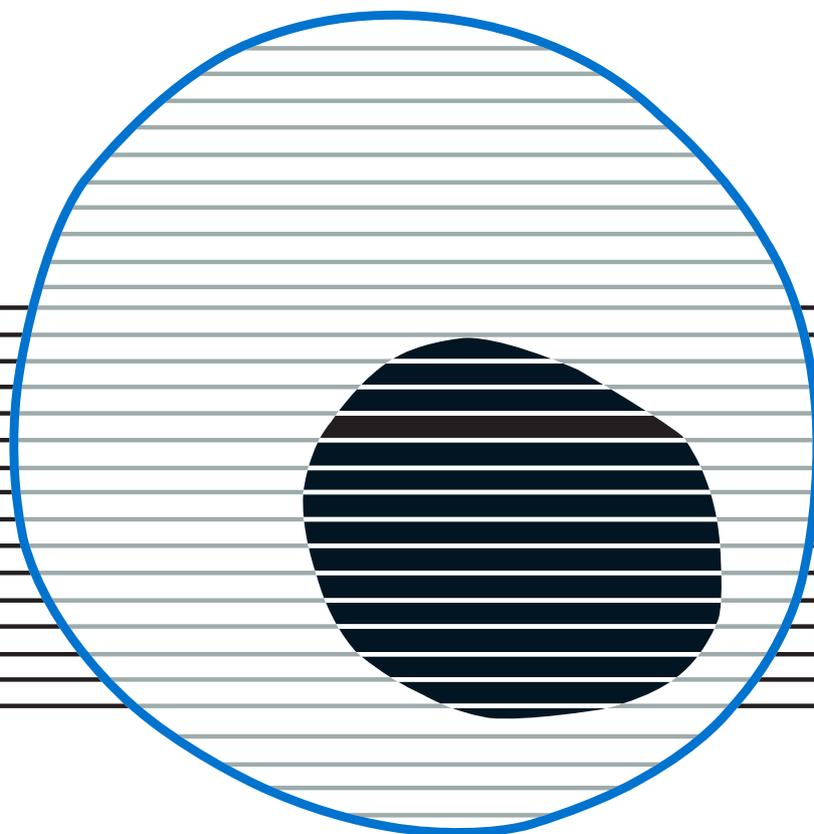


revisiones en

CÁNCER

TRATAMIENTO DE SOPORTE Y CALIDAD DE VIDA
DEL PACIENTE ONCOLÓGICO (I)

VOL. 34. NÚM. 4, 2020



revisiones en

CÁNCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Dr. D. Emilio Alba (Madrid)	Dr. D. Enrique Grande (Madrid)
Dr. D. Antonio Antón (Zaragoza)	Dr. D. Vicente Guillem (Valencia)
Dr. D. Enrique Aranda (Córdoba)	Dra. Dña. Dolores Isla (Zaragoza)
Dr. D. Manuel Benavides (Málaga)	Dr. D. Rafael López López (Santiago de Compostela)
Dra. Dña. Begoña de las Heras Bermejo (Valencia)	Dr. D. Guillermo López Vivanco (Bilbao)
Dr. D. Carlos Camps (Valencia)	Dra. Dña. Ana Lluch (Valencia)
Dr. D. Alfredo Carrato (Madrid)	Dr. D. Salvador Martín Algarra (Pamplona)
Dr. D. Javier Casinello (Guadalajara)	Dr. D. Fernando Moreno (Madrid)
Dr. D. Manuel Codes (Sevilla)	Dr. D. Alberto Ocaña (Madrid)
Dr. D. Juan Jesús Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. D. Pedro Pérez Segura (Madrid)
Dr. D. Luis de la Cruz (Sevilla)	Dr. D. Javier Puente (Madrid)
Dr. D. Emilio Esteban (Oviedo)	Dr. D. Fernando Rivera (Santander)
Dra. Dña. Enriqueta Felip (Barcelona)	Dr. D. Delvys Rodríguez Abreu (Las Palmas)
Dr. D. Jaime Feliu (Madrid)	Dr. D. Álvaro Rodríguez Lescure (Alicante)
Dr. D. Jesús García Foncillas (Madrid)	Dr. D. Ramón Salazar (Barcelona)

© Copyright 2020. ARÁN EDICIONES, S. L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.
Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.
Depósito Legal: M-19548-1987.

Esta publicación se encuentra indexada en: Scopus, EMBASE (Excerpta Médica), Latindex

ARÁN EDICIONES, S. L.

c/ Castelló, 128, 1.º - 28006 Madrid - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87

Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com

Departamento Editorial: Telf. 91 782 00 35

<http://www.grupoaran.com>



revisiones en

CÁNCER

SUMARIO

VOL. 34

NÚM. 4

Deterioro cognitivo asociado al cáncer: estado del arte-“chemobrain” A. Pertejo Fernández, Á. Pinto Marín	167
Escalas para medir la calidad de vida en el paciente con cáncer M. Herrera de la Muela	177
Nutrición del enfermo con cáncer R. M. Pallarés Gasulla, M. Pazos Guerra, M. G. Hernández Núñez, C. Marcuello Foncillas, N. Pérez Ferre, I. Moraga Guerrero, M. Á. Rubio Herrera, P. Matía Martín	183
El impacto del diagnóstico y del tratamiento oncológico en la sexualidad de las personas con cáncer. Recomendaciones para la práctica clínica C. Yélamos Agua	193
Preservación de la fertilidad en el paciente con cáncer M. C. Guillén Sacoto, O. Martínez Sáez, N. Chic Ruché, R. Moreno, M. Vidal Losada, B. Adamo, M. Muñoz Mateu1	203
Dolor oncológico C. Jara Sánchez, C. Beato Zambrana	212
Soporte con factores estimulantes granulocitos (G-CSF) J. Muñoz Langa, M. Tapia Céspedes, L. M. Candia Montero, C. Sabater González, V. Seguí Manzaneque	221

revisiones en

CÁNCER

SUMMARY

VOL. 34

No. 4

Cancer-related cognitive impairment: the state of the art -“chemobrain” A. Pertejo Fernández, Á. Pinto Marín	167
Scales to measure quality of life in cancer patients M. Herrera de la Muela	177
Nutrition of the cancer patient R. M. Pallarés Gasulla, M. Pazos Guerra, M. G. Hernández Núñez, C. Marcuello Foncillas, N. Pérez Ferre, I. Moraga Guerrero, M. Á. Rubio Herrera, P. Matía Martín	183
Impact of cancer diagnosis and treatment on the sexuality of people with cancer. Recommendations for clinical practice C. Yélamos Agua	193
Preservation of fertility in the cancer patient M. C. Guillén Sacoto, O. Martínez Sáez, N. Chic Ruché, R. Moreno, M. Vidal Losada, B. Adamo, M. Muñoz Mateu1	203
Dolor oncológico C. Jara Sánchez, C. Beato Zambrana	212
Support with granulocyte stimulating factors (G-CSFs) J. Muñoz Langa, M. Tapia Céspedes, L. M. Candia Montero, C. Sabater González, V. Seguí Manzaneque	221

Deterioro cognitivo asociado al cáncer: estado del arte-“chemobrain”

A. PERTEJO FERNÁNDEZ, Á. PINTO MARÍN

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz. IdiPAZ. Madrid

RESUMEN

A pesar de los grandes avances en la oncología en los últimos años, el deterioro cognitivo asociado al cáncer sigue siendo una queja frecuente en los pacientes oncológicos, sobre todo durante y después de los tratamientos, algo que se convierte en un problema de gran relevancia. El deterioro cognitivo no se limita a la quimioterapia, también se asocia a las terapias diana y la inmunoterapia. Se caracteriza por un deterioro de las funciones cognitivas como la concentración, la atención, la memoria y las funciones ejecutivas, lo que puede afectar negativamente a la calidad y a las decisiones terapéuticas. Puede estar presente antes del inicio de la quimioterapia en hasta el 30 % de los pacientes y persistir años después de finalizado el tratamiento en ≥ 50 % de ellos. Además de las quejas subjetivas referidas por los pacientes, el deterioro cognitivo ha podido objetivarse mediante test neuropsicológicos objetivos y técnicas de neuroimagen, aunque los mecanismos patogénicos subyacentes no son claramente conocidos.

PALABRAS CLAVE: Deterioro cognitivo. *Chemobrain*. Tratamientos oncológicos.

INTRODUCCIÓN

Los avances en la oncología en las últimas décadas y el desarrollo de nuevos fármacos han conseguido mejorar la supervivencia de muchos pacientes y disminuir las tasas de recidiva y progresión. Estas mejoras en la supervivencia han convertido en muchos casos el manejo del paciente oncológico en un escenario

ABSTRACT

The last few years have seen major advances in diagnostic and therapeutic strategies in oncology. Nevertheless, cancer-related cognitive impairment (CRCI) is still frequently reported in cancer patients, particularly during and after oncological treatment, and has become an increasing concern. CRCI is not limited to chemotherapy; it can also be related to targeted therapies and immunotherapy. CRCI is characterized as deficits in areas of cognition including memory, concentration, attention and executive function. It can negatively affect patients' quality of life and impact treatment decisions. CRCI can be detected in up to 30 % of patients prior to chemotherapy and it is reported by ≥ 50 % of cancer patients after oncological treatments. CRCI has been verified by subjective reports and objective neuropsychological tests and neuroimages, although underlying mechanisms remain unclear. Cognitive rehabilitation is a promising strategy to help patients cope with cognitive difficulties and improve quality of life during and after cancer.

KEYWORDS: *Cancer-related cognitive impairment. Chemobrain. Cancer treatments.*

a más largo plazo, incluso aquellos casos de pacientes metastásicos.

Las cifras de supervivientes al cáncer en España se estiman en más de 1 600 000 personas, con más de 30 millones en todo el mundo. Cifras que, de acuerdo a las estimaciones de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), continuarán aumentando, con una media de unos 100 000 nuevos largos supervivientes

al año y una prevalencia estimada en torno al millón de personas (1). Sin embargo, a pesar de todas las mejoras experimentadas en los últimos años, tanto los pacientes que se encuentran en tratamiento oncológico como aquellos que han superado la enfermedad se enfrentan también a una serie de aspectos físicos, cognitivos, psicológicos y emocionales relacionados no solo con la propia enfermedad, sino con los tratamientos utilizados para combatirla. Entre ellos, se encuentra el conocido como *chemobrain*, término que engloba un conjunto de efectos secundarios cognitivos asociados al tratamiento, independientes del tipo de cáncer, que pueden afectar tanto a la concentración como a la atención y a la memoria (2) y que pueden persistir en algunos pacientes incluso años después de haber finalizado el tratamiento. Los pacientes aquejados de estos síntomas cognitivos refieren, entre otros, problemas de concentración, dificultad para el aprendizaje, para recordar nombres, números y realizar varias tareas de forma simultánea, así como alteraciones en la memoria reciente y la memoria de trabajo. Estos síntomas pueden ser manifestados por los pacientes como quejas cognitivas o ser objetivados por el propio profesional mediante técnicas de neuroimagen o exámenes neuropsicológicos.

Era sabido que los tratamientos oncológicos dirigidos a tumores del sistema nervioso central tenían un impacto a nivel cognitivo. Sin embargo, a lo largo de los años, se ha ido incrementando la evidencia sobre cómo también en el resto de tumores los tratamientos antineoplásicos pueden tener efectos secundarios cognitivos, tanto agudos como a largo plazo, y que tienen un impacto en la esfera funcional, social, ocupacional, la capacidad para el trabajo y aprendizaje y la calidad de vida de los pacientes (3-6). Por ello, es tan importante poder comprender estos cambios cognitivos y su impacto en la vida de los pacientes, ya que un volumen muy importante de ellos se somete cada año a tratamientos oncológicos en todo el mundo y cada vez son más los pacientes y supervivientes al cáncer que tienen que lidiar con estas secuelas cognitivas (7).

De hecho, la demanda cada vez mayor de avances en el conocimiento y en el manejo de estos déficits por parte de los pacientes y supervivientes al cáncer ha conseguido finalmente que se centre la atención en ellos y, que progresivamente, a lo largo de los años, se haya creado un creciente cuerpo de investigación interesado en investigar la naturaleza y el alcance del daño cognitivo de los tratamientos oncológicos (8). En esta misma línea de atención a la calidad de vida del paciente oncológico, organizaciones como la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) y la Comisión para el Cáncer del Colegio Americano de Cirujanos, promueven un plan de cuidados para los

supervivientes al cáncer en el que se tenga en cuenta la calidad de vida y el bienestar del paciente tras los tratamientos oncológicos, incluidos los aspectos cognitivos (9).

La mayoría de los estudios realizados históricamente se han centrado en las pacientes con cáncer de mama que han recibido tratamiento adyuvante de quimioterapia; sin embargo, por la naturaleza de los tratamientos que se emplean, estos efectos suelen aparecer con mayor frecuencia en las neoplasias hematológicas, de colon o de pulmón (8). Además de las quejas subjetivas referidas por los pacientes, también puede detectarse de manera objetiva este deterioro cognitivo en forma de déficits de memoria, atención, alteración en las funciones ejecutivas y disminución en la velocidad de procesamiento de la información, entre otros. De hecho, este deterioro cognitivo es referido por hasta el 50-75 % de las pacientes con cáncer de mama que finalizan el tratamiento con quimioterapia; sin embargo, es detectado de manera objetiva solo en el 15-25 % de las mujeres (7,10-14). Aunque estas alteraciones son en su mayoría leves y transitorias para la mayoría de las pacientes y van disminuyendo progresivamente a lo largo de los 6 a 12 meses después del tratamiento, en algunas mujeres este deterioro puede perdurar entre 10 y 20 años tras haber finalizado la quimioterapia (15-17).

Si bien el término utilizado inicialmente para describir este conjunto de síntomas fue *chemobrain*, es cierto que el deterioro cognitivo puede darse con fármacos diferentes a la quimioterapia (hormonoterapia, terapias dirigidas, inmunoterapia...) e incluso estar presente antes de haber iniciado el tratamiento (18-21). Por ello, este conjunto de síntomas también es reconocido hoy en día como “deterioro cognitivo asociado al cáncer”, un término más actualizado, teniendo en cuenta los avances en el arsenal terapéutico oncológico y en el conocimiento de esta patología. Está descrito un déficit cognitivo antes de empezar la quimioterapia de en torno al 20-30 % de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama (15).

El hecho de que estos déficits puedan estar presentes incluso antes de empezar el tratamiento, no se relaciona solo con factores psicológicos, sino también con mecanismos biológicos. A día de hoy sigue sin conocerse con exactitud si el deterioro cognitivo resulta del tratamiento del cáncer en sí o de factores psicológicos. Hay muchos mecanismos complejos potencialmente involucrados en la neurotoxicidad, tanto el originado de manera directa por la quimioterapia u otros tratamientos oncológicos como indirectamente por el aumento de los niveles de citoquinas, diferentes comorbilidades, factores genéticos y la edad. Se llevará a cabo una revisión de todo ello en este capítulo (15) (Fig. 1).

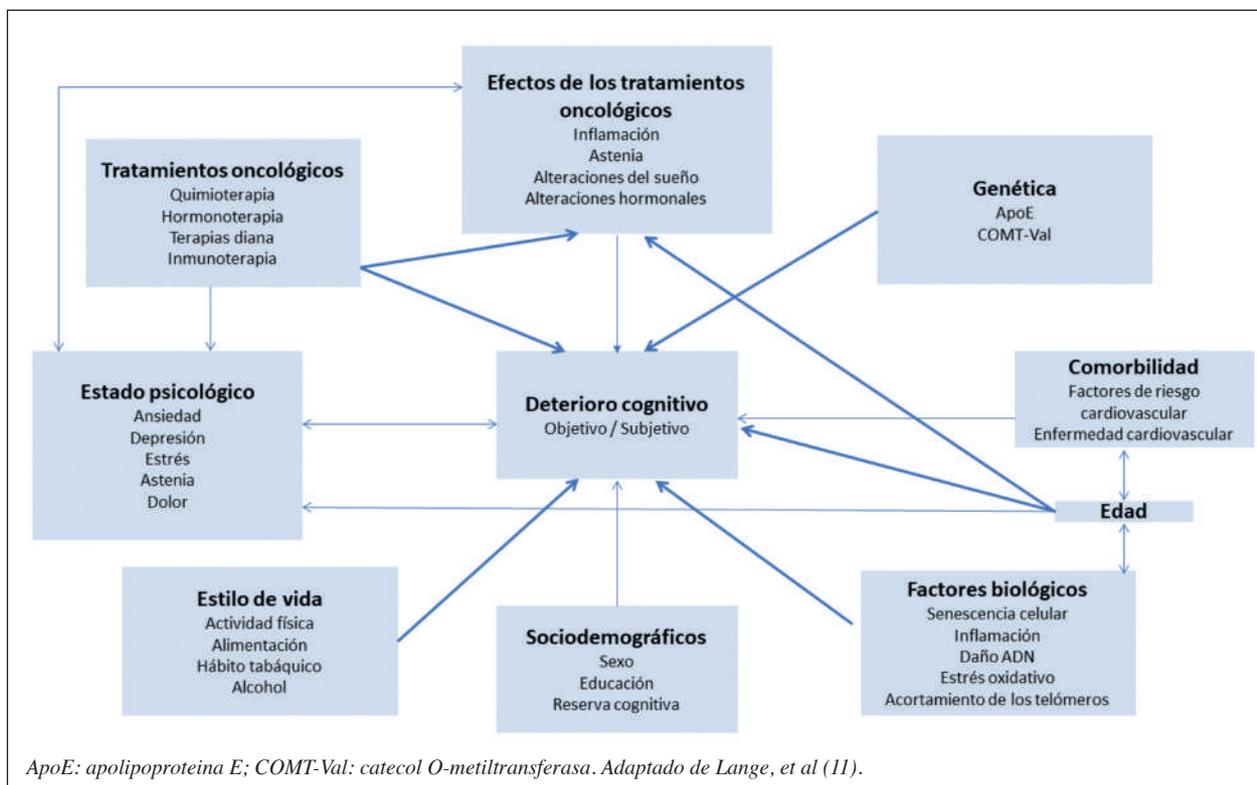


Fig. 1. Factores que contribuyen al deterioro cognitivo asociado al cáncer.

