everolimus	Pomalidomide
	Temozolomida	Etoposido	Ruxolitinib
	Vinorelbina	Fludarabina	Sorafenib
		Ibrutinib	6-Thioguanina
		Idelalisib	Vemurafenib
		Ixazomib	Vismodegib
		Lapatinib	
		Lenalidomida	
		Olaparib	
		Osimertinib	
		Nilotinib	
		Palbociclib	
		Pazopanib	
		Ponatinib	
		Panobinostat	
		Regorafenib	
		Sonidegib	
		Sunitinib	
		Tegafur-uracil	
		Thalidomida	
		Trametinib	
		Vandetanib	
		Venetoclax	
		Vorinostat	

Palonosetrón es un nuevo antagonista de los receptores 5-HT₃ o de segunda generación, indicado también para el control antiemético agudo en QT aguda o altamente emetógena. Presenta una afinidad 30 veces superior por el receptor 5-HT₃ y tiene una vida más larga (40

horas). Su interés radica en que la eficacia de una dosis única de palonosetrón se extiende más allá de 24 horas hasta la fase diferida y ha sido superior a dosis únicas de ondansetrón cuando se utiliza en QT moderadamente emetógena, pero no en la de alta emetogenicidad.

TABLA IV
CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIEMÉTICOS

Antagonistas 5HT3	– Ondansetrón
	– Granisetron
	– Dolasetron
	– Tropisetron
	– Palonosetrón
	– Ramosetron
Corticosteroides	– Dexametasona
	– Metilprednisolona
Antagonistas dopaminérgicos	– Tienobenzodizepinas: clozapina, olanzapina
	– Fenotiazinas: prometazina, clorpromacina, proclorpramacina
	– Benzaminas sustituidas: metoclopramida, alizaprida
	– Butirofenonas: haloperidol, droperidol
Antagonistas NK1	– Aprepitant
	– Fosaprepitant
	– Rolapitant
	– Casopitant
Benzodiazepinas	– Lorazepam
	– Diazepam
Cannabinoides	– Dronabinol
	– Nabilona

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES NK1

Son antagonistas selectivos de alta afinidad por los receptores de la sustancia P o neuroquinina 1 (NK1) humana. Actúan a nivel del SNC atravesando la barrera hematoencefálica e impidiendo la unión de la sustancia P a dichos receptores. Estas condiciones le confieren la utilidad ideal en la fase diferida de las náuseas y de los vómitos por QT, en la que predominan mecanismos fisiopatológicos centrales (21).

Aprepitant es el primero de este grupo aprobado por la FDA y EMEA para el tratamiento de la prevención de las náuseas y de los vómitos agudos y diferidos asociados a QT moderadas y altamente emetógenas. En ambos casos se administra por vía oral como parte de un régimen de combinación (22).

Fosaprepitant es una prodroga del aprepitant igual de eficaz en una única dosis y administrada de forma parenteral. Asimismo, existen en la actualidad dos nuevos antagonistas de NK1: rolapitant, cuya vida media plasmática es de 7 días y tiene la ventaja de no ser un inhibidor del citocromo p450 como el resto del grupo y casopitant, que está pendiente de aprobación. En el

mercado han aparecido formulaciones de combinación de anti-NK1 con anti-5-HT3 (23).

GLUCOCORTICOIDES

Desde hace más de 15 años, la dexametasona juega un papel fundamental en el control de la emesis tardía. La administración oral o intravenosa de este fármaco antes de la QT en combinación con inhibidores de 5-HT3 y/o NK1 ha demostrado disminuir significativamente la incidencia de emesis aguda pos-QT. Además, estos fármacos juegan un papel clave en el control de la emesis retardada (24).

ANTAGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

Durante muchos años estos fármacos sentaron la base del tratamiento antiemético, pero gradualmente han perdido relevancia. Son antagonistas del receptor dopaminérgico (subtipo D2). Incluyen a tienobenzodiazepinas (clozapina y olanzapina) fenotiazinas, butirofenonas (haloperidol y droperidol) y benzamidas (metoclopramida y alizaprida). Entre ellos destaca la olanzapina, fármaco de segunda generación que inhibe el 5-HT2, que ha demostrado ser más eficaz en prevenir las náuseas y los vómitos frente a esquemas que no lo incluyen. Debe su eficacia antiemética a la inhibición que producen sobre el receptor de la dopamina. Esto explicaría la mayor eficacia de la metoclopramida a dosis altas. Su eficacia, a pesar de las dosis empleadas, es inferior a la de los inhibidores de la 5-HT3 y puede acompañarse de efectos extrapiramidales, sobre todo cuando se administran de forma prolongada (25).

RECOMENDACIONES PARA LA PROFILAXIS DE LA EMESIS INDUCIDA POR LA QT

Manejo de la emesis aguda

El objetivo que se pretende alcanzar es el control de las náuseas y de los vómitos desde el primer ciclo con el fin de evitar posibles complicaciones y la aparición de emesis anticipatoria en ciclos subsiguientes. Se postulan las siguientes recomendaciones para su manejo, basadas en la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO, por su sigla en inglés) y otras sociedades científicas (26,27).