POTENCIALES FACTORES DE RIESGO. FACTORES PSICOLÓGICOS, SOCIODEMOGRÁFICOS Y FACTORES GENÉTICOS INVOLUCRADOS

El hecho de que un subgrupo de pacientes tenga un deterioro cognitivo persistente incluso tiempo después de haber finalizado el tratamiento oncológico obliga a pensar en la importancia de poder detectar los factores de riesgo que puedan estar implicados en este deterioro neurológico. Son muchos los factores potencialmente involucrados en el desarrollo del deterioro cognitivo, incluyendo factores psicológicos, variables sociodemográficas y factores genéticos que pudieran facilitar una cierta predisposición.

Se ha hipotetizado que entre los mecanismos por los QUE la quimioterapia puede inducir neurotoxicidad y trastornos cognitivos se encuentra la liberación de mediadores proinflamatorios tales como las citoquinas, las quimiocinas, radicales libres de oxígeno, la activación de la microglía, astrogliosis, degeneración de la mielina y la potencial alteración de la barrera hematoencefálica (14).

ASTENIA, FACTORES PSICOLÓGICOS Y SOCIODEMOGRÁFICOS

La ansiedad, la depresión y la astenia son síntomas frecuentes en los pacientes oncológicos y deben tenerse en

consideración a la hora de evaluar el posible deterioro cognitivo. Son muchos los estudios que han mostrado la asociación entre las quejas cognitivas y la ansiedad, la depresión, los síntomas de estrés posttraumático y los cambios en el humor. De igual modo, la astenia y el insomnio son síntomas con una frecuente asociación con el deterioro cognitivo. Entre los factores de riesgo que podrían predisponer a estos síntomas se encuentra el nivel educativo, el nivel de inteligencia premórbida y la reserva cognitiva (11).

ENVEJECIMIENTO

Aunque la edad es un factor de riesgo tanto para el cáncer como para el deterioro cognitivo, y a pesar de la potencial repercusión de estos en la autonomía del paciente, pocos estudios se han centrado en evaluar el deterioro cognitivo asociado al cáncer en pacientes mayores de 60-65 años. Aunque muchos estudios han mostrado el impacto de la edad en el deterioro cognitivo asociado al cáncer, hay resultados contradictorios con otros trabajos que no apoyan la edad como un posible factor de riesgo.

Por el momento, no hay evidencia de que el cáncer ni sus tratamientos induzcan o favorezcan el desarrollo de Alzheimer; sin embargo, sí parece haber evidencia de que incrementa el riesgo de demencia (22). A día de hoy sigue siendo un problema el poder identificar y discernir

precozmente los signos y los síntomas asociados de la demencia asociada a la edad frente al deterioro cognitivo asociado al tratamiento oncológico (11).

En las pacientes con cáncer de mama mayores de 65 años se vio que hasta un 49 % presentaba un deterioro cognitivo objetivo al finalizar el tratamiento adyuvante, una proporción mayor de la reportada en mujeres más jóvenes. De hecho, las pacientes de mayor edad eran más propensas a presentar un deterioro cognitivo asociado a la quimioterapia, sobre todo con docetaxel (23). Una alta reserva cognitiva se ha asociado con una mayor resiliencia a la hora de resistir el potencial daño neurológico de la quimioterapia, mientras que reservas cognitivas bajas hacen a los pacientes más vulnerables a estos daños (7,15).

BIOMARCADORES Y PREDISPOSICIÓN GENÉTICA

Los estudios realizados para detectar posibles factores de riesgo o cierta predisposición genética han mostrado una correlación de los niveles de citoquinas o inflamación con el estado neurobiológico. Los biomarcadores más fiables del deterioro cognitivo parecen ser las citoquinas (IL-6, TNF- α , etc.), los receptores de citoquinas y los componentes de la inflamación, mientras que la detección de ADN mitocondrial en la sangre periférica parece relacionarse específicamente con la astenia durante la quimioterapia (11). Dentro de los marcadores neuronales, durante los tratamientos oncológicos se ha detectado una disminución del ratio N-acetil aspartato (NAA)/colina (Cho) y NAA/ mio-Inositol (myo-I) (24).

Se han explorado también los polimorfismos de nucleótido único (SNP) en otros estudios. De acuerdo a la teoría del deterioro cognitivo asociado a la inflamación, se estableció una relación protectora entre el SNP IL1R1 rs2287047 y las quejas cognitivas en las pacientes supervivientes al cáncer de mama. Las variantes alélicas de APOE-4 podrían contribuir a un peor rendimiento cognitivo tras la quimioterapia o la hormonoterapia en el cáncer de mama. Se han visto reducciones en el volumen del lóbulo prefrontal de forma específica en pacientes tratados con quimioterapia con un peor rendimiento cognitivo asociado a un incremento en los niveles de TNF- α y en los portadores de APOE-4, proporcionando una fuerte correlación entre la inflamación, la función cerebral y el deterioro cognitivo posquimioterapia (25). El SNP Rs165599 encontrado en el gen *COMT* (catecol O-metiltransferasa) se asoció con alteraciones en la memoria retrospectiva en los pacientes que recibían quimioterapia, lo que sugiere que la vía metabólica de *COMT* tiene un papel determinante en el deterioro cognitivo asociado al cáncer (26). Revisiones recientes avalan también estos hallazgos (27) al encontrar nuevamente asociados al deterioro cognitivo los polimorfismos *COMT*-Val, APOE-4, niveles eleva-

dos de citoquinas proinflamatorias en el plasma, niveles elevados de interleuquina 6 y las cifras de hemoglobina durante el tratamiento con quimioterapia. Aunque se han encontrado varios potenciales biomarcadores predictivos, como factores biológicos en sangre periférica y polimorfismos genéticos, que pueden predisponer al desarrollo de trastornos cognitivos, estos hallazgos requieren todavía de validación en series más largas (27).

EFFECTOS DEL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO SOBRE LAS FUNCIONES COGNITIVAS

QUIMIOTERAPIA

A día de hoy se encuentra ampliamente aceptado que la quimioterapia puede inducir cambios neurocognitivos, sobre todo en los dominios de la memoria, la concentración, la velocidad de procesamiento de la información y las funciones ejecutivas (13). Las primeras revisiones sistemáticas que se llevaron a cabo al respecto datan de los años 1990 y 2000, pero sin evaluar el estado cognitivo pretratamiento de las pacientes. El primero en hacerlo fue Wefel, *et al.*, en 2004, que demostraron la importancia de evaluar a lo largo del tiempo, ya que de no haberlo hecho así, se hubiera considerado como sin deterioro a un 46 % de mujeres que sí sufrieron una disminución de sus habilidades cognitivas a lo largo del curso del tratamiento. Aunque la puntuación en el test final estuviera dentro del rango de la normalidad, fue inferior a la puntuación de los test iniciados pretratamiento. Este hallazgo fue muy importante, ya que el deterioro cognitivo puede ser muy sutil (28).

A lo largo de las últimas décadas, se han llevado a cabo más de 20 estudios prospectivos longitudinales que han evaluado el estado cognitivo basal y postratamiento con quimioterapia, en su mayoría en mujeres con cáncer de mama. En estos estudios se objetivó que los dominios mayormente afectados eran los correspondientes a las funciones ejecutivas, la memoria, la velocidad psicomotora y la atención, que se veían disminuidas o alteradas hasta en un 12-82 % de pacientes (11).

No todos los estudios encontraron las mismas variaciones en los mismos dominios, pero es cierto que muchos de ellos tenían tamaños muestrales pequeños y que se utilizaron diferentes herramientas de evaluación cognitiva (28). Junto con el deterioro valorable de manera objetiva, las quejas cognitivas subjetivas también son uno de los mayores efectos secundarios neurológicos reportado por los pacientes (sobre todo las de cáncer de mama) y sugieren un efecto negativo temporal de la quimioterapia sobre la cognición. Las pacientes con cáncer de mama son las que más quejas de este tipo presentan, sobre todo a nivel de memoria y funciones ejecutivas (una de cada cinco pacientes) (29), quienes llegan a re-

portar más limitaciones cognitivas que antes del inicio del tratamiento (45,2 % frente a 10,4 %) (30).

Los pacientes con cáncer de colon también presentan más quejas cognitivas, sobre todo dentro de los seis primeros meses de tratamiento frente a aquellos sin quimioterapia (32 % frente a 16 %). En un pequeño grupo de pacientes con cáncer colorrectal, el deterioro cognitivo asociado al cáncer supuso un detrimento en su calidad de vida, aunque no pareció afectar a la capacidad de desempeñar sus funciones habituales ni a sus relaciones (11).

HORMONOTERAPIA

El deterioro neurológico de las pacientes con cáncer de mama tras la quimioterapia ha sido ampliamente estudiado, pero la mayoría de los estudios para evaluar el impacto de las terapias endocrinas a nivel cognitivo no tenía poder estadístico suficiente como para poder examinar la neurotoxicidad de forma independiente a la potencialmente provocada por la quimioterapia previa. Aunque los resultados de los ensayos clínicos por lo general no son concluyentes, los inhibidores de la aromatasa han sido finalmente asociados con el deterioro cognitivo asociado al cáncer (13).

Las pacientes con cáncer de mama tratadas con inhibidores de la aromatasa (anastrozol) presentaron peores puntuaciones en los test que evaluaban las funciones ejecutivas hasta 18 meses después de haber empezado el tratamiento, empeorando también la memoria de trabajo y la concentración. Se ha visto que también la supresión ovárica puede incrementar las quejas cognitivas subjetivas, pero sin tener un impacto significativo a nivel objetivo.

En el cáncer de próstata, el impacto de la deprivación androgénica a nivel cognitivo es en general menos marcado, y las funciones oculomotoras son las más afectadas. Se ha visto que hasta un 20 % de los pacientes en tratamiento con análogos de la LH-RH presentan un deterioro cognitivo a los seis meses de su inicio. Resultados recientes del estudio AQUARIUS muestran cómo aquellos pacientes en tratamiento con enzalutamida presentaban mayor astenia y deterioro cognitivo (con pérdida de memoria y disminución de habilidades cognitivas) que aquellos pacientes en tratamiento con abiraterona-prednisona. Estos efectos se veían en los primeros meses del tratamiento (31).

INMUNOTERAPIA

Aunque los efectos de la quimioterapia a nivel cognitivo son conocidos desde hace tiempo, los efectos de la inmunoterapia, ya sea mediante los inhibidores

de puntos de control inmune o las terapias de células T con receptores quiméricos de antígenos (CAR-T), son muy poco conocidos. La inmunoterapia se ha establecido como una nueva herramienta terapéutica que, a pesar de los importantes beneficios que ha conseguido para ciertos tipos de tumores, también puede provocar cierto grado de inflamación sistémica y repercutir, por tanto, en cambios neurobiológicos. Su asociación con la quimioterapia y la radioterapia ha mostrado resultados prometedores en varios tipos tumorales, pero puede potenciar la neurotoxicidad, con un impacto negativo en las funciones cognitivas (14,32).

Sin embargo, en los grandes ensayos pivotaes de inmunoterapia no se ha evaluado de forma específica el deterioro cognitivo asociado al tratamiento, por lo que este potencial efecto secundario puede haber sido infraestimado. De forma global, la incidencia de neurotoxicidad reportada con estos tratamientos ha sido del 3,8 % al 6,1 % en monoterapia y hasta del 12 % con las combinaciones. La mayoría fueron de grado leve, con una incidencia de eventos de alto grado inferior al 1 % para todos los tipos de tratamiento (14,33). El espectro clínico de esta neurotoxicidad inmunomediada es muy amplio. La cefalea, la encefalopatía y la meningitis son los más frecuentes; sin embargo, el deterioro cognitivo puede presentarse de muy diversas y sutiles formas, que puedan llegar a pasar desapercibidas y, por tanto, no reportadas en los ensayos clínicos.

La hipofisitis también ha sido descrita, lo que sugiere que la inmunoterapia, a través de la disregulación de la hipófisis y con los consecuentes cambios hormonales del sistema neuroendocrino, también puede producir astenia y fallos cognitivos sin llegar a causar daño cerebral de manera directa. La astenia puede ser una de esas formas de presentación, con una influencia directa en el rendimiento y en la capacidad cognitiva de los pacientes, como ha quedado establecido con la quimioterapia. La astenia es uno de los eventos adversos inmunomediados más reportados (34,35), con una incidencia superior al 20 % con los inhibidores de PD-1 y CTLA-4. Cabe pensar, por lo tanto, que los pacientes tratados con inmunoterapia podrán tener también cierto grado de deterioro cognitivo que no está siendo adecuadamente reportado a día de hoy. En el ámbito de los inhibidores de puntos de control inmune, solo ha habido un ensayo clínico que expresamente haya evaluado el deterioro cognitivo. Se trataba de un estudio con un reducido tamaño muestral (15 pacientes adultos oncológicos) que se encontraban en tratamiento con nivolumab, pembrolizumab o ipilimumab. Basándose en los resultados de diferentes test cognitivos, los autores concluyeron que el deterioro neurológico estaba relacionado con la quimioterapia recibida previamente y no con la inmunoterapia en sí. Sin embargo, el estudio presentaba numerosas limitaciones, entre ellas, la reducida

muestra y el hecho de no haber dividido a los pacientes en dos cohortes en función de la exposición previa o no a la quimioterapia, lo que hace muy difícil poder extraer conclusiones definitivas (36).

Un ensayo preclínico llevado a cabo en modelos animales nos permite profundizar un poco más en este terreno. El estudio evaluaba el efecto de la radioterapia administrada fuera del sistema nervioso central en combinación con inmunoterapia. Por sus resultados sabemos que, aunque esta combinación es efectiva a la hora de controlar el crecimiento tumoral, provoca neurotoxicidad cognitiva en forma de ansiedad, cambios en el comportamiento y alteración de las funciones ejecutivas (14,32). Los mecanismos por los que los inhibidores de puntos de control inmune alteran las funciones cognitivas no se conocen bien. En este estudio se vio que, a nivel celular, los ratones que recibían inmunoterapia tanto en monoterapia como combinada con radioterapia presentaban niveles más altos de citoquinas proinflamatorias en sangre. Algunos estudios clínicos sugieren que estas citoquinas podrían constituir un potencial biomarcador para el deterioro cognitivo al tener cierto papel causal al poder cruzar la barrera hematoencefálica y ser las responsables de llevar este estado proinflamatorio al cerebro (37). Recientemente se ha visto cómo en aquellos pacientes con neurotoxicidad inmunomediada severa en etapas iniciales del tratamiento con inhibidores de PD-1 en monoterapia o en combinación con anti-CTLA4 la expresión de ciertas citoquinas está aumentada de forma significativa (38).

La cuestión del deterioro cognitivo asociada mediada por la inmunoterapia es aún más relevante al hablar de la terapia CAR-T, puesto que uno de sus eventos adversos más importantes está relacionado con el síndrome de liberación de citoquinas (SLC), en forma de “tormenta de citoquinas” al ser liberadas de forma masiva, y que puede afectar a múltiples órganos, entre ellos el cerebro, en forma de la encefalopatía, debilidad muscular, cefaleas o convulsiones (39). Todas las terapias de CAR-T tienen cierto grado de SLC en alguna forma, y hasta el 27 % de ellas llega a presentarlo de forma grave y a requerir apoyo en una unidad de cuidados intensivos (40).

La encefalopatía asociada a las terapias CAR-T es el segundo evento adverso más frecuente y representa una importante causa de potencial morbimortalidad. Estos síntomas neurológicos no son infrecuentes: hasta el 40 % de los pacientes puede llegar a presentarlos en formas graves y, a veces, fatales (40). Aunque la encefalopatía puede ocurrir sin SLC, generalmente ocurre de forma simultánea (91 %). Estos eventos precisan de vigilancia neurológica estrecha, y debería prestarse especial atención a las funciones cognitivas, puesto que esta liberación masiva de citoquinas puede tener un impacto en ellas (41).

TERAPIAS DIANA

Aunque, al igual que con la inmunoterapia, son menos conocidos, resultados iniciales de estudios con terapias diana sugieren también la existencia de un impacto cognitivo asociado al tratamiento en ciertos subgrupos de pacientes. Se ha descrito cierto grado de deterioro cognitivo a largo plazo en relación a los tratamientos con antiangiogénicos; en concreto, el anticuerpo monoclonal anti-VEGF bevacizumab (35). La etiopatogenia subyacente se cree que está relacionada con la reducción de la plasticidad sináptica del hipocampo, sobre todo después de tratamientos prolongados con bevacizumab. Las neuronas piramidales CA1 expresan VEGF y su reducción dificulta el aprendizaje y la memoria. Las terapias cognitivas de soporte no han mostrado beneficio alguno en mejorar el deterioro neurológico, por lo que en estos casos debería hacerse un seguimiento neurológico-cognitivo estrecho a los pacientes para poder detectar los principios del deterioro y valorar con el paciente el potencial riesgo-beneficio de mantener la terapia. Aún no está esclarecido si el deterioro es reversible al finalizar el tratamiento con bevacizumab (35). También se ha observado un deterioro cognitivo en hasta un 31 % de los pacientes con cáncer renal metastásico que se encontraban en tratamiento con antiangiogénicos de manera independiente de la astenia asociada al tratamiento (42). En esta misma línea, un estudio en animales mostró cómo, aunque los cerebros de ratones tratados con everolimus no presentaban un deterioro en el rendimiento cognitivo ni modificaciones en la proliferación celular a nivel del hipocampo, sí presentaban pérdida de peso y alteraciones en la actividad de las áreas neuronales correspondientes a los ciclos de vigilia y sueño. (32,42) (Tabla I).

DIAGNÓSTICO

NEUROIMAGEN

Muchos estudios transversales han documentado mediante imágenes de resonancia magnética disminuciones en la sustancia gris, sobre todo frontal y del hipocampo, y de la integridad de la sustancia blanca en los supervivientes al cáncer tratados con quimioterapia, aunque también ha habido estudios en los que no se han encontrado dichas reducciones. Estudios longitudinales han mostrado resultados similares, con una disminución inicial en la densidad de la materia gris frontal bilateral, temporal y cerebelosa en el primer mes posquimioterapia, con una recuperación parcial al año de haber finalizado el tratamiento frente a aquellos sujetos sanos o aquellos pacientes que no recibieron quimioterapia.

En un segundo tiempo, mostraban también una disminución de la integridad de la sustancia blanca frontal, parietal y occipital en aquellos que habían estado ex-

TABLA I
MECANISMOS INVOLUCRADOS EN EL DETERIORO COGNITIVO ASOCIADO
A LOS TRATAMIENTOS ONCOLÓGICOS. ADAPTADO DE LANGE, ET AL. (11)

<i>Tratamientos oncológicos (principales fármacos estudiados)</i>	<i>Funciones cognitivas afectadas</i>	<i>Potenciales mecanismos implicados</i>
Quimioterapia • Doxorrubicina • Taxol • Metotrexato • Fluorouracilo	Memoria, velocidad de procesamiento atención, funciones ejecutivas	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de la neuragénesis • Disrupción de la mielina y de los precusores de oligodendrocitos • Disfunción mitocondrial • Aumento de la producción periférica y cerebral de citoquinas
Hormonoterapia • Inhibidores de aromatasa • Antiestrógenos • Terapia de deprivación androgénica	Funciones ejecutivas, memoria de trabajo, concentración, funciones oculomotoras	<ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones en el eje hipotálamo- hipofisario-adrenal
Terapias diana • Antiangiogénicos	Astenia, memoria de trabajo	<ul style="list-style-type: none"> • Elevación del factor de crecimiento endotelial vascular en plasma (astenia) • Leucoencefalopatía • Inhibición de la potenciación a largo plazo
Inmunoterapia • Anti-CTLA-4 • Anti PD-L1	Cefalea, encefalopatía, astenia, meningitis, hipofisitis y trastornos endocrinos secundarios,	<ul style="list-style-type: none"> • Activación de la microglía • Aumento de las citoquinas proinflamatorias con potencial capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica • Tormenta de citoquinas

puestos a la quimioterapia, mientras que no se objetivaban cambios en el grupo de pacientes sin exposición a quimioterapia o en los controles sanos (43,44). Estudios que utilizaron técnicas de neuroimagen funcional, como la tomografía de emisión de positrones (PET) y la resonancia magnética funcional (RMF), mostraron también áreas cerebrales con una menor activación durante el desarrollo de tareas cognitivas en aquellos supervivientes que habían recibido quimioterapia frente a los que no (7). Todos estos cambios expuestos en los estudios se correlacionan con los déficits cognitivos presentados por los pacientes tras recibir los tratamientos oncológicos. De hecho, se han descrito igualmente mecanismos compensatorios de hiperactivación cerebral para ayudar a mantener la función cognitiva a pesar del daño cerebral originado por los tratamientos antineoplásicos (11).

EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

No es una práctica común realizar una evaluación cognitiva rutinaria a los pacientes durante el tratamiento

y generalmente suele reservarse solo para aquellos pacientes en los que el deterioro cognitivo está teniendo un impacto negativo en su calidad de vida o funcionalidad. Las escasas evaluaciones realizadas se hacen generalmente en el contexto de un ensayo clínico y no en la práctica habitual. Sin embargo, estamos viendo la alta prevalencia de estos déficits y la considerable repercusión en la calidad de vida que tiene para muchos pacientes, incluso sin llegar a causar un deterioro objetivable, así como la importancia de tener herramientas para su detección de cara a poder llevar posteriormente un manejo adecuado.

Los test neuropsicológicos más utilizados comprenden aquellos que evalúan los dominios cognitivos y las funciones intelectuales antes del inicio del tratamiento y durante el seguimiento (45). Los test neuropsicológicos deben ser adecuadamente seleccionados atendiendo a su fiabilidad y a su validez, así como por su adecuación a las características de la población a la que van destinados (8). Un inconveniente de los estudios clásicos sobre deterioro cognitivo asociado al cáncer era la disparidad de test neuropsicológicos que se utilizaban

para su evaluación (lo que dificultaba las comparaciones entre poblaciones y la extrapolación de resultados), el excesivo tiempo requerido para la realización de algunas baterías neuropsicológicas, la escasa validez ecológica de ciertas pruebas y la escasa sensibilidad al deterioro sutil (8). Las recomendaciones del International Cognition and Cancer Task Force (ICCTF) para futuros ensayos clínicos que evalúen el deterioro cognitivo destacan la importancia de realizar una evaluación inicial antes de empezar el tratamiento de cara a poder evaluar el impacto de cada terapia en la cognición. Destacan la preferencia por los estudios longitudinales y por aquellos que incorporen un grupo control, así como la adopción de criterios comunes para definir el deterioro cognitivo y el uso una batería de pruebas neuropsicológicas validadas (13,46).

TRATAMIENTO

En 2016 se publicaron las guías americanas sobre el manejo de los efectos secundarios a largo plazo de las supervivientes al cáncer de mama (47). En ellas se recomendaba que los médicos de atención primaria preguntaran a las pacientes si estaban experimentando algún tipo de deterioro cognitivo. Recomendaban también que aquellas pacientes en las que se detectara un deterioro cognitivo fueran referidas al especialista para un examen más completo, su tratamiento y rehabilitación. De hecho, en una encuesta realizada a unos 1600 supervivientes de cáncer, unos tres años después de haber finalizado el tratamiento oncológico, encontraron que aproximadamente el 75 % de los encuestados refería síntomas cognitivos relacionados con los tratamientos y que estos tuvieron un impacto en su calidad de vida y a la hora de volver a su trabajo. La mayoría de los participantes quería recibir tratamiento (76 %), fundamentalmente algún tipo de entrenamiento cognitivo. Resultados que muestran una vez más la importancia de monitorizar el deterioro cognitivo de nuestros pacientes (11). Aunque a día de hoy no hay todavía ninguna medida preventiva disponible, están estudiándose diferentes métodos para abordar el deterioro cognitivo asociado al cáncer a través de diferentes intervenciones terapéuticas, físicas y cognitivo-conductuales. Estudios preliminares han mostrado resultados beneficiosos, pero aún es pronto para poder extraer conclusiones (15).

ACTIVIDAD FÍSICA

Escasos estudios han evaluado el impacto del ejercicio físico como tratamiento para mejorar el deterioro cognitivo. Los pocos existentes han visto que los síntomas subjetivos referidos pueden llegar a mejorarse,

aunque no han logrado demostrar mejoras cognitivas a nivel objetivo. Otros estudios que aleatorizaban a las pacientes a realizar una serie de ejercicios frente al sedentarismo mostraron cómo aquellos que realizaban cierta actividad física presentaban mejorías en los síntomas cognitivos (48,49).

TERAPIAS COGNITIVO-CONDUCTUALES

Las intervenciones conductuales se centran por lo general en la educación, en terapias cognitivo-conductuales, terapias ocupacionales y de rehabilitación cognitiva y en educar en estrategias compensatorias o de entrenamiento cognitivo (15-50). Tanto la rehabilitación cognitiva como la terapia cognitivo conductual muestran sistemáticamente mejoras en las quejas subjetivas sintomáticas de los supervivientes al cáncer, aunque esto no siempre puede verse reflejado en los test objetivos (51).

El estudio prospectivo con mayor número de participantes realizado en este ámbito fue con 242 supervivientes al cáncer a través de un programa de rehabilitación a través de internet. Se vieron resultados significativos en cuanto a reducción de síntomas neurológicos subjetivos, ansiedad, depresión y astenia, pero sin encontrarse diferencias en los resultados de los test objetivos (52), por lo que, aunque es una herramienta prometedora, aún son necesarios más estudios para avalar su eficacia (15,52).

TERAPIA FARMACOLÓGICA

El tratamiento farmacológico podría ser útil para el tratamiento del deterioro neurológico asociado al cáncer en determinados casos de cara a intentar mejorar el rendimiento cognitivo, pero la evidencia es limitada y no se dispone de ensayos clínicos aleatorizados. El donepezilo, un inhibidor de la acetilcolinesterasa utilizado en el tratamiento del alzhéimer y de la demencia vascular, ha conseguido mejorar la memoria verbal en aquellas pacientes supervivientes al cáncer de mama que continuaban presentando déficits cognitivos años después de la quimioterapia (53). Mientras que se han obtenido resultados prometedores con el donepezilo para el tratamiento de pacientes con tumores cerebrales, pocos cambios significativos se han observado con las pacientes de cáncer de mama. Otros medicamentos, como los psicoestimulantes modafinilo o metilfenidato, también han sido evaluados en pacientes con deterioro cognitivo tras recibir tratamiento oncológico. La escasa evidencia disponible sugiere que podrían mejorar la función cognitiva, aunque no han sido evaluados mediante ensayos clínicos.

CONCLUSIONES

El deterioro cognitivo asociado al cáncer es un problema frecuente en los pacientes oncológicos, tanto de los supervivientes al cáncer como de los que se encuentran en tratamiento activo, ya que puede persistir varios años después de haber finalizado el tratamiento y puede afectar negativamente a la calidad de vida de los pacientes. Los estudios más recientes muestran cómo la quimioterapia, la hormonoterapia, las terapias diana y la inmunoterapia pueden afectar a la memoria, a la concentración, a la atención y a las funciones ejecutivas. Aunque los mecanismos subyacentes no son completamente conocidos aún, se sabe que tanto factores psicológicos como sociodemográficos, genéticos y biológicos juegan un papel importante en la predisposición y en la perpetuación del deterioro cognitivo. Están estudiándose diferentes métodos para abordar el deterioro cognitivo asociado al cáncer a través de diferentes intervenciones terapéuticas, físicas y cognitivo-conductuales. Estas últimas han mostrado resultados beneficiosos en estudios preliminares, pero aún es necesaria más investigación.

CORRESPONDENCIA:

Álvaro Pinto Marín
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario La Paz. IdiPAZ
Paseo de la Castellana, 261
28046 Madrid
e-mail: alvaro.pinto@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España. SEOM; 2019. Disponible en: www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-epidemiologia-am
- JS Myers. Cancer- and chemotherapy related cognitive changes: the patient experience. *Semin Oncol Nurs* 2013;29(4):300-7. DOI: 10.1016/j.soncn.2013.08.010
- Dwek MR, Rixon L, Hurt C, et al. Is there a relationship between objectively measured cognitive changes in patients with solid tumours undergoing chemotherapy treatment and their health-related quality of life outcomes? A systematic review. *Psychooncology* 2017;26:1422-32.
- Boykoff N, Moieni M, Subramanian SK. Confronting chemobrain: An in-depth look at survivors' reports of impact on work, social networks, and health care response. *J Cancer Surviv* 2009;3:223-32.
- Duijts SF, van der Beek AJ, Boelhouwer IG, et al. Cancer-related cognitive impairment and patients' ability to work: A current perspective. *Curr Opin Support Palliat Care* 2017;11:19-23.
- Nieuwenhuijsen K, de Boer A, Spelten E, et al. The role of neuropsychological functioning in cancer survivors' return to work one year after diagnosis. *Psychooncology* 2009;18:589-97.
- Ahles TA, Root JC, Ryan EL. Cancer- and cancer treatment-associated cognitive change: An update on the state of the science. *J Clin Oncol* 2012;30(30):3675-86. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.0116
- López-Santiago S, Cruzado JA, Feliú J. Chemobrain: revisión de estudios que evalúan el deterioro cognitivo de supervivientes de cáncer tratados con quimioterapia. *Psicooncología* 2011;8(2-3):265-80. DOI: 10.5209/rev_PSIC.2011.v8.n2-3.37881
- Baer W. Chemobrain: An opportunity in cancer survivorship to enhance patient wellness. *J Oncol Pract* 2017;13(12):794-6. DOI: 10.1200/JOP.2017.027987
- Ahles TA. Brain vulnerability to chemotherapy toxicities. *Psychooncology* 2012;21:1141-8.
- Lange M, Joly F, Vardy J, et al. Cancer-related cognitive impairment: An update on state of the art, detection, and management strategies in cancer survivors. *Ann Oncol* 2019;30(12):1925-40. DOI: 10.1093/annonc/mdz410
- Lange M, Licaj I, Clarisse B, et al. Cognitive complaints in cancer survivors and expectations for support: Results from a web-based survey. *Cancer Med* 2019;8(5):2654-63. DOI: 10.1002/cam4.2069
- Joly F, Giffard B, Rigal O, et al. Impact of Cancer and Its Treatments on Cognitive Function : Advances in Research From the Paris International Cognition and Cancer Task Force Symposium and Update Since 2012. *J Pain Symptom Manag* 2015;50(6):830-41. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2015.06.019
- Joly F, Castel H, Tron L, et al. Potential Effect of Immunotherapy Agents on Cognitive Function in Cancer Patients. *J Natl Cancer Inst* 2020;112(2):123-7. DOI: 10.1093/jnci/djz168
- Lange M, Joly F. How to identify and manage cognitive dysfunction after breast cancer treatment. *J Oncol Pract* 2017;13(12):784-90. DOI: 10.1200/JOP.2017.026286
- Koppelmans V, Breteler MM, Boogerd W, et al. Neuropsychological performance in survivors of breast cancer more than 20 years after adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2012;30:1080-6.
- Yamada TH, Denburg NL, Beglinger LJ, et al. Neuropsychological outcomes of older breast cancer survivors: Cognitive features ten or more years after chemotherapy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2010;22:48-54.
- Lange M, Giffard B, Noal S, et al. Baseline cognitive functions among elderly patients with localised breast cancer. *Eur J Cancer* 2014;50:2181-9.
- Ahles TA, Saykin AJ, McDonald BC, et al. Cognitive function in breast cancer patients prior to adjuvant treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2008;110:143-52.
- Wefel JS, Saleeba AK, Buzdar AU, et al. Acute and late onset cognitive dysfunction associated with chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer* 2010;116:3348-56.
- Jansen CE, Dodd MJ, Miaskowski CA, et al. Preliminary results of a longitudinal study of changes in cognitive function in breast cancer patients undergoing chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide. *Psychooncology* 2008;17:1189-95.
- Cherrier MM, Higano CS. Impact of androgen deprivation therapy on mood, cognition, and risk for AD. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 2020;38:53-61. DOI: 10.1016/j.urolonc.2019.01.021
- Lange M, Heutte N, Rigal O, et al. Decline in cognitive function in older adults with early-stage breast cancer after adjuvant treatment. *Oncologist* 2016;21(11):1337-48.
- Kesler SR, Watson C, Koovakkattu D, et al. Elevated prefrontal myoinositol and choline following breast cancer chemotherapy. *Brain Imaging Behav* 2013;7(4):501-10.
- Amidi A, Agerbæk M, Wu LM, et al. Changes in cognitive functions and cerebral grey matter and their associations with inflammatory markers, endocrine markers, and APOE genotypes in testicular cancer patients undergoing treatment. *Brain Imaging Behav* 2017;11(3):769-83.
- Cheng H, Li W, Gan C, et al. The COMT (rs165599) gene polymorphism contributes to chemotherapy-induced cognitive impairment in breast cancer patients. *Am J Transl Res* 2016;8(11):5087-97.
- Castel H, Denouel A, Lange M, et al. Biomarkers associated with cognitive impairment in treated cancer patients: Potential predisposition and risk factors. *Front Pharmacol* 2017;8(138):1-19. DOI: 10.3389/fphar.2017.00138
- Janelins MC, Kesler SR, Ahles TA, et al. Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. *Int Rev Psychiatry* 2014;26(1):102-13. DOI: 10.3109/09540261.2013.864260