Actualmente se recomienda:

- QT altamente emetógena (incluyendo combinación antraciclinas y ciclofosfamida): una combinación de 3 drogas: un inhibidor de receptores de NK1 (aprepitant días 1-3), un inhibidor del receptor de 5-HT3 (día 1) junto con corticoides (día 1-4). Las guías ASCO añaden olanzapina los días 1-4.

- QT moderado riesgo emetógeno: una combinación de 2 drogas: un inhibidor del receptor de 5-HT₃ (día 1) junto a corticoides (días 1-3).
- QT bajo riesgo emetógeno: monoterapia con un inhibidor del receptor de 5-HT₃ (día 1) o dexametasona 8 mg día 1. En algunos casos no recomienda el empleo rutinario de antieméticos.

Manejo de la emesis retardada

A diferencia de la aguda, en la que la combinación de corticoides e inhibidores del receptor de 5-HT₃ logra tasas del control de vómitos en más de un 80% de los casos, el control de la emesis retardada aún no se ha llegado a controlar del todo. En el momento actual la recomendación es la administración de corticoides acompañados de antagonistas dopaminérgicos o inhibidores del receptor de 5-HT₃ durante 3-5 días. Pueden añadirse benzodiazepinas como lorazepam o alprazolam.

Manejo de la emesis anticipatoria

Su aparición se relaciona con la existencia de emesis mal controlada en ciclos previos, por lo que la mejor forma de prevenirla es la elección del tratamiento antiemético más adecuado a cada situación desde el primer ciclo. Una vez instaurado, las guías clínicas aconsejan la utilización de una benzodiazepina (principalmente lorazepam o alprazolam). Pese a ello no se han realizado estudios prospectivos que evalúen adecuadamente su eficacia.

Manejo de la emesis refractaria

Los escasos pacientes que escapan al control de la emesis pueden pasar al escalón superior de antiemesis (si ya lo están recibiendo de forma adecuada, es difícil llegar a un control). Hoy en día el arsenal terapéutico disponible consigue un control del 70% de los pacientes sometidos a QT; sin embargo, en estos pacientes debemos considerar un cambio en el esquema de tratamiento o en el esquema de administración o reducir su dosis. La olanzapina 5 o 10 mg durante 3 días puede ser una alternativa de rescate para pacientes que no la han recibido previamente.

ESTREÑIMIENTO

Es extremadamente frecuente en pacientes con cáncer. Se define como tres deposiciones a la semana como límite inferior (28).

Su origen es multifactorial e incluye el sedentarismo, la ingesta inadecuada de líquidos y alimentos, las fisuras

o hemorroides o hipercalcemia y la polimedicación. Se ha visto una predisposición a padecer estreñimiento en el sexo femenino y en los pacientes de edad avanzada. El estreñimiento es un efecto secundario de muchos fármacos utilizados en el tratamiento del paciente oncológico como, opiáceos, antiserotoninérgicos o citotóxicos como alcaloides de la vinca, el paclitaxel y el cisplatino o la talidomida (en este caso, el estreñimiento es dosis dependiente). Se produce por un efecto neuromuscular que produce hipotonía.

FISIOPATOLOGÍA

Existen fundamentalmente dos causas: inercia colónica (disminución del número de contracciones del colon o contracciones de forma no coordinada con el colon distal) y disfunción del suelo pélvico, que se traduce en acumulación de los residuos en el recto por hipotonía muscular.

Para evaluar al paciente es necesario hacer un tacto rectal para valorar si existe o no impactación fecal y valorar si las heces son duras. En ocasiones es preciso realizar una radiografía de abdomen para valorar si existe obstrucción intestinal (29).

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Como medidas generales y preventivas es conveniente evitar el sedentarismo, aumentar la ingesta de alimentos ricos en fibra y aumentar la hidratación. Dentro de las medidas higiénico-dietéticas, conviene advertir a los pacientes de que el mejor momento para defecar es después de las comidas, para aprovechar el movimiento intestinal. En este sentido, la mañana es el momento en que los movimientos intestinales son de mayor cuantía.

Dentro del tratamiento se utilizan los laxantes, que, por su mecanismo de acción, pueden dividirse para utilizar de este modo uno u otro y, en ocasiones, una combinación de varios.

- Laxantes que ablandan las heces y, de este modo, producen un aumento del volumen: docusato sódico (cápsulas de 50 y 100 mg) y docusato cálcico (cápsulas de 50 mg y 240 mg).
- Laxantes estimulantes del peristaltismo: útiles cuando las heces son blandas. Ejercen su acción en 6-12 horas. Son purgantes intensos, pueden ocasionar dolor de tipo cólico y diarrea.
 - Sen, senosidos: comprimido (o jarabe) de 8,6 mg; dosis inicial 15 mg al acostarse.
 - Bisacodilo: comprimido de 5 mg, supositorio de 10 mg; dosis inicial de 10 mg al acostarse.
- Laxantes lubricantes: tienen escaso efecto en el estreñimiento crónico. Se utilizan en la impactación fecal aguda. Son eficaces para disminuir

el esfuerzo abdominal y deben darse con el estómago vacío y por la noche: aceite mineral (se administra en forma de enema); parafina líquida: 10 ml vía oral al día.

- Laxantes que actúan como formadores de volumen: celulosa y polisacáridos (retienen agua en la luz intestinal). Deben asociar a una importante ingesta hídrica. No son adecuados para el tratamiento de estreñimiento por opioides y pueden alterar la absorción de salicilatos y anticomiciales.
- Laxantes osmóticos: atraen agua a la luz intestinal mediante irrigación con enemas de sodio o de magnesio. Vía oral: lactulosa, manitol o sorbitol (evitar en caso de impactación fecal).
- Los laxantes estimulantes que fomentan la motilidad intestinal pueden producir dependencia si su uso es prolongado. Destacan: senna, danrona, polifenólicos, bisacodilo y picosulfato sódico.
- Laxantes derivados de naltrexona. Son eficaces para combatir el estreñimiento por los opiáceos. Metilnaltrexona es un antagonista puro opioide que no atraviesa la barrera hematoencefálica y no bloquea la actividad analgésica de los opioides.

DIARREA

Se define como un aumento de producción de heces de escasa consistencia (masa normal 100-200 g/d). Se produce por una reacción inespecífica del intestino a diferentes condiciones, como la presencia de una infección, alteración anatómica, enfermedad inflamatoria o alteraciones isquémicas (Tabla V).

FISIOPATOLOGÍA

Principalmente existen 3 mecanismos: aumento de secreción de electrolitos debido a un aumento de secreción intestinal (diarrea secretora) o una disminución de capacidad absorbente por daño en epitelio, aumento intraluminal de sustancias osmóticas (diarrea osmótica) o una alteración de la motilidad intestinal.

DIARREA SECRETORA

Los agentes quimioterápicos (principalmente fluoracilo e irinotecán) producen un daño agudo sobre la mucosa intestinal que deriva en pérdida de epitelio. Frecuentemente se produce un aumento de ratio de células inmaduras en las criptas vellosas de vellosidades de los enterocitos. De esta forma hay un aumento de secreción en el intestino delgado que excede de la capacidad de absorción del colon, desembocando clínicamente en diarrea (30,31).

En otras ocasiones el tratamiento con irinotecán produce diarrea temprana por alteración de la motilidad intestinal, que ocurre horas después de la infusión en el 45-50% de los pacientes y es por mediación colinérgica. Se piensa que es debido a la similitud molecular con la acetilcolina. La diarrea tardía tras el tratamiento con irinotecán es multifactorial, por di motilidad y factores de secreción aumentados y efecto tóxico directo sobre la mucosa intestinal. Además, produce cambios en la mucosa asociados a apoptosis, como la vaculización del epitelio e hipersecreción (32).

DIARREA OSMÓTICA

Se debe al daño del sistema enzimático de las vellosidades del epitelio. Aproximadamente el 10% de los pacientes tratados con fluoracilo presenta una secreción reducida de lactosa (33,34). Asimismo, el test de D-xilosa está alterado en muchos pacientes que reciben tratamiento quimioterápico, lo que conlleva una malabsorción de carbohidratos (35,36).

Existen antineoplásicos con ciertas particularidades y que producen más diarrea. Con el 5FU se produce una mayor diarrea al administrar el fármaco en bolo que en infusión continua. Existen alteraciones genéticas que aumentan el riesgo y la gravedad de la diarrea, como la deficiencia de DPD (dihidropiridimina dehidrogenasa) y variaciones genéticas TS (timidilato sintetasa) (37-39). Con el irinotecán se han descrito dos tipos de diarrea: temprana (acompañada por síntomas colinérgicos; dura unos 30 minutos y se controla con atropina) y la tardía, que es impredecible, no acumulativa y ocurre independientemente de la dosis. Existen polimorfismos relacionados con un aumento de la diarrea, como el UGT 1A1*28 (39).

Los nuevos fármacos aprobados en los últimos años también presentan incidencias elevadas de diarrea como efectos secundarios. En el caso de los ITK como sunitinib, sorafenib o lapatinib pueden llegar hasta un 40% de los casos. En fármacos como bortezomib, hasta un 51% de los pacientes pueden presentar esta incidencia.

INHIBIDORES DE EGFR

La diarrea es un efecto secundario frecuente (cerca del 90% de los pacientes la padece) en estos fármacos (erlotinib, gefitinib, afatinib y dacomitinib). En los pacientes tratados con erlotinib y gefitinib, la diarrea ocurre en las cuatro primeras semanas del tratamiento; con afatinib, generalmente ocurre en los primeros siete días de tratamiento (40-42).