29. Ganz PA, Kwan L, Castellon CS, et al. Cognitive complaints after breast cancer treatments: examining the relationship with neuropsychological test performance. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(11):791-801.
30. Janelins MC, Heckler CE, Peppone PL, et al. Cognitive complaints in survivors of breast cancer after chemotherapy compared with age-matched controls: an analysis from a nationwide, multicenter, prospective longitudinal study. *J Clin Oncol* 2017;35(5):506-14.
31. Thiery-vuillemin A, Hvid M, Lagneau E, et al. Impact of Abiraterone Acetate plus Prednisone or Enzalutamide on Patient-reported Outcomes in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Final 12-mo Analysis from the Observational AQUARiUS Study. *Eur Urol* 2020;77(3):380-7. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.09.019
32. McGinnis GJ, Friedman D, Young KH, et al. Neuroinflammatory and cognitive consequences of combined radiation and immunotherapy in a novel preclinical model. *Oncotarget* 2017;8(6):9155-73.
33. Cuzzubbo S, Javeri F, Tissier M, et al. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: Review of the literature. *Eur J Cancer* 2017;73(2017):1-8. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.12.001
34. Touat M, Talmasov D, Ricard D, et al. Neurological toxicities associated with immune-checkpoint inhibitors. *Curr Opin Neurol* 2017;30(6):659-68. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000503
35. Wick W, Hertenstein A, Platten M. Neurological sequelae of cancer immunotherapies and targeted therapies. *Lancet Oncol* 2016;17(12):e529-41. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30571-X
36. Cuzzubbo S, Belin C, Chouahnia K, et al. Assessing cognitive function in patients treated with immune checkpoint inhibitors: A feasibility study. *Psychooncology* 2018;27(7):1861-4. DOI: 10.1002/pon.4725
37. Cheung YT, Ng T, Shwe M, et al. Association of proinflammatory cytokines and chemotherapy associated cognitive impairment in breast cancer patients: a multi-centered, prospective, cohort study. *Ann Oncol* 2015;26(7):1446-51.
38. Lim SY, Lee JH, Gide TN, et al. Circulating cytokines predict immune-related toxicity in melanoma patients receiving anti-PD-1-based immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2019;25(5):1557-63.
39. Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* 2014;124(2):188-95.
40. Weber JS, Yang JC, Atkins MB, et al. Toxicities of immunotherapy for the practitioner. *J Clin Oncol* 2015;33(18):2092-9.
41. Santomaso BD, Park JH, Salloum D, et al. Clinical and biologic correlates of neurotoxicity associated with CAR T cell therapy in patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL). *Cancer Discov* 2018;8(8):958-71.
42. Joly F, Heutte N, Duclos B, et al. Prospective Evaluation of the Impact of Antiangiogenic Treatment on Cognitive Functions in Metastatic Renal Cancer. *Eur Urol Focus* 2016;2(6):642-9. DOI: 10.1016/j.euf.2016.04.009
43. McDonald BC, Conroy SK, Ahles TA, et al. Gray matter reduction associated with systemic chemotherapy for breast cancer: A prospective MRI study. *Breast Cancer Res Treat* 2010;123:819-28.
44. Deprez S, Amant F, Smeets A, et al. Longitudinal assessment of chemotherapy-induced structural changes in cerebral white matter and its correlation with impaired cognitive functioning. *J Clin Oncol* 2012;30:274-81.
45. Ruff RM CJ. Neuropsychological test instruments in clinical trials. In: Mohr E, Brouwers P (editors). *Handbook of clinical trials: The neurobehavioral approach*. New York: Swets & Zeitlinger; 1991.
46. Wefel JS, Vardy J, Ahles T, et al. International Cognition and Cancer Task Force recommendations to harmonise studies of cognitive function in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2011;12(7):703-8.
47. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, et al. American Cancer Society / American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *J Clin Med Res* 2016;34(6):611-35. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.3809
48. Janelins MC, Peppone LJ, Heckler CE, et al. YOCAS(c)(R) yoga reduces self-reported memory difficulty in cancer survivors in a nationwide randomized clinical trial: investigating relationships between memory and sleep. *Integr Cancer Ther* 2016;15(3):263-71.
49. Hartman SJ, Nelson SH, Myers E, et al. Randomized controlled trial of increasing physical activity on objectively measured and self-reported cognitive functioning among breast cancer survivors: the memory & motion study. *Cancer* 2018;124:192-202.
50. Zimmer P, Baumann FT, Oberste M, et al: Effects of exercise interventions and physical activity behavior on cancer-related cognitive impairments: A systematic review. *BioMed Res Int* 2016;1820954.
51. King S, Joy Green H. Psychological intervention for improving cognitive function in cancer survivors: a literature review and randomized controlled trial. *Front Oncol* 2015;5:72.
52. Bray VJ, Dhillon HM, Bell ML, et al. Evaluation of a Web-based cognitive rehabilitation program in cancer survivors reporting cognitive symptoms after chemotherapy. *J Clin Oncol* 2017;35:217-25.
53. Lawrence JA, Griffin L, Balcueva EP, et al. A study of donepezil in female breast cancer survivors with self-reported cognitive dysfunction 1 to 5 years following adjuvant chemotherapy. *J Cancer Surviv* 2016;10:176-84.

Escalas para medir la calidad de vida en el paciente con cáncer

M. HERRERA DE LA MUELA

Unidad de Patología Mamaria. Instituto de Salud de la Mujer. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

La calidad de vida (CV) es un concepto amplio, complejo y subjetivo que engloba aspectos relacionados con la salud física, el estado psicológico, las relaciones sociales y el nivel de dependencia del entorno. La introducción en la práctica médica de la CV como parámetro medible y comparable ha supuesto un cambio de paradigma y un gran avance tanto en la asistencia como en la investigación y en la gestión sanitaria.

Existen múltiples instrumentos en la literatura para la medición de la CV en el paciente oncológico. En el presente trabajo se exponen y se describen aquellos que han sido validados en castellano y en nuestro entorno sociocultural, requisitos indispensables para que sean introducidos en nuestra práctica clínica.

PALABRAS CLAVE: Calidad de vida. Cuestionario. Medición. Evaluación. Oncología.

INTRODUCCIÓN

¿QUÉ ES LA CALIDAD DE VIDA?

No hay una definición universal de calidad de vida (CV), ya que es un concepto que depende mucho de los valores individuales de cada persona, de su posibilidad de estilo de vida, experiencias pasadas, expectativas futuras, sueños y ambiciones. Es un término dinámico que va modificándose con el tiempo para cada persona (1,2).

ABSTRACT

Quality of life (QL) is a broad, complex and subjective concept that encompasses aspects related to physical health, psychological state, social support and level of dependence on the environment. The introduction in medical practice of QL as a measurable and comparable parameter has meant a paradigm shift and a great advance both in care and in health research and management.

There are multiple instruments in the literature for measuring QL in cancer patients. In the present work we describe those that have been validated in Spanish and in our sociocultural environment; these are essential requirements for them to be introduced in our clinical practice.

KEYWORDS: *Quality of life. Questionnaire. Measurement. Assessment. Oncology.*

En 1993, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó la siguiente definición: “La calidad de vida se define como la percepción que tiene un individuo de su posición en la vida en el contexto de la cultura y los sistemas de valores en los que vive y en relación con sus metas, expectativas, estándares y preocupaciones. Es un concepto de amplio alcance afectado de manera compleja por la salud física, el estado psicológico, el nivel de independencia, las relaciones sociales y la relación de la persona con las características más destacadas de su entorno” (3).

Para distinguir la calidad de vida de la población general de la calidad de vida de los pacientes, se introdujo el término “calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)”.

Desde un punto de vista más inclusivo, actualmente las escalas de calidad de vida se engloban dentro de los llamados PROM (Patient Reported Outcome Measures) (4,5).

RESULTADOS EN SALUD Y MEDICINA BASADA EN EL VALOR

En respuesta a la pregunta de qué priorizaría en caso de enfermedad grave tipo cáncer, si prolongar la supervivencia, mejorar la calidad de vida o ambos, encuestada una numerosa población aleatoria europea, entre el 60 y el 80 % de la población respondió mejorar la calidad de vida; del 2 al 6 %, vivir más tiempo y un 15-40 %, ambas (6). Estos datos nos dan una idea de la importancia que otorgan las personas a este parámetro, con frecuencia por encima de la supervivencia.

Los pacientes demandan cada vez con mayor frecuencia información relativa al impacto de su enfermedad y a los tratamientos en su calidad de vida como parámetros cruciales en la toma de decisiones de los procesos oncológicos.

La medida de la calidad de vida es un pilar fundamental de la llamada “medicina basada en el valor”, que, resumidamente, es aquella que persigue resultados adecuados, acordes al valor individual que aportan las acciones a cada paciente según lo que cada persona considera que es valioso, dentro de un marco de equidad poblacional, sostenibilidad y promoción de la salud (7).

Las escalas de CV son instrumentos que informan de la percepción del paciente de su propia salud. Hoy en día, se considera que las actuaciones sanitarias deben generar este valor añadido, incorporando en la práctica clínica los resultados que más aprecian los pacientes, que más valoran individualmente para sentirse saludables, añadiendo a los indicadores de proceso o de servicios (*output*) otros de resultados en salud (*outcomes*) y que, además, se asocien con experiencias más satisfactorias (7).

Incluir el uso de PROM como parte de los procesos aporta numerosas ventajas, entre otras:

- Mejora la capacidad para detectar el empeoramiento de los síntomas.
- Proporciona información que, de otro modo, podría perderse.
- Disminuye los abandonos de tratamiento.
- Mejora los resultados.
- Asegura que la voz de los usuarios sea escuchada.

Una población especialmente beneficiada es aquella con patología crónica o potencialmente amenazante que requiere un abordaje multidisciplinar (por ejemplo,

pacientes oncológicos o con enfermedad mental), ancianos, con necesidades complejas y grupos socialmente vulnerables.

MEDICIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA

La evaluación de la CV es compleja debido a la subjetividad asociada a la “percepción de enfermedad” por parte del paciente y a su carácter multidimensional.

Se han desarrollado multitud de instrumentos, la mayoría escalas, para medir la calidad de vida. Las escalas intentan estandarizar la medición y los resultados de forma que reflejen con mayor o menor exactitud el objeto de medición, ofreciendo a la vez resultados comparables. En la práctica son cuestionarios que rellena el profesional sanitario o, idealmente, el propio paciente.

Requisitos que debemos valorar a la hora de elegir un instrumento son la sencillez, que el lenguaje original haya pasado por un proceso de validación para adecuarlo al entorno cultural en el que queremos aplicarlo y el hecho de que, en la medida de lo posible, la medición se agrupe de forma cuantitativa.

Dimensiones que como mínimo debe incluir una escala son las relativas al funcionamiento físico, la sintomatología, la repercusión psicológica y el funcionamiento social. Otros aspectos que van incorporándose son la imagen corporal, la espiritualidad y la satisfacción tanto con la asistencia recibida como con la relación entre el médico y el paciente (3).

Organizaciones como la EORTC (Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer) impulsan, coordinan y asesoran el proceso de diseño, elaboración, evaluación y validación de cuestionarios, siguiendo una metodología escrupulosa, integrando variables relacionadas con la enfermedad y el tratamiento junto a valores de calidad de vida (8-11).

En general, el paciente oncológico agradece este tipo de evaluaciones y la entrevista en sí permite un acercamiento a su esfera emocional y a otras áreas de su vida, por lo que suele mostrarse muy colaborador.

INSTRUMENTOS PARA MEDIR LA CALIDAD DE VIDA

En la tabla I se muestran los cuestionarios validados al castellano para población adulta, que miden la calidad de vida relacionada con la salud. Algunos son genéricos; es decir, pueden utilizarse para todo tipo de población, incluso sana, y han sido utilizados con éxito en pacientes oncológicos, mientras que otros son específicos para estos. Cada escala evalúa un número determinado de dimensiones a través de otras tantas subescalas; por ejemplo, el funcionamiento físico, el malestar psicológico, la sintomatología, la función social, etc.

TABLA I
INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN DE CALIDAD DE VIDA VALIDADOS AL CASTELLANO

<i>Nombre</i>	<i>Autor</i>	<i>Referencia</i>	<i>Ámbito</i>	<i>Ítems</i>	<i>Dimensiones</i>
EORTC QLQ-C30	Arrarás JL	Psycho-Oncology 2002;11:249-56	Genérico	30	2
EQ-5D EuroQol-5D	Badia X	Qual Life Res 1999;8(4):303-10	Genérico	3	5
SF 36	Alonso J	Med Clin (Barc) 1995;104(20):771-6	Genérico	36	9
Spitzer's QLI Índice de CV Spitzer	García García JA	Med Clin (Barc) 1995;105:319	Genérico	6	5
FACT-G	Cella D	Med Care 1998;36(9):1407-18	Cáncer	27	4
<i>Quality of Life in Adult Cancer Survivors (QLACS)</i>	Escobar A	Health Qual Life Outcomes 2015;13:182	Cáncer	47	10
<i>Rotterdam Symptom Checklist (RSCL)</i>	Agra Y	Rev Esp Salud Publica 1999;73(1):35-44	Cáncer	46	4
QL-CA-AFex	Padierna C	Psichotema 2002;14(1):1-18	Cáncer	27	4
Estimaciones subjetivas de salud	Bernhard J	Eur J Cancer 2001;37(14):1729-35	Cáncer	1	1

Tomado de la Biblioteca de Patient Reported Outcomes en español (12).

A continuación, se describen los más utilizados en el paciente oncológico:

EORTC QLQ-C30

Es un cuestionario genérico central asociado con diferentes módulos específicos de enfermedades y para diferentes localizaciones tumorales (8,10,11). Consta de 30 ítems que evalúan los ámbitos funcionales y de sintomatología agrupados en diferentes escalas:

- Cinco funcionales: física, de rol, cognitiva, emocional y social.
- Tres de síntomas: fatiga, dolor y náuseas y vómitos.
- Una escala global de salud y de calidad de vida.
- Seis ítems independientes: disnea, insomnio, anorexia, estreñimiento, diarrea e impacto económico.

Existen subescalas específicas para diferentes localizaciones tumorales, validadas por el grupo de Arrarás JL al castellano en población española (11):

- Mama: EORT QLQ-BR23.
- Pulmón: EORT QLQ-LC13.
- Colorrectal: EORT QLQ-CR 38.
- Próstata: EORT QLQ-pr25.

- Cabeza y cuello: EORTC QLQ-H&N 35.
- Tumores neuroendocrinos: EORTC QLQ-GI-NET21.
- Testículo: EORTC QLQ-TC26.

Asimismo, también existen subescalas de síntomas y de percepción de salud asociadas a diferentes tratamientos oncológicos (quimioterapia y radioterapia) y fases de la enfermedad (paliativos) (12).

EQ 5D

Se trata de un cuestionario genérico que ha demostrado su utilidad para la medición de la salud en dimensiones físicas, psicológicas y sociales y para la asignación de recursos sanitarios.

Evalúa la CV según niveles de gravedad agrupados en cinco dimensiones (movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión) y una escala visual analógica (EVA) de evaluación más general.

La combinación de los valores de todas las dimensiones genera números de cinco dígitos. Hay 243 combinaciones (estados de salud) posibles que pueden utilizarse como perfiles.

El EQ-5D se desarrolló inicialmente para ser autoadministrado por el propio paciente, pero, con pequeñas

modificaciones, puede completarse mediante entrevista, incluso telefónica. Ha sido validado para ambos métodos (13,14).

SF-36

El cuestionario de salud SF-36 se desarrolló a principios de los noventa en Estados Unidos para su uso en el Estudio de los Resultados Médicos (Medical Outcomes Study, MOS) (15,16). Es una escala genérica que proporciona un perfil del estado de salud y es aplicable tanto a pacientes como a población general. Resulta útil para evaluar la CVRS en la población general y en subgrupos específicos, comparar la carga de diversas enfermedades y detectar los beneficios de tratamientos diferentes (17).

Con 36 ítems, evalúa nueve dimensiones: función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional, salud mental y transición de salud.

Consta de dos versiones de recordatorio (una y cuatro semanas).

Se cumplimenta por el propio paciente. Se ha señalado que no incluye algunos conceptos de salud importantes, como los trastornos del sueño, la función cognitiva, la función familiar o la función sexual, y se han descrito problemas para su aplicación en personas mayores, especialmente en ancianos hospitalizados. Sin embargo, debido a sus buenas propiedades psicométricas y al hecho de que haya sido validado en múltiples estudios, es uno de los instrumentos con mayor potencial en el campo de la CV (17). Además de en castellano, hay una versión en catalán y otra en eusquera (18,19).

PERFIL DE CALIDAD DE VIDA DE SPITZER (QUALITY OF LIFE INDEX: QLI)

Diseñado por Dobson y Hall en 1981, registra cinco dominios: actividad, funcionalidad, percepción de salud, apoyo de la familia y amigos y actitud hacia la vida. Destaca por su sencillez y la rapidez de cumplimentación, que puede ser llevada a cabo por el paciente o por el profesional sanitario. Actualmente se utiliza poco debido a su moderada sensibilidad (20).

FACT-G

El Functional Assessment of Cancer Therapy Scale (FACT) es el instrumento más popular en Norteamérica. Su versión genérica, FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy), tiene 27 ítems repartidos en 4 dimensiones: bienestar físico, bienestar familiar/social, bienestar emocional y bienestar funcional (21,22),

cuya puntuación se señala según una escala ordinal de 0-4 puntos. Puede ser realizada por el propio paciente o por un entrevistador. Destaca por su utilidad en la evaluación de ensayos clínicos en patología oncológica y otras enfermedades crónicas (sida, esclerosis múltiple...).

Existen cuestionarios FACT específicos para diferentes localizaciones tumorales, tratamiento antineoplásico, complicaciones o patologías relacionadas con el cáncer. La mayoría de ellos han sido validados al castellano por el grupo de Cella (mama, cerebral, colorrectal, sistema nervioso central, cérvix, esófago, endometrial, gástrico, cabeza y cuello, pulmón, leucemia, linfoma, melanoma, ovario, próstata, riñón, ovario, hepatobiliar y vulva) (23).

VERSIÓN ESPAÑOLA DEL ROTTERDAM SYMPTOM CHECK LIST: RSCL DE HAES Y WELVAART

Consta de 39 ítems que evalúan 5 dimensiones: síntomas físicos (repartido a su vez en 4 subescalas: fatiga, síntomas gastrointestinales, dolor y síntomas de quimioterapia), funcionamiento psicológico, actividades de la vida diaria y una puntuación global de calidad de vida. Permite comparar la repercusión en la calidad de vida de diferentes regímenes de quimioterapia (24).

Se considera un instrumento apropiado para evaluar la calidad de vida en el paciente con cáncer debido a su fiabilidad y a su validez. Además de en castellano, está validado en varias lenguas y culturas, por lo que es apto para estudios comparativos interculturales (25).

CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA QL-CA-AFEX

Es un instrumento autoadministrable elaborado y validado en muestras españolas de pacientes oncológicos en diversas fases de la enfermedad. Consta de 27 escalas visuales analógicas que se puntúan de 0 a 100 (de menor a mayor afectación del aspecto valorado) y que se agrupan en torno a cuatro subescalas: síntomas, autonomía, dificultades familiares y sociales y dificultades psicológicas. El último ítem del cuestionario se considera una escala global de la CV en la última semana (9,10,26).

FUNCTIONAL LIVING INDEX CANCER (FLIC)

El FLIC es una escala visual ampliamente utilizada en EE. UU., a pesar de no contar con buena fiabilidad, según algunos estudios (27).

OTRAS MEDIDAS RELACIONADAS CON LA CALIDAD DE VIDA

Además de la medición de CV, existen cuestionarios para medir la repercusión de otros ámbitos, como son

diferentes tratamientos oncológicos, incluidas la cirugía, la sintomatología específica (escalas de síntomas, astenia, dolor, diarrea, etc.), la satisfacción con la asistencia, con los tratamientos y con la comunicación con el personal sanitario, el bienestar espiritual y cuestionarios adaptados para grupos especiales de edad; por ejemplo, ancianos o en diferentes estadios de la enfermedad (11).