INHIBIDORES DE ALK

La diarrea es un efecto secundario frecuente. El 86% de los pacientes la padece con ceritinib y cerca del 49% de los pacientes tratados con crizotinib.

INHIBIDORES DE MEK

Trametinib y cobimetinib. En los ensayos está descrito la aparición de diarrea en cerca de la mitad de los pacientes (43-45).

EVALUACIÓN DE LA DIARREA

Para poder evaluar la diarrea, lo primero es graduarla según los criterios de toxicidad de NCI. Es importante saber su volumen y duración. Síntomas como el dolor abdominal, la fiebre o la debilidad pueden deberse a complicaciones como sepsis u obstrucción intestinal.

En la exploración hay que destacar si existe deshidratación y depleción de volumen. Hay que realizar una exploración abdominal rigurosa y valorar si existe o no hipotensión. La diarrea debe reevaluarse a las 24-48 horas de haber iniciado el tratamiento para su ajuste y valorar el ingreso hospitalario si existen síntomas de alarma (náuseas o vómitos, deterioro del estado general, fiebre, sepsis, neutropenia o sangrado) o no hay mejoría.

Las manifestaciones clínicas de la diarrea más características son la depleción de volumen, insuficiencia renal, alteraciones hidroelectrolíticas, acidosis metabólica y, dependiendo de la ingesta de agua, hiponatremia o hipernatremia.

TRATAMIENTO

Las medidas de apoyo básicas incluyen aumentar la ingesta de fluidos, de sal y de azúcar por vía oral. Si no es posible o existe deshidratación grave, debe administrarse sueroterapia intravenosa. En la medida de lo posible hay que evitar la ingesta de bebidas alcohólicas, caféina, grasas, fibra o productos que contengan lactosa.

Dentro de un tratamiento específico pueden utilizarse diferentes fármacos:

- Loperamida. Dosis inicial de 4 mg seguidos de 2 mg cada 4 horas o después de cada deposición. Dejar de tomar si no hay deposición diarreica en más de 12 horas.
- Racecadrotilo. Disminuye la secreción intestinal sin afectar a la motilidad. Dosis: 100 mg cada 8 horas por vía oral durante un máximo de 7 días (46).
- Octeótrido. Es un análogo de la somatostatina y actúa por varios mecanismos: disminuye la secreción de hormonas como el péptido intestinal

vasoactivo, prolonga el tiempo del tránsito intestinal, reduce la secreción y aumenta la absorción de fluidos y electrolitos. La dosis recomendada es de 100-150 μg subcutáneos tres veces al día. Dosis mayores (500 μg) son más efectivas. Los efectos secundarios del octeótrido incluyen flatulencia y mal absorción de las grasas (47,48).

DIARREA/COLITIS SECUNDARIA A LOS INHIBIDORES DE CHECKPOINT

Habitualmente comienza con un aumento de movimientos intestinales, una pérdida de consistencia de las heces y un aumento de expulsión de gases; en ocasiones, también puede acompañarse de moco o sangre.

Con mayor frecuencia comienza a las seis semanas del inicio de tratamiento (49). En el caso de las colitis, asociará, además, dolor abdominal, y en las pruebas de imagen y endoscópicas se objetiva una inflamación del colon. En los estudios endoscópicos se observa edema de la mucosa y en las biopsias un infiltrado inflamatorio de predominio linfocítico, neutrofílico o mixto (50).

La incidencia es mayor en los pacientes que reciben tratamiento con anticuerpos anti CTLA-4. Cerca del 30% de los pacientes que padecen melanoma tratados con ipilimumab (< 10% fueron de grados 3-4). La diarrea es dosis dependiente (51). Esta frecuencia es menor en los pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de PD-1. La diarrea es de grados 3-4 en 1-2% de los pacientes (52).

MANEJO

Es importante mantener una adecuada hidratación oral. Si los síntomas persisten más de 3 días o aumentan sin causa infecciosa, se recomienda el inicio temprano de esteroides por vía oral o intravenosa.

- Grado 1. Menos de 4 deposiciones al día sobre lo habitual. Puede realizarse manejo de síntomas, con abundante hidratación. Puede usarse budesonida en el tratamiento temprano si no mejora la diarrea en 2-3 días con medidas dietéticas.
- Grado 2. 4-6 deposiciones al día sobre lo habitual. Pueden realizarse estudios endoscópicos para realizar el diagnóstico o si existen dudas acerca de la etiología de la diarrea. Debe iniciarse tratamiento esteroideo.
- Grados 3-4. Más de 7 deposiciones al día sobre lo habitual u otras complicaciones. Deben usarse esteroides a altas dosis y suspender el tratamiento de forma permanente.
- Para los pacientes que no mejoren a los tres días de iniciar el tratamiento con esteroides intravenosos, se recomienda asociar tratamiento con infliximab a dosis de 5 mg/kg.

HEPATOTOXICIDAD

Las drogas citotóxicas pueden dañar el hepatocito de forma directa (radicales libres, intermediarios metabólicos) o de forma indirecta (atacando la membrana celular, bloqueando señales bioquímicas, etc.) Estas lesiones pueden inducir una serie de daños por diversos mecanismos, incluyendo necrosis celular y citólisis, colestasis al dañar los conductos biliares, alterar la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos dando lugar a esteatosis o bien inhibir la síntesis de proteínas. Por tanto, la QT puede reproducir cualquier patrón de daño hepático. En la literatura se ha identificado una asociación entre diferentes agentes quimioterápicos y determinados cambios histológicos que pueden englobarse en dos tipos fundamentalmente: la hepatopatía grasa y el daño vascular sinusoidal. Su incidencia oscila entre el 37% y el 79%.

HEPATOPATÍA GRASA

Esta entidad abarca un espectro diverso que oscila entre la simple esteatosis hasta la esteatohepatitis y ocasionalmente conduce a la fibrosis y cirrosis. Son las lesiones características de “hígado amarillo”. Tanto el 5-fluoracilo como el irinotecán se han relacionado directamente con ella. Se piensa que el mecanismo de patogénesis podría ser un daño oxidativo mediado por estrés. Se ha identificado la esteatosis como factor de riesgo independiente para una mayor morbilidad, pero no mortalidad superior en pacientes con esteatosis moderada sometidos a cirugía de resección hepática (53,54). La esteatohepatitis es una forma más grave de enfermedad hepática grasa, que puede progresar hasta el desarrollo de una cirrosis. Si estos cambios aparecen tras QT de denomina esteatohepatitis asociada a QT (CASH). Esta toxicidad es característica del irinotecán (55).

SÍNDROME DE OBSTRUCCIÓN SINUSOIDAL (SOS)

Las características histológicas de esta entidad incluyen una marcada fibrosis sinusoidal, necrosis de los hepatocitos pericentrales y estrechamiento con eventual fibrosis de las venas centrales. Estas alteraciones vasculares originan el característico “hígado azul”. Se ha relacionado principalmente al empleo de oxaliplatino. La incidencia global oscila entre el 19% y 52% de los pacientes tratados con oxaliplatino. El número de ciclos parece relacionarse con el desarrollo de SOS, especialmente cuando se administran más de 6 ciclos. No se ha demostrado que el SOS regrese cuando se interrumpe el tratamiento; por el contrario, su persistencia se ha descrito años después de la suspensión de la QT. Parece que

los nuevos fármacos y biológicos no se asocian a lesiones o daño hepático conocido (56).

REACTIVACIÓN DE HEPATITIS VIRAL

En portadores sanos de hepatitis B y C es posible la reactivación de la enfermedad tras recibir QT. Cuando esto ocurre, suele presentarse como hepatitis aguda grave, fallo hepático fulminante o incluso muerte. Las biopsias muestran una extensa afectación por células inflamatorias y virales.

HIPERTRANSAMINASEMIA

Los antiangiogénicos y otros muchos agentes quimioterápicos pueden producir una elevación en las cifras de transaminasas y, en ocasiones, hepatotoxicidad limitante de dosis. El mecanismo por el que se produce no está del todo dilucidado. En ocasiones es imprescindible suspender el tratamiento, aunque casi siempre se trata de hipertransaminasemias reversibles.

HEPATOTOXICIDAD POR INMUNO-CHECKPOINT

Se produce elevación de enzimas hepáticas. Suele ocurrir con más frecuencia a las 8-12 semanas del inicio del tratamiento. La mayoría son asintomáticas y se observan como hallazgos analíticos. De forma ocasional puede asociar a un aumento de fiebre; en raras ocasiones se acompaña de aumento de bilirrubina (57). En estudios de imagen se traduce en hepatomegalia, edema periportal o adenopatías periportales. Las biopsias hepáticas muestran hepatitis severa panlobular con infiltrado perivascular y endotelitis (58).

PERFORACIÓN INTESTINAL

La perforación intestinal (gástrica, intestino delgado o colon) es una complicación muy infrecuente asociada a los inhibidores de la angiogénesis, en particular al bevacizumab y en el contexto de cánceres de colon y ovario metastático. Esta complicación también se ha relacionado muy ocasionalmente con la quimioterapia citotóxica clásica y con erlotinib y trametinib.

Existen una serie de factores de riesgo que aumentan la probabilidad de que se produzcan: enfermedad inflamatoria crónica, presencia de úlcera gastroduodenal, cirugía abdominal reciente, RT abdominal previa, carcinomatosis peritoneal. Los mecanismos por los que se producen no han sido esclarecidos, pero se postula que la hipoxia tisular producida por la inhibición de receptor de factor endotelial vascular (VEGF) produciría necrosis en los tejidos y mayor riesgo de perforación en estos.