INDICADORES ESTANDARIZADOS DE RESULTADOS EN SALUD

No cabe duda de que la introducción en la práctica médica de herramientas que permiten cuantificar resultados teniendo en cuenta la valoración subjetiva de los pacientes supone un cambio de paradigma y un gran avance tanto en la asistencia como en la investigación y gestión sanitarias. Para contribuir a la mejora continua de nuestra práctica asistencial, investigadora y gestora, así como para el apoyo en la toma de decisiones, es deseable que cualquier medida de resultados sea estandarizada para que resulte comparable.

ICHOM (INTERNATIONAL CONSORTIUM FOR HEALTH OUTCOMES MEASUREMENT)

Es una institución sin ánimo de lucro que está impulsando un proyecto colaborativo internacional para determinar indicadores de resultados en salud (28). Su finalidad es agrupar indicadores de resultados junto a los reportados por el paciente para poder realizar comparaciones internacionalmente, estandarizando así las medidas de los resultados y facilitando su interpretación.

Los fundadores de esta iniciativa son la Escuela de Negocios de Harvard (EE. UU.) y el Instituto Karolinska de Estocolmo (Suecia). Actualmente existen numerosas instituciones que la apoyan logística y económicamente, como la Clínica Mayo, el NHS y la American Heart Association, entre otras.

Con la finalidad de hacer comparables los resultados entre países, culturas y poblaciones, ICHOM propone y recomienda la utilización de determinadas escalas (EORTC, FACT, etc.) para medir diferentes dimensiones en pacientes oncológicos con diferentes localizaciones tumorales.

Dimensiones:

- Calidad al final de la vida.
- Supervivencia y control de la enfermedad.
- Grado de salud: incluye función sexual y sintomatología específica y general, como dolor, astenia, fatiga, neuropatía...
- Adecuación de la asistencia: incluye complicaciones de los tratamientos.

Las siguientes localizaciones tumorales ya cuentan con una propuesta de herramientas según el estándar

de ICHOM: colorrectal, mama, próstata localizado, próstata avanzado y pulmón.

Ofrece la ventaja de orientar al clínico en la elección de instrumentos de medida a la hora de evaluar la CV de los pacientes.

En conclusión, existen numerosas escalas para medir la calidad de vida del paciente oncológico y muchas han sido validadas al castellano. Casi todas abarcan, como mínimo, aspectos como la dimensión física, psicológica, social y funcional, y algunas indagan, además, en sintomatología muy específica según la localización tumoral y el estadio de la enfermedad.

CORRESPONDENCIA:

María Herrera de la Muela
Unidad de Patología Mamaria
Instituto de Salud de la Mujer
Hospital Clínico San Carlos
Calle del Prof Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: mherrerad@yahoo.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Calmann KC. Quality of life in cancer patients an hypothesis. *J Med Ethics* 1984;10(3):124-7.
2. Stickel A, Goerling U. Quality of Life in Oncology. *Psychology, Recent Results in Cancer Research* 2018;210.
3. WHOQOL Group. Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). In: *Research QoL*; 1993. pp 153-9.
4. Uzuar A, Caqueo Irizar M. Calidad de vida: Una revisión teórica del concepto. *Terapia Psicológica* 2012;30(1):61-71.
5. https://www.aci.health.nsw.gov.au/__data/assets/pdf_file/0003/253164/Overview-What_are_PROMs_and_PREMs.pdf
6. Higginson IJ, Gomes B, Calanzani N, et al. Priorities for treatment, care and information if faced with serious illness: a comparative population-based survey in seven European countries. *Palliative Medicine* 2013.
7. Muir Gray JA. *How to practice population medicine*. Oxford: Oxford Press; 2013.
8. EORTC Quality of Life Group Library. Disponible en: <https://www.eortc.org> [último acceso: octubre de 2018.]
9. Fayers P, Bottomley A. EORTC Quality of Life Group, Quality of Life Unit. Quality of life re- search within the EORTC-the EORTC QLQ- C30. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Eur J Cancer* 2002;38(Suppl.4):S125-33.
10. Arrarás JI, Arias de la Vega J, Illaramendi J, et al. Calidad de vida relacionada con la salud en los servicios de oncología del Hospital de Navarra. *Grupo de calidad de Vida de la EORTC An Sist Sanit Navar* 2011;34(1).
11. Arraras JI, Martínez M, Manterota A, et al. La evaluación de la calidad de vida del paciente oncológico. *El grupo de calidad de vida de la EORTC. Psicooncología* 2004;(1):87-98.
12. BiblioPRO (Biblioteca de Patient Reported Outcomes en español). Disponible en: <https://www.bibliopro.org/index.html> [último acceso: octubre de 2018.]
13. Herdman M, Badia X, Berra S. El EuroQol-5D: una alternativa sencilla para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud en atención primaria. *Aten Primaria* 2001;28(6): 425-9.
14. Badia X, Roset M, Montserrat S, et al. La versión española del EuroQol: descripción y aplicaciones. *MedClin (Barc)* 1999; 112 (Supl.1):79-86.
15. McHorney CA, Ware JE Jr, Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) (II). *Psychometric and clinical tests*

- of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care* 1993;31:247-63.
16. Brazier JE, Harper R, Jones NM, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ* 1992;305:160-4.
 17. Alonso J, Prieto L, Anto JM. La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Med Clin (Barc)* 1995;104:771-6.
 18. Vilagut G, Ferrera M, Rajmil L, et al. El Cuestionario de Salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gac Sanit* 2005;19(2):135-50.
 19. González N, Padierna A, Quintana J, et al. Calidad de vida de los pacientes afectados de trastornos de la alimentación. *Gac Sanit* 2001;15:18-24.
 20. Spitzer WO, Dobson A, Halla J, et al. Measuring the quality of life of cancer patients: a concise QL-index for use by physicians. *J Chronic Dis* 1981;34(12):585-97.
 21. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, et al. The functional assessment of cancer therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol* 1993;11(3):570-9.
 22. Cella DF. Quality of life during and after cancer treatment. *Compr Ther* 1998;14(5):69-75.
 23. Cella D, Hernández A, Bonomi AE, et al. Spanish language translation and initial validation of the functional assessment of cancer therapy quality-of-life instrument. *Med Care* 1998;36(9):1407-18.
 24. Schumacher M, Olschewski M, Schulgen G. Assessment of quality of life in clinical trials. *Statistics in Med* 1991;10(12):1915-30.
 25. Agra Y, Badia X. Evaluation of psychometric properties of the Spanish version of the Rotterdam Symptom Checklist to assess quality of life of cancer patients. *Rev Esp Salud Publica* 1999;73(1):35-44.
 26. Padierna C, Fernández-Rodríguez C, González-Menéndez A. Calidad de vida en pacientes oncológicos terminales medida con el QL-CA-AFex. *Psichotema* 2002;14(1):1-18.
 27. Ferriols Lisart R, Ferriols Lisart F, Alós Alminana M, et al. Calidad de vida en Oncología clínica. *Farm Hosp* 1995;19(6):315-22.
 28. ICHOM: International Consortium for Health Outcomes Measurements. Available from: www.ichom.org/portfolio/breast-cancer

Nutrición del enfermo con cáncer

R. M. PALLARÉS GASULLA¹, M. PAZOS GUERRA¹, M. G. HERNÁNDEZ NÚÑEZ^{1,2},
C. MARCUELLO FONCILLAS^{1,2}, N. PÉREZ FERRE^{1,2}, I. MORAGA GUERRERO^{1,2},
M. Á. RUBIO HERRERA¹⁻³, P. MATÍA MARTÍN¹⁻³

¹Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. ²Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC). Madrid. ³Universidad Complutense de Madrid. Madrid

RESUMEN

Los enfermos con cáncer presentan una elevada prevalencia de desnutrición relacionada con la enfermedad. En situación de inflamación crónica el término es equiparable a la caquexia. La sarcopenia y la fragilidad también forman parte del espectro del enfermo oncológico, y todas ellas condicionan la supervivencia, el riesgo de toxicidad por los tratamientos y, de forma general, un peor pronóstico.

El proceso de atención nutricional ha de comenzar con el cribado de riesgo para después seguir con la valoración nutricional a través del estudio de los síntomas que tienen impacto en la nutrición, en la ingesta del paciente, en la masa muscular, en la fuerza, en la función y en el grado de inflamación.

Actualmente, el tratamiento nutricional está comprendido dentro del tratamiento multimodal, que supone también la prescripción de ejercicio físico y de fármacos que permiten controlar síntomas y modular la respuesta inflamatoria. Los equipos multidisciplinares son esenciales para garantizar la individualización en el rango de posibilidades de esta enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Cáncer. Valoración nutricional. Suplementos nutricionales orales. Nutrición enteral. Nutrición parenteral.

INTRODUCCIÓN

Según un consenso reciente publicado bajo el ámbito de la European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), la desnutrición relacionada con la enfermedad (DRE) se define como un estado que resulta de una baja ingesta o de malabsorción de nutrientes

ABSTRACT

Cancer patients have a high prevalence of disease-related malnutrition. In a situation of chronic inflammation, the term is comparable to cachexia. Sarcopenia and frailty are also part of the spectrum of the cancer patient, and all of them condition survival, risk of toxicity from treatments and, in general, worse prognosis.

The nutritional care process must begin with risk screening, and then continue with the nutritional assessment through the study of the symptoms that impact nutrition, patient intake, muscle mass, strength, function, performance, and degree of inflammation.

Currently, nutritional treatment is included in multimodal treatment, which also involves the prescription of physical exercise and drugs that allow controlling symptoms and modulating the inflammatory response. Multidisciplinary teams are essential to guarantee individualization in the range of possibilities of this disease.

KEYWORDS: Cancer. Nutritional assessment. Oral nutritional supplements. Enteral nutrition. Parenteral nutrition.

y que conduce a una composición corporal alterada (disminución de la masa magra), con pérdida de masa celular, reducción de la función física y mental y un peor pronóstico clínico como consecuencia de la enfermedad (1).

Atendiendo a la clasificación fisiopatológica de la desnutrición (Fig. 1), la DRE en pacientes con cáncer se equipararía a la caquexia, también denominada DRE

crónica con inflamación (1). Esta entidad es un factor modificable asociado a pronóstico clínico. En 2010, el estudio PREDYCES (PREvalencia de la Desnutrición hospitalaria y Costes asociados en ESpaña) puso de manifiesto una prevalencia de desnutrición hospitalaria del 23,7 % (2). Cuando se analizó el subgrupo de pacientes oncológicos, el riesgo de desnutrición avanzó desde un 33,9 % al ingreso hasta un 36,4 % al alta, con cifras del 33,9 % y del 50 %, respectivamente, en pacientes de 70 años o más (3). Teniendo en cuenta además a pacientes ambulatorios, en muestras de más de mil pacientes, se han descrito prevalencias de desnutrición o de riesgo del 36,7, 39 y del 51,1 % (4-6). Pero la frecuencia de desnutrición o de riesgo de desnutrición varía también con el estadio tumoral (desde un 22,8 % en estadio I hasta un 45,9-51,1 % en estadio IV) (5,6) y con la localización del tumor: 40,2-60,2 % en cáncer esófago-gástrico, 33,7-66,7 % en cáncer de páncreas, 23,8-48,9 % en tumores de cabeza y cuello y 20,9-45,3 % en cáncer de pulmón (5,6). Los pacientes mayores con cáncer sufren DRE con mayor frecuencia que los jóvenes (7).

Por otro lado, la sarcopenia (definida como la pérdida de masa muscular esquelética, de fuerza y de función) y la fragilidad (estado de vulnerabilidad con reserva limitada en órganos y sistemas), situaciones ambas relacionadas con la nutrición (1), actualmente forman parte de la valoración integral del paciente con cáncer. La prevalencia de sarcopenia, variable en función de la definición empleada y de la localización y del estadio tumoral, se ha descrito con cifras del 12,5-57,7 % tras gastrectomía por cáncer (8,9), del 80,7 y 83,6 % antes y durante el tratamiento con quimioterapia en tumores gastrointestinales (10), del 18,5 % precirugía por cáncer de pulmón (11), del 48,2 % en cáncer de cabeza y cuello (12), del 38,5 % en cáncer rectal avanzado

en tratamiento quimioterápico (13) y del 24,3 % antes de cirugía colorrectal por cáncer (14).

Los diagnósticos de desnutrición, sarcopenia o caquexia se asocian a un aumento del riesgo de mortalidad por todas las causas, a interrupción precoz del tratamiento con quimioterapia, a toxicidad no hematológica en pacientes que inician quimioterapia, a peor pronóstico quirúrgico y a la aparición de delirio durante el posoperatorio. La sarcopenia se ha relacionado con toxicidad limitante de dosis, con astenia y con costes sanitarios derivados, por ejemplo, de la toxicidad (7).

Una vez presentado el contexto actual desde el punto de vista epidemiológico y pronóstico puede afirmarse que, dentro de las actuaciones multidisciplinares dirigidas a estos pacientes, el tratamiento nutricional tiene un papel relevante.

Los objetivos de este capítulo son repasar conceptos básicos referentes a la fisiopatología de la desnutrición y de la sarcopenia y al cribado y a la valoración nutricional, y exponer, de forma resumida, las actuaciones que pueden llevarse a cabo desde la perspectiva del tratamiento médico nutricional, del ejercicio físico y del abordaje de síntomas derivados del tipo y de la localización del tumor, del tratamiento y de la propia vivencia del paciente que padece cáncer. Para una revisión minuciosa de cada uno de estos apartados se remite al lector a guías y a consensos nacionales e internacionales con vigencia clínica actualizada (15-23).

FISIOPATOLOGÍA DE LA DESNUTRICIÓN EN EL PROCESO ONCOLÓGICO

La fisiopatología de la desnutrición en esta enfermedad es compleja. Depende de factores derivados

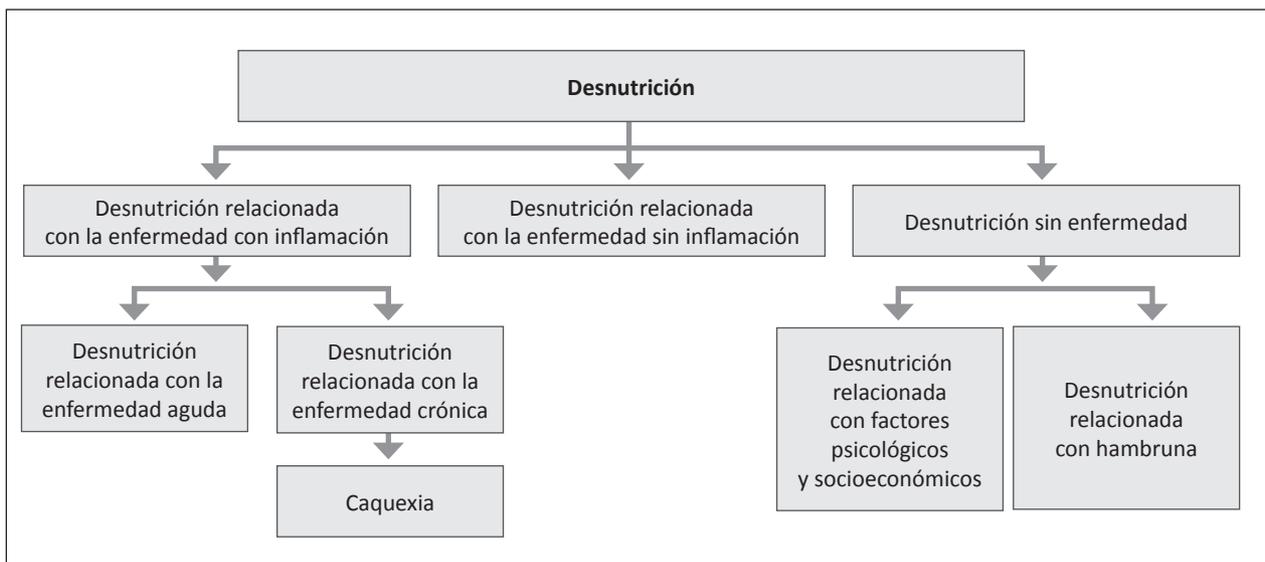


Fig. 1. Tipos de desnutrición según la fisiopatología de su origen. Modificado de: Cederholm T, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. Clin Nutr 2017;36(1):49-64.

del propio tumor, de efectos relacionados con el tratamiento antineoplásico y, en mayores, de la presencia de síndromes geriátricos que tienen un impacto en el estado nutricional del paciente (fragilidad, demencia y depresión). En la figura 2 se muestran, de forma genérica, los factores implicados en el síndrome caquexia-anorexia asociado al cáncer (24,25). También se han descrito factores asociados al paciente (hábitos personales, factores psicológicos...), al equipo sanitario (escaso conocimiento y entrenamiento para detectar la desnutrición, retraso en iniciar nutrición enteral [NE] o nutrición parenteral [NP] en situaciones adecuadas) y a las autoridades competentes (ausencia de planificación de recursos humanos, deficiencia de dietistas en los organigramas de los hospitales...) (16).

VALORACIÓN INTEGRAL DEL PACIENTE CON CÁNCER. PERSPECTIVA NUTRICIONAL

Se recomienda, a modo de cribado de desnutrición, una valoración precoz y periódica de la ingesta, de la evolución ponderal y del índice de masa corporal (IMC) (15).

También se propone tener en cuenta la localización del tumor y el tratamiento realizado, ya que ambos tienen un impacto directo en la situación nutricional del paciente (16).

Para dicho cribado se emplean las herramientas Nutritional Risk Screening 2002 (NRS-2002), en <https://www.mdcalc.com/nutrition-risk-screening-2002-nrs-2002> y <https://www.seen.es/nutricion-interactiva/nrs.html>, Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), en <https://www.bapen.org.uk/screening-and-must/must-calculator>, <https://www.mdcalc.com/malnutrition-universal-screening-tool-must> y <https://www.seen.es/nutricion-interactiva/must.html>, Malnutrition Screening Tool (MST), en <https://www.seen.es/nutricion-interactiva/mst.html>, y Mini-Nutritional Assessment Short Form (MNA-SF), en https://www.mna-elderly.com/forms/mna_guide_english_sf.pdf y <https://www.seen.es/nutricion-interactiva/minimna.html>, para pacientes de 65 o más años.

Otra prueba de cribado derivada del MST (*Nutriscore*) ha mostrado mayor sensibilidad y especificidad que la original en la detección de desnutrición en el paciente oncológico. Incorpora, además de la pérdida involunta-

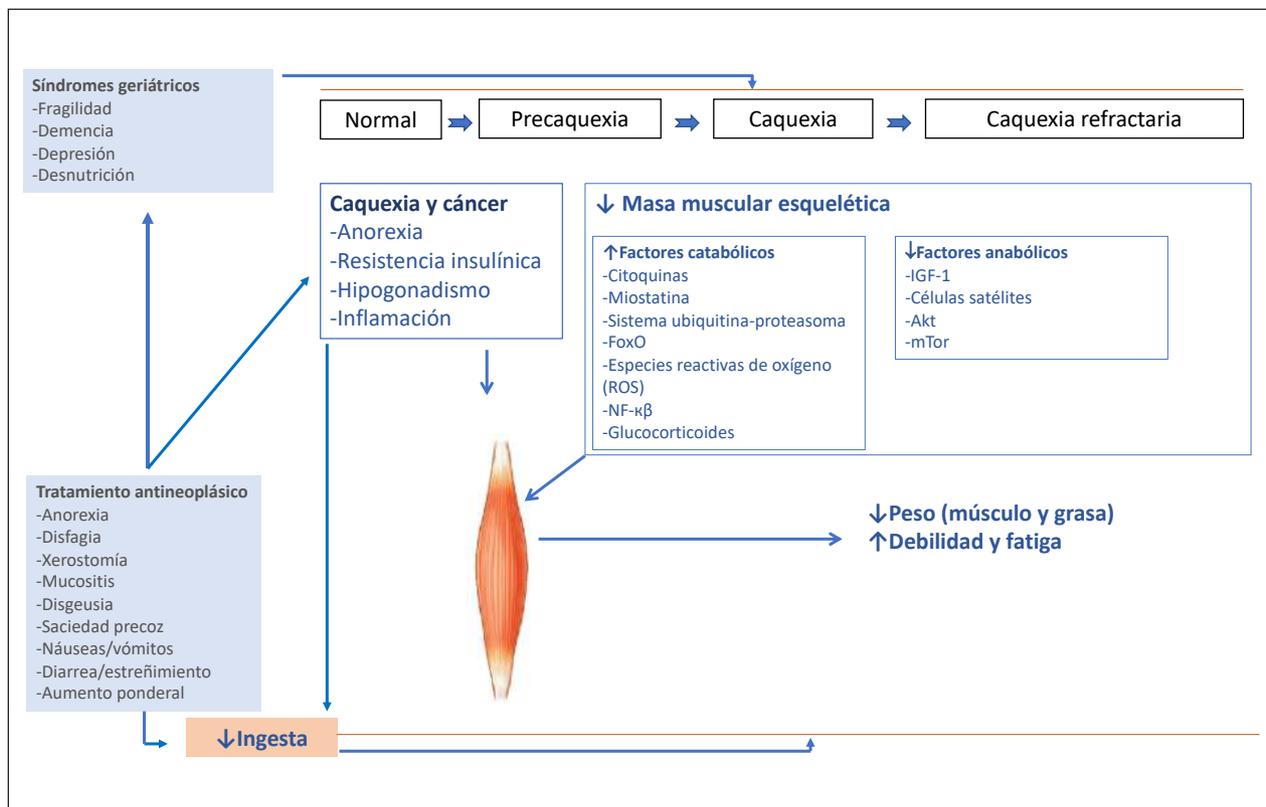


Fig. 2. Fisiopatología del síndrome de caquexia-anorexia asociado al cáncer. Modificado de Suzuki H, et al. Cancer cachexia-pathophysiology and management. J Gastroenterol 2013;48:574-94 y de Zhang X, et al. Malnutrition in Older Adults with Cancer. Curr Oncol Rep 2019;21(9):80 (FoxO: Forkhead box protein O. Factor de transcripción que regula de forma negativa la adipogénesis. NF-κβ: Nuclear factor-κβ. Factor de transcripción que regula genes relacionados con proliferación celular y tumorigénesis. Akt: V-akt murine thymoma viral oncogene homolog. mTOR: mammalian target of rapamycin).

ria de peso y de la disminución de la ingesta, la localización del tumor y el tratamiento recibido (26).

Si el cribado es positivo se aconseja un estudio objetivo y cuantitativo de la ingesta, de los síntomas que tienen impacto en el estado nutricional, de la masa muscular (estudio de la composición corporal mediante absorciometría dual de rayos X [DEXA], tomografía axial computarizada [TAC], en L3 o bioimpedancia), de la función física (WHO, Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG], <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>; índice de Karnofsky, <https://www.mdcalc.com/karnofsky-performance-status-scale>; dinamometría [fuerza prensora de la mano: <https://www.seen.es/nutricion-interactiva/dinamometria.html>] o valoración de la marcha) y del grado de inflamación sistémica (proteína C reactiva [PCR], albúmina y *modified Glasgow Prognostic Score* [mGPS], <https://www.mdcalc.com/modified-glasgow-prognostic-score-mgps-cancer-outcomes->).

En la figura 3 se resume esta visión integradora del paciente con cáncer desde la perspectiva del experto en nutrición.

Tradicionalmente se han utilizado en estos pacientes herramientas globales para la valoración nutricional, como la valoración global subjetiva (VGS), en <https://www.seen.es/nutricion-interactiva/Valoracionsubjetiva-global.html>, la valoración global subjetiva generada por el paciente (VGS-GP), en [\[ms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/soporteNutricional/pdf/anexo_02.pdf\]\(https://www.seen.es/nutricion-interactiva/mna.html\), y el MNA en mayores de 64 años, en <https://www.seen.es/nutricion-interactiva/mna.html> y \[https://www.mna-elderly.com/forms/MNA_spanish.pdf\]\(https://www.mna-elderly.com/forms/MNA_spanish.pdf\), pero de forma individual no recogen todos los subdominios que se proponen más arriba.](http://www.seom.org/seomc-</p>
</div>
<div data-bbox=)

La valoración de la composición corporal, sobre todo a partir de la TAC que se realiza periódicamente a estos pacientes, está cobrando cada vez más relevancia, dadas sus connotaciones pronósticas. Aunque están explorándose otras áreas corporales para su valoración, el consenso más extendido es la medida de la masa muscular, de la grasa visceral y de la atenuación muscular en el corte transversal a la altura de L3. Para el diagnóstico de sarcopenia con esta técnica, en enfermos con cáncer, se han definido diferentes puntos de corte de índice de masa muscular esquelética (*skeletal muscle index* [SMI]: área muscular [cm²]/talla² [m²]) para hombres y mujeres, ajustados o no por obesidad. Se remite al lector a un reciente posicionamiento de expertos sobre la valoración de la sarcopenia en oncología para una revisión sintética actual de este tema (21). Algunos de los *softwares* empleados para este fin son: FatSeg, OsiriX, ImageJ y sliceOmatic (27).

En la tabla I se muestra la definición y la clasificación de la caquexia según la contemplaron Fearon y cols. en 2011 (28). También se han desarrollado herramientas de estadije de la caquexia en pacientes con cáncer: CASCO (29)

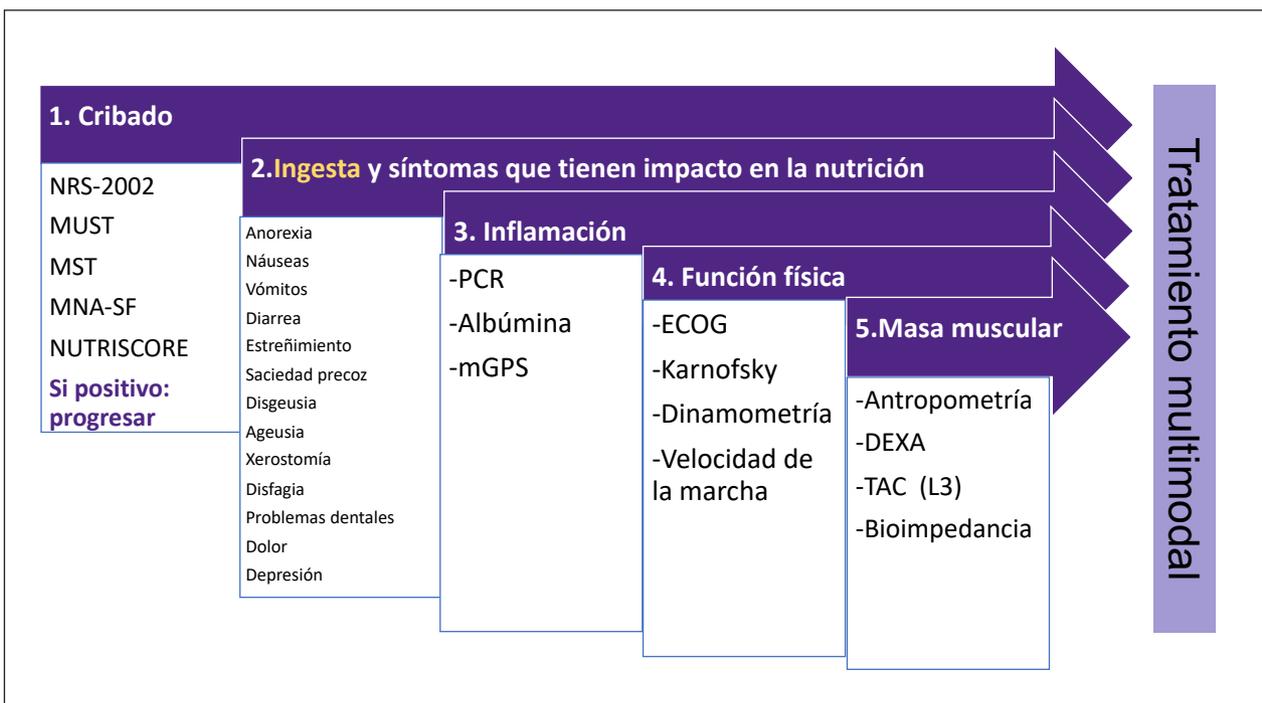


Fig. 3. Valoración integral del paciente con cáncer. Perspectiva nutricional (NRS: 2002: Nutritional Risk Screening-2002. MUST: Malnutrition Universal Screening Tool; MST: Malnutrition Screening Tool; MNA-SF: Mini-Nutritional Assessment Short Form; mGPS: Modified Glasgow Prognostic Score; ECOG: WHO / Eastern Cooperative Oncology Group; Dinamometría: Fuerza prensora de la mano mediante dinamómetro; Antropometría: peso, talla, índice de masa corporal (IMC), pliegues y circunferencias; DEXA: absorciometría dual de rayos X; TAC: Tomografía axial computarizada; L3: vértebra lumbar L3).

TABLA I
DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA CAQUEXIA EN CÁNCER

<i>Precaquexia</i>	<i>Caquexia</i>	<i>Caquexia refractaria</i>
Pérdida ponderal $\leq 5\%$	Pérdida ponderal $> 5\%$ o	Grado variable de caquexia
Anorexia	IMC $< 20\text{ kg/m}^2$ y pérdida ponderal $> 2\%$ o Sarcopenia y pérdida ponderal $> 2\%$	Enfermedad avanzada hipercatabólica que no responde al tratamiento antitumoral
Cambios metabólicos	A menudo con ingesta oral reducida e inflamación sistémica	Bajo capacidad física
		Expectativa de vida < 3 meses

Tomado de Fearon, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011;12(5):489-95.

(*Cachexia SCORE*) y mini-CASCO (<https://www.ub.edu/cancerresearchgroup/index.php>) y CCS (30) (*Cachexia Staging Score*); sin embargo, se han utilizado poco en la práctica clínica habitual.

El diagnóstico de desnutrición debe codificarse para ser reconocido por todos los que participan en el cuidado del paciente con cáncer. Para que los criterios diagnósticos sean comparables, se han propuesto diferentes consensos de expertos a lo largo del tiempo. Recientemente, la nueva propuesta GLIM (*Global Leadership Initiative on Malnutrition*, tabla II), basada en criterios fenotípicos y etiológicos, pretende convertirse en la herramienta universal de diagnóstico de la DRE (31).

Las guías de ESPEN recomiendan monitorizar y auditar el proceso nutricional. De esta forma, se recomienda cumplir con los siguientes indicadores: tanto el cribado de desnutrición como la valoración posterior, así como la estimación de la masa muscular, deberían realizarse en más del 80 % de los enfermos. Igualmente, más del 80 % de estos deberían ser reevaluados en un periodo de tiempo definido (18).

TRATAMIENTO MULTIMODAL EN ONCOLOGÍA

Los objetivos del soporte nutricional en cáncer se centran en el tratamiento de la desnutrición, el mantenimiento

TABLA II
CRITERIOS GLIM (*GLOBAL LEADERSHIP INITIATIVE ON MALNUTRITION*) PARA EL DIAGNÓSTICO DE DESNUTRICIÓN

<i>Criterios por fenotipo</i>			<i>Criterios por etiología</i>	
<i>Pérdida de peso</i>	<i>IMC (kg/m²)</i>	<i>Masa muscular</i>	<i>Disminución de la ingesta o malabsorción</i>	<i>Inflamación</i>
$> 5\%$ en 6 meses $> 10\%$ en > 6 meses	< 20 si < 70 años < 22 si > 70 años	Disminución de la masa muscular medida por técnicas de composición corporal validadas	$< 50\%$ de RE > 1 semana, o cualquier reducción > 2 semanas, o cualquier enfermedad del tracto digestivo con malabsorción	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad aguda • Enfermedad crónica

Para establecer el diagnóstico de desnutrición deben coexistir al menos un criterio fenotípico y un criterio etiológico. RE: Requerimientos de energía.

Como alternativas para la valoración de la masa muscular, si no se dispone de las técnicas mencionadas en el texto (DEXA, bioimpedancia y TAC), se proponen la dinamometría y la circunferencia muscular del brazo (<https://www.seen.es/nutricion-interactiva/composicion.html>;

<https://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/programas-guias-clinicas/guias-practica-clinica/videos-valoracion-nutricional>

o la mejora de la masa muscular y el abordaje de las anomalías metabólicas que enturbian la recuperación y la supervivencia de estos pacientes (16-18).

Este planteamiento puede llevarse a cabo desde una estrategia multimodal: consejo dietético y tratamiento médico nutricional cuando sea preciso, ejercicio físico, control de los órganos y de los sistemas que tienen impacto en la situación nutricional del paciente y tratamiento antiinflamatorio, orexígeno, modulador de la disfunción endocrina y regulador del gasto energético. Las últimas propuestas se encuentran, en gran medida, en fase de investigación.

El concepto de tratamiento multimodal fue propuesto por vez primera por Fearon y cols., insistiendo en el tratamiento nutricional especializado, disminuyendo la inflamación y el estrés hipermetabólico y aumentando la actividad física (32). Puede considerarse una forma particular de tratamiento multimodal la prehabilitación quirúrgica cuando combina tratamiento nutricional y ejercicio físico.

Dada la extensión de este apartado, se resumirán aspectos claves descritos en las guías y en los consensos más recientes en relación con cada uno de los tipos de tratamiento en forma de recomendaciones o sugerencias (15-23).

TRATAMIENTO NUTRICIONAL

El proceso de atención nutricional al paciente con cáncer debe seguir las premisas básicas del proceso de atención nutricional general, progresando desde el consejo dietético y desde la suplementación oral (SO) hasta formas más complejas de tratamiento nutricional como NE y NP.

Este debe iniciarse cuando existe desnutrición o riesgo, si es previsible una falta de ingesta durante una semana o más o si la ingesta es inferior al 60 % de los requerimientos del paciente durante 1-2 semanas (16,17,19). Se recomienda un aporte diario de entre 25-35 kcal/kg y entre 1,2-1,5 g de proteínas/kg (15-19).

Consejo dietético

Debe ser la primera medida que se instaure en el paciente siempre que pueda comer. Ha de adaptarse a los síntomas que presenta (anorexia, diarrea...) y es necesario plantearse cuál es la motivación del enfermo para realizar cambios, así como si precisa el apoyo de cuidadores o instituciones para comer. Por el momento no deben recomendarse dietas de restricción calórica si el paciente está desnutrido o en riesgo. Otros tipos de dietas, como las cetogénicas, requieren de más estudios antes de ser consideradas en la práctica clínica (15,17-19,23).

Un metaanálisis sobre la intervención basada en consejo dietético en pacientes con cáncer (cinco estudios)

solo mostró una tendencia hacia una mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) tras dicho tratamiento (33). Un metaanálisis posterior (13 estudios, n = 1414) sí describió mejoría en algunos de los dominios de la CVRS tras el consejo dietético, sin repercusión sobre mortalidad (34).

Suplementación nutricional oral

Varias guías incluyen este tratamiento en el apartado de consejo dietético, pero los autores de este documento consideran que debe distinguirse del primero por las connotaciones relativas a la elección de las fórmulas existentes en el mercado, a la prescripción basada en los requerimientos que es preciso suplementar y a las condiciones de financiación en nuestro medio. Los suplementos nutricionales orales (SNO) se han desarrollado para proveer de soluciones nutricionalmente densas, dispensadas como líquidos listos para beber, cremas o liofilizados, que pueden ser preparados como bebidas o pueden ser añadidos a líquidos o a alimentos. Sirven para suplementar la dieta habitual del enfermo (1).