TABLA V
MANEJO DE LA DIARREA POR INMUNO-CHECKPOINTS SEGÚN LAS GUÍAS ASCO

Recomendaciones generales	<p>Aconsejar a todos los pacientes que busque atención médica de inmediato si experimentan: Coloración amarillenta de la piel o el blanco de los ojos Náuseas o vómitos severos Dolor en el lado derecho del abdomen Somnolencia Orina oscura (color té) Sangrado o moretones más fácilmente de lo normal Sentirse menos hambriento de lo habitual</p>
G1: Asintomático (AST o ALT > ULN a 3 veces el ULN y / o bilirrubina total > ULN a 1,5 veces el ULN)	<p>Continuar el tratamiento con una estrecha vigilancia: Considerar etiologías alternativas Monitorizar analíticas de una a dos veces por semana Maneje con cuidado de apoyo para el control de los síntomas</p>
G2: asintomático (AST o ALT > 3 a ≤ 5 veces el ULN y / o bilirrubina total > 1,5 a ≤ 3 veces el ULN)	<p>Suspenda el tratamiento y reanude si recupera a G1 o menos con prednisona ≤ 10 mg/día Para la toxicidad hepática G2 con síntomas, pueden administrarse corticosteroides de 0,5 a 1 mg/kg al día de prednisona o equivalente si la elevación anormal persiste con síntomas clínicos significativos en tres a cinco días Aumentar la frecuencia de seguimiento a cada tres días El infliximab podría no ser la opción de tratamiento más adecuada en la situación de la hepatitis mediada por el sistema inmunitario dado el riesgo potencial de insuficiencia hepática idiosincrásica En el seguimiento, se puede reanudar el tratamiento seguido de una reducción gradual cuando los síntomas mejoren a G1 o menos y corticosteroide ≤ 10 mg/día; reducir durante al menos un mes Se debe recomendar a los pacientes que dejen de tomar medicamentos innecesarios y cualquier fármaco hepatotóxico conocido</p>
G3: disfunción hepática sintomática; fibrosis por biopsia; cirrosis compensada; reactivación de la hepatitis crónica (AST o ALT 5 a 20 veces el ULN y / o bilirrubina total 3 a 10 veces el ULN)	<p>Descontinuar permanentemente el tratamiento Inmediatamente inicie el corticosteroide 1 a 2 mg/kg de metilprednisolona o equivalente Si es refractario a corticosterooides o no presenta mejoría después de tres días, considere micofenolato mofetilo (dosis de 500 mg cada 12 horas) o azatioprina (si usa azatioprina, debe realizarse una prueba para detectar deficiencia de tiopurina metiltransferasa) Analítica diariamente o cada 48 horas; considerar ingreso hospitalario para pacientes con AST / ALT > 8 veces el ULN y / o bilirrubina total elevada 3 veces el ULN El infliximab podría no ser la opción de tratamiento más adecuada en la situación de la hepatitis mediada por el sistema inmunitario dado el riesgo potencial de insuficiencia hepática; las alternativas incluyen agentes no-TNF-alfa como inmunosupresores sistémicos Si no se logra una mejoría consulte al hepatólogo para una evaluación patológica adicional de la hepatitis La reducción gradual de los corticosteroides puede intentarse alrededor de cuatro a seis semanas. Volver a escalar si es necesario. La duración óptima no está clara</p>
G4: función hepática descompensada (por ejemplo, ascitis, coagulopatía, encefalopatía, coma, AST o ALT > 20 veces el ULN y / o bilirrubina total > 10 veces el ULN)	<p>Descontinuar permanentemente el tratamiento Administrar 2 mg/kg al día de equivalentes de metilprednisolona Si el corticosteroide es refractario o no mejora después de tres días, considere micofenolato mofetilo Monitorizar diariamente analíticas; ingreso hospitalario Evite el uso de infliximab en la situación de hepatitis mediada por inmunidad Consulta de hepatología si no se logró mejoría con corticosteroides La reducción gradual de los corticosteroides puede intentarse entre cuatro y seis semanas cuando los síntomas mejoran a G1 o menos. Volver a escalar si es necesario. La duración óptima no está clara</p>

Se recomienda esperar al menos 28 días (preferiblemente entre 6-8 semanas) para realizar un procedimiento quirúrgico tras la administración de bevacizumab. En pacientes con sospecha o confirmación de una perforación, el tratamiento de elección es la reparación quirúrgica urgente (60-62).