Una revisión sistemática y un metaanálisis sobre pacientes con cáncer en tratamiento con quimioterapia (QT) / radioterapia (RT) observó un efecto positivo sobre el peso corporal tras la intervención con consejo dietético y SNO, pero asociado al consumo de fórmulas hiperproteicas enriquecidas con ácidos grasos omega-3. Los autores reconocieron la heterogeneidad de los estudios y la falta de poder estadístico para detectar diferencias en mortalidad o en toxicidad asociadas al tratamiento. Finalmente, incluyeron un listado de recomendaciones para el futuro diseño de ensayos clínicos de calidad (35).

Debe tenerse en cuenta que, en nuestro ámbito, la financiación de la NE domiciliaria, entre la que se contempla a los SON, está regulada por el Sistema Nacional de Salud, y pocas situaciones que no requieran sondas para alimentación son financiadas. Aunque la indicación de SO exista, es posible que en algún paciente con cáncer dicho tratamiento no pueda financiarse. Se remite al lector a la Guía Descriptiva de la Prestación con Productos Dietéticos del Sistema Nacional de Salud para más información, disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/prestacionesSanitarias/publicaciones/docs/042015_GuiaProdDiet_2ed.PDF.

Nutrición enteral

La NE es la modalidad de tratamiento médico nutricional que se realiza a través de una sonda o de un estoma en el tracto digestivo, distal a la cavidad oral. Puede ser total o complementaria a la dieta oral (1). En España, en el último registro de NE domiciliaria (2016-2017),

un 17,6 % de los casos tenía tumores de cabeza y cuello y un 7,2 %, cáncer esofagogástrico (36).

En las guías se recomienda su empleo cuando el tracto digestivo es funcionante y cuando el paciente consume menos de un 60-75 % de sus requerimientos de energía y nutrientes por vía oral, incluyendo los SON. Si la duración de la NE se prevé más larga de 4-6 semanas, deberá valorarse una ostomía (gastrostomía o yeyunostomía, esta última en presencia de gastroparesia, riesgo de broncoaspiración o anomalías anatómicas del aparato digestivo superior) (15-17,19,22). En cáncer de cabeza y cuello, las recomendaciones sobre la colocación de una ostomía profiláctica varían, pero puede considerarse si se trata de estadios tumorales III-IV, si el paciente va a recibir QT y RT, si está afectada la cavidad oral por la lesión, por el alto riesgo de mucositis, si el tumor está localizado en hipofaringe con posibilidad de disfagia prolongada y si el enfermo presenta desnutrición previa con una pérdida ponderal de más del 5 % del peso habitual en el mes previo. Deben considerarse las complicaciones asociadas a la gastrostomía y el soporte social del enfermo (19,20).

Nutrición parenteral

La NP consiste en proporcionar aminoácidos, glucosa, lípidos, electrolitos, vitaminas y oligoelementos a través de una vía venosa, central o periférica. Puede ser completa, si el paciente no recibe otro aporte nutricional, o parcial, si suplementa a la dieta oral o a la NE (1).

En las guías se recomienda la NP cuando la alimentación oral o la NE no son suficientes para cubrir las necesidades del paciente con cáncer y se espera de ella una mejoría de la CVRS o de la función física (15-17,22). También puede emplearse cuando existe fallo intestinal grave con el fin de mantener el estado nutricional por esta vía. Debe tenerse siempre en cuenta el objetivo del tratamiento (paliativo o curativo), la trayectoria de la enfermedad, la expectativa de vida estimada y los beneficios previstos en contraposición con los posibles riesgos, cargas y costes. Puede considerarse la NP de corta duración, sobre todo en pacientes con complicaciones gastrointestinales agudas por cirugía, QT o RT. Esta decisión debe contrastarse sobre una estimación realista de las posibilidades de recuperación y del pronóstico (22). La NP complementaria a un soporte oral o enteral insuficiente estaría indicada en aquellos casos en los que se prevea una clara mejoría del estado nutricional o de la CVRS del paciente (cuando no puedan cubrirse un 60 % de sus necesidades energéticas mediante la vía digestiva durante un periodo de una o dos semanas) (16). También se recomienda NP en pacientes con mucositis o enteritis radica grave a largo plazo (16). La retirada de la NP se realizará tras la recuperación de la funcionalidad del tracto digestivo, por complicaciones graves asociadas o

en situación *premortem* de los pacientes terminales en programa de NP domiciliaria (16).

Esta modalidad de tratamiento, en domicilio, también ha sido ratificada por guías y consensos. Debe considerarse cuando el paciente tiene una expectativa de vida superior a 1-3 meses, sobre todo en pacientes que conservan una aceptable capacidad funcional o en enfermos que podran fallecer antes por desnutrición que por el propio tumor (15-17,22).

En nuestro medio, el diagnóstico más frecuente de NP domiciliaria es el cáncer en tratamiento paliativo, que supuso un 25,6 % de los sujetos recogidos en el registro nacional en 2017 (n = 308), una indicación que ha aumentado en frecuencia con respecto a años previos. Sumando estos pacientes a aquellos con tratamiento activo y a los que presentan enteritis radica, el total de NP domiciliarias asociadas a cáncer alcanza el 44,4 % de los adultos registrados (36).

Se ha comparado la NE con la NP en cuanto a su efectividad. Ambos tipos de tratamiento médico nutricional no divergen en ningún evento, salvo en el número de infecciones (más elevado cuando se utiliza la NP), por lo que sigue recomendándose la NE sobre la NP cuando aquella es posible (37).

Nutrientes específicos y probióticos

Se recomienda el consumo de 2 gramos diarios de ácidos grasos omega-3 derivados del aceite de pescado (ácidos eicosapentaenoico [EPA] y docosahexaenoico [DHA]) en pacientes que reciben RT/QT. Su consumo se ha asociado a aumento del apetito y de la ingesta, de la masa magra y del peso corporal. Además, atenuarán los fenómenos inflamatorios en pacientes con tratamiento activo (15,17,19,20,22).

Las fórmulas de SO o de NE con inmunonutrientes (arginina, glutamina, ácidos grasos omega-3 y nucleótidos) se recomiendan en el preoperatorio del tracto digestivo superior y en el perioperatorio de tumores de cabeza y cuello, con más evidencia en este último caso durante el posoperatorio durante al menos un tiempo de siete días (15-17,19,20).

El beta-hidroxi-beta-metil-burirato (HMB), un metabolito de la leucina implicado en la síntesis proteica muscular a través del mTOR, se ha planteado como nutriente clave en la prevención y en el tratamiento de la sarcopenia en enfermos con escasa movilidad. Sin embargo, las guías no avalan su empleo en cáncer hasta que se genere más evidencia sobre este tópico (15-17,22).

Existe controversia sobre el empleo de glutamina en pacientes que reciben QT/RT o en aquellos que se someten a trasplante de precursores hematopoyéticos con el fin de prevenir la mucositis o la enteritis asociada. Varias guías refieren que no hay estudios concluyentes (15-17), pero en un consenso de expertos reciente se

comenta que podría reducir el riesgo y la severidad de la mucositis por RT en relación con la pérdida de peso y la necesidad de soporte nutricional. No obstante, afirman que sería necesario confirmarlo en estudios prospectivos (19).

Con respecto a vitaminas y oligoelementos, las guías coinciden en no utilizarlos de forma sistemática salvo que exista deficiencia (15,16,20).

No hay suficientes datos clínicos consistentes para recomendar probióticos con el fin de reducir la diarrea asociada a RT (15).

EJERCICIO FÍSICO

El ejercicio físico mejora la capacidad funcional y el pronóstico en pacientes con cáncer. Algunos de los mecanismos implicados tienen relación con cambios en la composición corporal, en los niveles de hormonas sexuales, en la disminución de la inflamación sistémica y en la mejoría de la función inmune. Por este motivo, muchos autores se refieren a él no como una propuesta preventiva, sino terapéutica (7).

En las guías se recomienda mantener o aumentar el nivel de actividad física para conservar la masa muscular, la función física y el patrón metabólico. Se sugiere ejercicio de fuerza individualizado, además de ejercicio aeróbico, para mantener fuerza y masa muscular (15,17,22).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Este tratamiento persigue revertir o paliar los fenómenos asociados a la aparición de caquexia. Pueden distinguirse fármacos destinados a control sintomático (analgésicos, antieméticos, antidiarreicos, procinéticos y antidepresivos), moduladores de la acción de citoquinas TNF- α (factor de necrosis tisular alfa), IL-1 (interleucina-1), IL-6 (interleucina-6) e IFN- γ (interferón-gamma), etanercept, infliximab, tocilizumab, ruxolitinib, talidomida, xilonix...; moduladores del apetito (acetato de megestrol, ghrelina y agonistas del receptor de ghrelina [anamorelina, macimorelina], cannabinoides); y otros (formoterol [agonista adrenérgico β -2], eritropoyetina, inhibidores del enzima convertidor de angiotensina [IECA], bloqueantes del receptor de la angiotensina II, betabloqueantes [espidolol y propranolol], inhibidores de COX-2 [etodolac], moduladores selectivos no esteroideos del receptor de andrógenos [enobosarm], inhibidores de la miostatina, inhibidores del sistema ubiquitina-proteasoma en músculo, sensibilizadores de la acción de la insulina [metformina] y estatinas).

Salvo aquellos destinados al control de síntomas y el acetato de megestrol, los fármacos mencionados se encuentran en fase de investigación y requieren más datos antes de ser recomendados en la práctica clínica (7).

En las guías se hace alusión al empleo de corticoides, progestágenos y fármacos para controlar los síntomas derivados del tumor y del tratamiento, pero se desaconsejan cannabinoides, AINE y esteroides androgénicos (15,22).

MICROBIOTA

Como en otras enfermedades, el estudio de la microbiota ha alcanzado el entorno oncológico. Están investigándose estrategias de manipulación con el fin de influir en la respuesta al tratamiento o en su tolerancia. Para una lectura más profunda se remite al lector a la bibliografía reseñada (38).

CONSIDERACIONES ÉTICAS EN EL TRATAMIENTO NUTRICIONAL DEL ENFERMO PALIATIVO NO TERMINAL

En las guías de ESPEN dedicadas a aspectos éticos se explica que la nutrición “artificial” ya es parte del tratamiento paliativo en pacientes con cáncer y que, potencialmente, puede aumentar la supervivencia y la calidad de vida en enfermos seleccionados. Con este fin, deben considerarse programas a largo plazo con NE y con NP (39).

En esta fase de la enfermedad la intervención nutricional debe valorarse solo tras considerar el beneficio potencial. En la fase terminal, la nutrición artificial probablemente no supondrá ningún beneficio para la mayor parte de los pacientes (16,17). Debe discutirse precozmente con pacientes y cuidadores sobre la nutrición artificial y la hidratación (futilidad en la fase preterminal) (22). Se aconseja cribar de forma sistemática la ingesta dietética y la evolución ponderal y, si existe riesgo, valorar si existen síntomas tratables que tengan impacto en la situación nutricional y en las alteraciones metabólicas. Se sugiere ofrecer e implementar una intervención solo tras considerar con el paciente el pronóstico del cáncer y el beneficio esperado sobre CVRS y supervivencia, así como el impacto asociado al tratamiento nutricional (15).

En pacientes terminales el tratamiento debe buscar el bienestar. La hidratación y la nutrición artificiales probablemente no beneficiarán a la mayor parte de los pacientes. No obstante, en estados confusionales agudos puede utilizarse un ciclo corto de hidratación para descartar que la deshidratación sea la causa (15).

A pesar de todo, en los pacientes con enfermedad neoplásica avanzada, fallo intestinal crónico y una expectativa de vida superior a 1-3 meses, la NP domiciliaria puede mejorar la CVRS y prolongar la supervivencia (16).

En guías dedicadas a cáncer de cabeza y cuello se afirma que el dietista (o experto en nutrición) y el logopeda deberían formar parte del equipo de cuidados paliativos (alta incidencia de disfagia [posibilidad de

progresión], pérdida ponderal y necesidad de NE por sonda) (20).

SUPERVIVIENTES TRAS LA CURACIÓN DEL CÁNCER

Las recomendaciones hacen hincapié en mantener un peso saludable (entre 18,5 y 25 kg/m²) y consumir un patrón dietético con alto contenido en frutas, verduras y cereales integrales y bajo en grasas, carne roja y alcohol. Tanto la dieta como el ejercicio físico pueden tener un impacto positivo sobre la progresión de la enfermedad y la supervivencia global (15-17).

En pacientes con cáncer de cabeza y cuello deben promocionarse, además, la salud dental y el abandono del tabaquismo y del alcohol (19). Por otra parte, dadas las peculiaridades de estos pacientes, han de considerarse los predictores de necesidad de tratamiento nutricional a largo plazo, como la situación del tumor, los estadios, el tratamiento recibido, la toxicidad asociada al tratamiento, la disfagia, la situación nutricional, las circunstancias sociales, la adherencia al tratamiento y la limitación de acceso a recursos sanitarios. Se requiere un equipo multidisciplinar que coordine la estrategia nutricional del paciente, incluyendo el manejo de las sondas, si son precisas. Si se requiere NE por sonda, se recomienda la participación de un dietista (experto en nutrición) y de un logopeda durante la rehabilitación. El estado nutricional y la deglución deben estar conservados antes de la retirada de la sonda. Aquellos que recibieron RT deben ser evaluados en cuanto a síntomas que tienen un impacto en la situación nutricional: disfagia, tiempo dedicado a comer, apetito, disgeusia y xerostomía (20).

CONCLUSIONES

La desnutrición es una condición asociada al cáncer con elevada frecuencia que, además de disminuir la capacidad física y mental del paciente, se asocia a mal pronóstico clínico en esta enfermedad. El proceso de atención nutricional al paciente con cáncer debe consistir en: cribado del riesgo de desnutrición, valoración nutricional minuciosa en caso de que aquel sea positivo, planificación del tratamiento médico nutricional, reevaluación de los objetivos conseguidos y continuidad de cuidados. En pacientes con cáncer, la valoración nutricional clásica ha avanzado hacia una perspectiva más moderna en la que el músculo, la función física y la inflamación son protagonistas, sin olvidar la evaluación de los síntomas que tienen un impacto en la nutrición. El tratamiento integral o multimodal tiene en cuenta no solo las modalidades de tratamiento nutricional (consejo dietético, SO, NE y NP), sino también el ejercicio físico y el tratamiento farmacológico, que controla síntomas y modula la respuesta inflamatoria. La individualización del tratamiento es esencial para cubrir el amplio espec-

tro de las necesidades del tratamiento oncológico, desde estadios precoces hasta fases avanzadas con intención paliativa, sin olvidar las secuelas que pueden persistir una vez la enfermedad ha entrado en remisión. Los equipos multidisciplinares, a través de una sistematiza-

CORRESPONDENCIA:

Pilar Matía Martín
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Clínico San Carlos
Calle del Prof Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: pilar.matia@gmail.com

ción de la atención a estos enfermos, podrían ser más eficientes en el tratamiento nutricional global requerido.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr* 2017;36(1):49-64.
2. Álvarez-Hernández J, Planas Vila M, León-Sanz M, et al; PREDyCES researchers. Prevalence and costs of malnutrition in hospitalized patients; the PREDyCES Study. *Nutr Hosp* 2012;27(4):1049-59.
3. Planas M, Álvarez-Hernández J, León-Sanz M, et al; PREDyCES® researchers. Prevalence of hospital malnutrition in cancer patients: a sub-analysis of the PREDyCES® study. *Support Care Cancer* 2016;24(1):429-35.
4. Lacau St Guily J, Bouvard É, Raynard B, et al. NutriCancer: A French observational multicentre cross-sectional study of malnutrition in elderly patients with cancer. *J Geriatr Oncol* 2018;9(1):74-80.
5. Hébuterne X, Lemarié E, Michallet M, et al. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014;38(2):196-204.
6. Muscaritoli M, Lucia S, Farcomeni A, et al; PreMiO Study Group. Prevalence of malnutrition in patients at first medical oncology visit: the PreMiO study. *Oncotarget* 2017; 8(45):79884-96.
7. Matía Martín MP, Hernández-Núñez MG, Marcuello-Foncillas C, et al. Valoración y tratamiento nutricional en el paciente onco-geriátrico. Aspectos diferenciales [Assessment and nutritional treatment in the oncogeriatric patient. Differential aspects]. *Nutr Hosp* 2020;34(Spec No1):1-21.
8. Yamamoto K, Hirao M, Nishikawa K, et al. Sarcopenia Is Associated With Impaired Overall Survival After Gastrectomy for Elderly Gastric Cancer. *Anticancer Res* 2019;39(8):4297-303.
9. Shen Y, Hao Q, Zhou J, et al. The impact of frailty and sarcopenia on postoperative outcomes in older patients undergoing gastrectomy surgery: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr* 2017;17(1):188.
10. Hopancı Bıçaklı D, Çehrelî R, Özveren A, et al. Evaluation of sarcopenia, sarcopenic obesity, and phase angle in geriatric gastrointestinal cancer patients: before and after chemotherapy. *Turk J Med Sci* 2019;49(2):583-8.
11. Kawaguchi Y, Hanaoka J, Ohshio Y, et al. Sarcopenia predicts poor postoperative outcome in elderly patients with lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2019;67(11):949-54.
12. Chargin N, Bril SI, Emmelot-Vonk MH, et al. Sarcopenia is a prognostic factor for overall survival in elderly patients with head-and-neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2019;276(5):1475-86.
13. Park SE, Hwang IG, Choi CH, et al. Sarcopenia is poor prognostic factor in older patients with locally advanced rectal cancer who received preoperative or postoperative chemoradiotherapy. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(48):e13363.
14. Mosk CA, van Vugt JLA, de Jonge H, et al. Low skeletal mus-