CORRESPONDENCIA:

Miguel Ángel Lara Álvarez
Servicio de Oncología Médica
Hospital Infanta Leonor
C/ Gran Vía del Este, 80
28031 Madrid
e-mail: mangel.lara@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

- Mitchell EP, Schein PS. Gastrointestinal toxicity of chemotherapeutic agents. *Semin Oncol* 1982;9:52-66.
- Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer* 2004;4(4):277.
- Sonis ST, Elting LS, Keefe D, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer. International Society for Oral Oncology Cancer* 2004;100(Suppl. 9):1995.
- Cancer Therapy Evaluation Program: Common Toxicity Criteria. Available at: <http://ctep.cancer.gov/forms/CTC.pdf>
- Mahood DA, Dose AM, Loprinzi CL, et al. Inhibition of 5Fu-induced stomatitis by oral cryotherapy. *J Clin Oncol* 1991;9:449-52.
- Peterson DE, Jones JB, Petit RG. Randomized placebo-controlled trial of Saforis for prevention and treatment of oral mucositis in breast cancer patient receiving anthracycline-based chemotherapy. *Cancer* 2007;109(2):322-31.
- Spielbecker R, Staff P, Bensinger W, et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancer. *N Engl J Med* 2004;351:2590-8.
- Vadhan-Raj S, Trent J, Patel S, et al. Single-dose palifermin prevents severe oral mucositis during multicycle chemotherapy in patients with cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;153(6):358.
- Rugo HS, Seneviratne L, Beck JT, et al. Prevention of everolimus-related stomatitis in women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer using dexamethasone mouthwash (SWISH): a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(5):654.
- Lalla RV, Bowen J, Barasch, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Cancer* 2014;120(10):1453-61.
- Cerchiotti LC, Navigante AH, Bonomi MR, et al. Effect of topical morphine for mucositis-associated pain following concomitant chemoradiotherapy for head and neck carcinoma. *Cancer* 2002;95(10):2230.
- Wadleigh RG, Redman RS, Graham ML, et al. Vitamin E in the treatment of chemotherapy-induced mucositis. *Am J Med* 1992;92(5):481.
- Berger AM, Clark-Snow R. Nausea and vomiting. In: De vita Jr VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: Principles and practice of oncology*. 7th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilks; 2005. pp. 2515-21.
- Cubeddu LX, Hoffmann IS, Fuenmayor NT, et al. Efficacy of Ondansetron (GR 38932F) and the role of serotonin in cisplatin induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 1990;322:810-6.
- Carpenter DO. Neural mechanisms of emesis. *Can J Physiol Pharmacol* 1990;68:230-6.
- McRitchie DA, Tork I. Distribution of substance P-like immunoreactive neurosis and terminals throughout the nucleus of the solitary tract in the human brainstem. *J Comp Neurol* 1994;343:83-101.
- Kris MG, Radford JE, Pizzo BA. Use of fan NK1 receptor antagonist to prevent delayed emesis alter cisplatin. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(11):817-8.
- Kaise R, Sezer O, Papias A, et al. Patient-tailored antiemetic treatment with 5 hydroxytryptamine type 3 receptor antagonist according to cytochrome p450 2D6 genotypes. *J Clin Oncol* 2002;2805-9.
- Tremblay PB, Kaiser R, Sezer O, et al. Variations in the 5-hydroxytryptamine type 3B receptor gene as predictors of the efficacy of antiemetic treatment in cancer patients. *J Clin Oncol* 2003;21(11):2147-55.
- Hesketh PJ. Comparative review of 5-HT3 receptor antagonists in the treatment of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer Invest* 2000;18:163-73.
- Navari RM, Reinhard RR, Gralla RJ, et al. Reduction of cisplatin-induced emesis by a selective neurokinin-1 receptor antagonist. L-754,030 Antiemetic Trials Group. *N Engl J Med* 1999;340:190-5.
- Campos D, Pereira JR, Reinhardt RR, et al. Prevention of cisplatin-induced emesis by the oral neurokinin-1 antagonist, MK-869, in combination with granisetron and dexamethasone or with dexamethasone alone. *J Clin Oncol* 2001;19(6):1759-67.
- Zhang Y, Yang Y, Zhang Z, et al. Neurokinin-1 Receptor Antagonist-Based Triple Regimens in Preventing Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Network Meta-Analysis. *Natl Cancer Inst* 2017;109(2).
- Koo WH, Ang PT. Role of maintenance oral dexamethasone in prophylaxis of delayed emesis caused by moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 1996;7:71-4.
- Sutherland A, Naessens K, Plugge E, et al. Olanzapine for the prevention and treatment of cancer-related nausea and vomiting in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;9:CD012555.
- Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017;35:3240-61.
- De las Peñas R, Blasco A, De Castro J, et al. SEOM Clinical Guideline update for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (2016). *Clin Transl Oncol* 2016;18:1237-42.
- Colomer Bosch R. En: Cortes-Funes H. *Tratado de oncología*. Tomo II. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2009.
- Casciato DA. *Manual de oncología clínica*. 6.ª edición. Madrid: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
- Milles SS, Muggla AL, Spiro HM. Colonic histologic changes induced by 5-fluorouracil. *Gastroenterology* 1962;43:391-9.
- Benson AB 3rd, Ajan JA, Catalano RB, et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrheal. *J Clin Oncol* 2004;22:2918.
- Salib F, Hagipantelli R, Misset JL, et al. Pathophysiology and therapy of irinotecan-induced delayed-onset diarrhea in patients with advance colorectal cancer: a prospective assessment. *J Clin Oncol* 1998;16:2745.
- Parnes HL, Fung E, Schiffer CA. Chemotherapy-induced lactose intolerance in adults. *Cancer* 1994;74:1629.
- Osterlund P, Ruotsalainen T, Peuhkuri K, et al. Lactose intolerance associated with adjuvant 5-fluorouracil-based chemotherapy for colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:696.
- Pearson AD, Craft AW, Pledger JV, et al. Small bowel function in acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child* 1984;59:460.
- Pettoello-Mantovani M, Guandalini S, diMartino L, et al. Prospective study of lactose absorption during cancer chemotherapy:

- feasibility of a yogurt-supplemented diet in lactose malabsorbers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;20:189.
37. Schwab M, Zanger UM, Marx C, et al. Role of genetic and non-genetic factors for fluorouracil treatment-related severe toxicity: a prospective clinical trial by the German 5-FU Toxicity Study Group. *J Clin Oncol* 2008;26:2131.
 38. Pullarkat ST, Stoehlmacher J, Ghaderi V, et al. Thymidylate synthase gene polymorphism determines response and toxicity of 5-FU chemotherapy. *Pharmacogenomics J* 2001;1:65.
 39. Hecht JR. Gastrointestinal toxicity of irinotecan. *Oncology (Williston Park)* 1998;12:72.
 40. Shah NT, Kris MG, Pao W, et al. Practical management of patients with non-small-cell lung cancer treated with gefitinib. *J Clin Oncol* 2005;23:165.
 41. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1454.
 42. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013;31:3327.
 43. Kim KB, Kefford R, Pavlick AC, et al. Phase II study of the MEK1/MEK2 inhibitor Trametinib in patients with metastatic BRAF-mutant cutaneous melanoma previously treated with or without a BRAF inhibitor. *J Clin Oncol* 2013;31:482.
 44. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012;367:107.
 45. Accessed on November 20, 2015. Available at: http://www.access-data.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206192s0001bl.pdf
 46. Rodríguez CA, Cruz Hernández JJ. Manual de urgencias en oncología. Madrid: Grupo Luzán 5; 2011.
 47. Barbounis V, Koumakis G, Vassilomanolakis M, et al. Control of irinotecan-induced diarrhea by octreotide after loperamide failure. *Support Care Cancer* 2001;9:258.
 48. Goumas P, Naxakis S, Christopoulou A, et al. Octreotide Acetate in the treatment of fluorouracil-induced diarrhea. *Oncologist* 1998;3:50.
 49. Weber JS, Dummer R, de Pril V, et al. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab: detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma. *Cancer* 2013;119:1675.
 50. Berman D, Parker SM, Siegel J, et al. Blockade of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 by ipilimumab results in dysregulation of gastrointestinal immunity in patients with advanced melanoma. *Cancer Immunol* 2010;10:11.
 51. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol* 2010; 11:155.
 52. Available at: http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/k/keytruda/keytruda_pi.pdf [Accessed on September 08, 2014]; available at: http://packageinserts.bms.com/pi/pi_opdivo.pdf [Accessed on December 23, 2014].
 53. Pesseaux P, Chenard MP, Bachellier P, et al. consequences of chemotherapy on resection of colorectal liver metastases. *J Visc Surg* 2010;147:e193-e201.
 54. Kooby DA, Fong Y, Suriawitana A, et al. Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. *J Gastrointest Surg* 2003;7:1034-44.
 55. Pawlik TM, Olin K, Gleisner AL, et al. Preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: impact on hepatic histology and postoperative outcome. *J Gastrointest Surg* 2007;11:860-8.
 56. Belghiti J, Hiramatsu K, Benoit S, et al. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg* 2000;191:38-46.
 57. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol* 2012;30:2691.
 58. Kim KW, Ramaiya NH, Krajewski KM, et al. Ipilimumab associated hepatitis: imaging and clinicopathologic findings. *Invest New Drugs* 2013;31:1071.
 59. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711.
 60. Ganapathi AM, Westmoreland T, Tyler D, et al. Bevacizumab-associated fistula formation in postoperative colorectal cancer patients. *J Am Coll Surg* 2012;214(4):582-8;discussion 588-90.
 61. Kabbinnar FF, Flynn PJ, Kozloff M, et al. Gastrointestinal perforation associated with bevacizumab use in metastatic colorectal cancer: results from a large treatment observational cohort study. *Eur J Cancer* 2012;48(8):1126-32.
 62. Schellhaas E, Loddenkemper C, Schmittl A, et al. Bowel perforation in non-small cell lung cancer after bevacizumab therapy. *Invest New Drugs* 2009;27(2):184-7.