- cle mass as a risk factor for postoperative delirium in elderly patients undergoing colorectal cancer surgery. *Clin Interv Aging* 2018;13:2097-106.
15. Arends J, Bachmann P, Baracos V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr* 2017;36(1):11-48.
 16. Cambor-Álvarez M, Ocón-Bretón MJ, Luengo-Pérez LM, et al. Nutritional support and parenteral nutrition in the oncological patient: an expert group consensus report. *Nutr Hosp* 2018;35(1):224-33.
 17. De Las Peñas R, Majem M, Pérez-Altozano J, et al. SEOM clinical guidelines on nutrition in cancer patients (2018). *Clin Transl Oncol* 2019;21(1):87-93.
 18. Arends J, Baracos V, Bertz H, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin Nutr* 2017;36(5):1187-96.
 19. Gómez-Pérez AM, García-Almeida JM, Vílchez FJ, et al. GARIN Group Andalusian Group for Nutrition Reflection and Investigation. Recomendaciones del grupo GARIN para el manejo nutricional de pacientes con cáncer de cabeza y cuello. *Nutr Clin Med* 2018;XII(1):1-13.
 20. Findlay M, Bauer J, Brown T. Head and Neck Guideline Steering Committee [cited 2019 Oct 26]. Available from https://wiki.cancer.org.au/australia/COSA:Head_and_neck_cancer_nutrition_guidelines/Executive_summary. In: Head and Neck Guideline Steering Committee. Evidence-based practice guidelines for the nutritional management of adult patients with head and neck cancer. Sydney: Cancer Council Australia. Available from: https://wiki.cancer.org.au/australia/COSA:Head_and_neck_cancer_nutrition_guidelines
 21. Kiss N, Loeliger J, Findlay M, et al. Clinical Oncology Society of Australia: Position statement on cancer-related malnutrition and sarcopenia. *Nutr Diet* 2020;77(4):416-25.
 22. Mislav AR, Di Donato S, Hubbard J, et al. Nutritional management of older adults with gastrointestinal cancers: An International Society of Geriatric Oncology (SIOG) review paper. *J Geriatr Oncol* 2018;9(4):382-92.
 23. Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, et al. Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving Chemotherapy: ASCO Guideline for Geriatric Oncology. *J Clin Oncol* 2018;36(22):2326-47.
 24. Suzuki H, Asakawa A, Amitani H, et al. Cancer cachexia-pathophysiology and management. *J Gastroenterol* 2013;48(5):574-94.
 25. Zhang X, Edwards BJ. Malnutrition in Older Adults with Cancer. *Curr Oncol Rep* 2019;21(9):80.
 26. Arribas L, Hurtós L, Sendrós MJ, et al. NUTRISCORE: A new nutritional screening tool for oncological outpatients. *Nutrition* 2017;33:297-303.
 27. Van Vugt JL, Levolger S, Gharbharan A, et al. A comparative study of software programmes for cross-sectional skeletal muscle and adipose tissue measurements on abdominal computed tomography scans of rectal cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017;8(2):285-97.
 28. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011;12(5):489-95.
 29. Argilés JM, Betancourt A, Guàrdia-Olmos J, et al. Validation of the CACHexia SCORe (CASCO). Staging Cancer Patients: The Use of miniCASCO as a Simplified Tool. *Front Physiol* 2017;8:92.
 30. Zhou T, Wang B, Liu H, et al. Development and validation of a clinically applicable score to classify cachexia stages in advanced cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018;9(2):306-14.
 31. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, et al. GLIM Core Leadership Committee; GLIM Working Group. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr* 2019;38(1):1-9. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.002
 32. Fearon K, Arends J, Baracos V. Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10(2):90-9.
 33. Halfdanarson TR, Thordardottir E, West CP, et al. Does dietary counselling improve quality of life in cancer patients? A systematic review and meta-analysis. *J Support Oncol* 2008;6(5):234-7.
 34. Baldwin C, Spiro A, Ahern R, et al. Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(5):371-85.
 35. De van der Schueren MAE, Laviano A, Blanchard H, et al. Systematic review and meta-analysis of the evidence for oral nutritional intervention on nutritional and clinical outcomes during chemo(radio)therapy: current evidence and guidance for design of future trials. *Ann Oncol* 2018;29(5):1141-53.
 36. Wanden-Berghe Lozano C, Campos C, Burgos Peláez R, et al. Registro del grupo NADYA-SENPE de nutrición enteral domiciliaria en España; años 2016 y 2017 [Spanish home enteral nutrition registry of the year 2016 and 2017 from the NADYA-SENPE Group]. *Nutr Hosp* 2019;36(1):233-7.
 37. Chow R, Bruera E, Arends J, et al. Enteral and parenteral nutrition in cancer patients, a comparison of complication rates: an updated systematic review and (cumulative) meta-analysis. *Support Care Cancer* 2020;28(3):979-1010.
 38. Gately S. Human Microbiota and Personalized Cancer Treatments: Role of Commensal Microbes in Treatment Outcomes for Cancer Patients. *Cancer Treat Res* 2019;178:253-64.
 39. Druml C, Ballmer PE, Druml W, et al. ESPEN guideline on ethical aspects of artificial nutrition and hydration. *Clin Nutr* 2016;35(3):545-56.

El impacto del diagnóstico y del tratamiento oncológico en la sexualidad de las personas con cáncer. Recomendaciones para la práctica clínica

C. YÉLAMOS AGUA

Programas de Atención Psicológica. Asociación Española Contra el Cáncer

RESUMEN

El cáncer y los tratamientos oncológicos producen cambios y alteraciones en la sexualidad de las personas que se enfrentan a dicho diagnóstico. La disfunción sexual es una de las consecuencias más frecuentes y estresantes. El diagnóstico de cáncer, los tratamientos y los efectos secundarios pueden afectar a cada fase del ciclo de la respuesta sexual, desde la fase de deseo hasta el orgasmo y la satisfacción con la relación sexual.

Aunque el tratamiento del cáncer es el objetivo clínico primario, asegurar la mejor calidad de vida posible después del tratamiento es siempre necesario. La preservación de la función sexual es un componente clave de la calidad de vida. Sin embargo, y pese a los avances producidos en este campo, sigue siendo una de las “necesidades insatisfechas” comúnmente informadas por los pacientes y supervivientes de cáncer y que exige un abordaje desde la oncología.

PALABRAS CLAVE: Sexualidad. Cáncer. Función sexual. Disfunción sexual. Calidad de vida. Cuidados de apoyo.

INTRODUCCIÓN

Se estima que el número de nuevos casos de cáncer diagnosticados en España en el año 2020 alcanzará los 277 394, de los que casi el 40 % afectará a personas menores de 65 años (1). Los cánceres más frecuentemente diagnosticados en nuestro país son los de colon y recto, próstata, mama, pulmón y vejiga urinaria. Por sexos, la incidencia es mayor en hombres que en mujeres, así como también lo es el incremento previsto

ABSTRACT

Cancer and oncological treatments cause changes and alterations in the sexuality of people who faces cancer diagnosis. Sexual dysfunction is one of the most common and distressing consequences of cancer treatment. Cancer diagnosis, treatments and side effects can affect every phase of the sexual response cycle, from the desire phase to excitement, orgasm, and sexual satisfaction.

Although cancer treatment is the primary clinical goal, ensuring the best possible quality of life after treatment is always necessary. The preservation of sexual function is a key component of quality of life, however, despite advances in this field, it remains one of the “unmet needs” commonly reported by cancer patients and survivors and requiring an approach from oncology.

KEYWORDS: *Sexuality. Cancer. Sexual function. Sexual dysfunction. Quality of life. Support treatment.*

para los próximos años. La supervivencia de los pacientes con cáncer de España es similar a la de los países de nuestro entorno. Se estima que se ha duplicado en los últimos 40 años y es probable que, aunque lentamente, continúe aumentando. En este sentido, la supervivencia neta a cinco años de los pacientes diagnosticados de cáncer en el periodo 2008-2013 en España fue del 55,3 % en los hombres y del 61,7 % en las mujeres. Estas diferencias en la supervivencia global entre sexos probablemente sean debidas a que determinados tumores

son más frecuentes en un sexo que en otro, ya que las diferencias más importantes en supervivencia se deben al tipo tumoral junto con al estadio en el momento del diagnóstico (2).

Más de 32,6 millones de personas en el mundo y más de 1 600 000 de ellas en España han sobrevivido al cáncer. Este incremento de la supervivencia ha aumentado el interés y los estudios sobre el impacto del diagnóstico y de los tratamientos en la calidad de vida del paciente, así como sobre las necesidades que surgen como consecuencia de la experiencia vivida. No debemos olvidar que el cáncer es una enfermedad que afecta a los diferentes ámbitos de la vida de una persona, como el aspecto físico, el bienestar psicológico, el social y el laboral y a las relaciones interpersonales, entre otros.

La intimidad y el bienestar sexual de las personas que afrontan un cáncer pueden verse gravemente comprometidos tras la enfermedad oncológica. Así, son cada vez más frecuentes los estudios que ponen de manifiesto las necesidades de atención y apoyo en los aspectos relativos a la sexualidad de las personas con cáncer durante y también después del proceso oncológico y al final de la vida. Todas las modalidades terapéuticas utilizadas en oncología, cirugía, quimioterapia, radioterapia y hormonoterapia tienen la capacidad potencial de afectar significativamente a la función sexual, una consecuencia que conlleva un elevado nivel de angustia y que, hoy en día, sigue sin estar resuelta para las personas afectadas de cáncer y sus parejas.

En este artículo, se realizará una revisión de la problemática sexual más frecuente en las personas con cáncer y se abordarán las limitaciones encontradas en esta área, incluidas la dificultad para visibilizar la problemática existente, los obstáculos en la comunicación entre las personas afectadas y los profesionales sanitarios en torno a este tema y la ausencia de recursos de cribado y evaluación para utilizar en el ámbito clínico. Por último, se abordarán aquellas recomendaciones aconsejadas para encarar la problemática sexual con los pacientes de cáncer en la práctica clínica.

SEXUALIDAD Y CÁNCER: ¿UN PROBLEMA VISIBLE O INVISIBLE?

Las cifras de incidencia, prevalencia y supervivencia del cáncer nos señalan que la problemática sexual de las personas con cáncer no puede ni debe ser ignorada. Ampliando las razones que apoyan dicho planteamiento, deben reseñarse:

1. El 30 % de todos los cánceres diagnosticados en nuestro país afectan directamente a los “órganos sexuales”: el cáncer de próstata es el cáncer más frecuente en hombres y el de mama, en las mujeres. Este porcentaje permite dimensionar, en primer lugar, la magnitud del problema, ya que son los cánceres más frecuentes en los hombres y mu-

jes de nuestro país. Siguiendo la estimación de nuevos casos de cáncer, 45 374 mujeres se enfrentarán a un cáncer de mama, cuerpo y cuello de útero y 36 436 hombres al de próstata y testículo (1).

2. El cáncer colorrectal es el más frecuentemente diagnosticado en nuestro país (44 231 nuevos casos) y sus tratamientos (incluyendo cirugía, radioterapia y quimioterapia) podrían afectar a la función sexual, elevando la incidencia y la prevalencia de la problemática sexual de las personas con cáncer. El efecto físico de la cirugía, los tratamientos asociados y el impacto emocional abocan al paciente a una experiencia difícil, especialmente tras una ostomía. Recuperar la función sexual supone un proceso complicado para estos pacientes y exige un abordaje no solo físico, sino también psicológico y social. Otros cánceres como los tumores de cabeza y cuello son también susceptibles de afectar potencialmente a la sexualidad porque conllevan una alteración específica a nivel de la cavidad oral que afecta a las glándulas salivares, sensibilidad bucal, etc., lo que influye en la salud sexual del paciente.
3. La prevalencia del cáncer está aumentando, de tal forma que 1 de cada 10 adultos, por tanto, paciente y pareja, están potencialmente afectados por dicha problemática, ya que la gran mayoría de los pacientes (hombres más que mujeres) tiene pareja (3).
4. El cáncer es una enfermedad que generalmente se diagnostica en personas de 50 a 74 años y, aunque la función sexual tiende a disminuir a medida que incrementa la edad, sigue siendo una parte importante de la vida de la persona. En una sociedad que envejece de forma rápida y progresiva, deben modificarse estereotipos sobre la salud y la vida sexual y preservarse como elementos claves tanto para el bienestar como para la calidad de vida del envejecimiento de las personas. La prevalencia de actividad sexual en general disminuye del 73 % (57 y 64 años) al 26 % (75 a 85 años) (4). Sin embargo, se observa que se mantiene una vida sexual activa hasta edades avanzadas. Los resultados con población española confirman la presencia de actividad sexual a edades avanzadas y longevas. Los datos pronostican la continuidad de la actividad coital (para 55-59 años, la esperanza de vida sexual activa (EVSA) es de 13,3 años en los hombres y de 8 años en las mujeres), así como su asociación con la salud y la salud sexual, con divergencias en función del sexo y de la edad. Los hombres presentan una trayectoria sexual activa más extensa que las mujeres, pero también más influenciada por la buena salud (agrega 2,6 y 1 años, respectivamente) y la buena salud sexual (añade 5,2 y 4,3 años, respectivamente). La EVSA también varía al considerar una mala salud (resta 2,7 años y suma 2 años) y una mala salud sexual (resta 2,9 y 1,3 años) (5).

Es importante determinar si los problemas sexuales experimentados por los supervivientes de cáncer de edad avanzada son significativamente diferentes de los que presentan la población general. Uno de los pocos estudios realizados con población de edad avanzada que comparó una muestra de supervivientes de cáncer colorrectal con un grupo control libre de enfermedad concluyó que los supervivientes varones de cáncer colorrectal eran menos activos sexualmente. Las supervivientes mujeres reportaron un menor disfrute sexual. Los supervivientes de cáncer rectal masculino tenían más problemas de disfunción eréctil y eyaculatoria (6). Por otra parte, se estima que la prevalencia de la disfunción sexual en mujeres con cáncer ginecológico es del 90 % frente al 40 % de la población general (7).

5. La alteración de la sexualidad y de la intimidad es una de las principales secuelas derivadas de la enfermedad y un motivo de preocupación para los pacientes o sus parejas. Dependiendo del diagnóstico y de los tratamientos utilizados, el porcentaje de trastornos de la sexualidad puede ser muy alto, hasta alcanzar el 100 % con algunas modalidades terapéuticas (8).

Indudablemente, si quiere prestarse una atención integral a estos pacientes, es importante que el profesional sanitario aborde la afectación de la vida sexual de sus pacientes. La preservación de la función sexual es un componente clave de la calidad de vida; sin embargo, sigue siendo una de las “necesidades insatisfechas o no cubiertas” comúnmente reportadas por los pacientes y por los supervivientes de cáncer (9).

NECESIDAD NO SIEMPRE DEMANDADA Y CASI NUNCA CUBIERTA

Aunque una parte significativa de las personas afectadas por cánceres, tanto pacientes como supervivientes, presenta algún tipo de alteración en la función sexual, resulta evidente que dicha problemática recibe menos atención que otro tipo de secuelas de dicha enfermedad. Estudios realizados con población española afectada de cáncer muestran un impacto negativo real, imprevisto y prolongado del cáncer o de su tratamiento sobre la sexualidad o la intimidad que afecta a más del 50 % de los pacientes. La preocupación por la sexualidad sigue siendo el problema más frecuentemente informado por los pacientes y supervivientes de cáncer después de la fatiga o pérdida de energía (10). Los pacientes y especialmente los supervivientes desean ser informados sobre las consecuencias del tratamiento del cáncer en su vida sexual. Sin embargo, seis de cada diez señalan que no han recibido ningún tipo de asistencia o apoyo para resolver esta situación.

En comparación con otras áreas de adaptación después de la enfermedad, la recuperación de la sexuali-

dad puede verse obstaculizada por el hecho de que tanto a la mayoría de los pacientes y sus parejas como a los especialistas en oncología les resulta difícil hablar abiertamente sobre la sexualidad. Pero también hay una falta de atención profesional hacia este tema que se basa parcialmente en el tabú general que todavía rodea a la sexualidad.

Aún hoy permanece una evitación o renuencia general de los profesionales sanitarios y de los propios pacientes a comentar las dificultades sexuales (11). La presión asistencial y el escaso tiempo disponible para abordar esta problemática, la falta de privacidad en consulta, la escasa o inadecuada formación recibida en este tema por parte de los especialistas, el desconocimiento acerca de intervenciones eficaces y la preocupación por incomodar a los pacientes al hablar de este tema suelen ser las principales barreras por parte de los especialistas (12). Además, suelen coexistir factores como la vergüenza o la tendencia a subestimar la salud sexual de los pacientes basados en creencias como la edad avanzada o la ausencia actual de pareja (13,14). Finalmente, otros consideran que los pacientes que tienen una preocupación específica sobre la sexualidad serían capaces de gestionar esta preocupación y su posible solución por sí mismos (8).

Por otra parte, la gran mayoría de pacientes y sus parejas tampoco se sienten cómodos al abordar este tema con sus especialistas, incluso cuando su vida sexual está seriamente deteriorada. Con frecuencia se observa dificultad ante el hecho de tener que compartir con un tercero información íntima, sentimientos de vergüenza al abordar el tema sexual al tratar una enfermedad tan grave y amenazante como el cáncer y a que el sexo pueda parecer algo frívolo o secundario, preocupación por hacer sentir al profesional cierta incomodidad o vergüenza, creencias sobre el hecho de que debe ser responsabilidad del especialista abordar esta cuestión o que las preocupaciones por la salud sexual son esperables y normales y, por tanto, no tratables (15,16).

La vida sexual de los pacientes de cáncer y sus parejas se ve afectada por el proceso de enfermedad, pero puede complicarse y bloquearse aún más por la dificultad de abordar temas sexuales abiertamente, con lo que se obstaculiza la adaptación y el posible abordaje. Los profesionales de la oncología deben abordar de forma proactiva esta área y poner todos los medios a su alcance para facilitar el tratamiento de los cambios y secuelas derivadas del cáncer con los pacientes, paliando los trastornos sexuales que puedan derivarse del hecho de padecer cáncer con los tratamientos que se requieran y permitiéndoles llevar una vida sexual lo más sana y satisfactoria posible.

PROBLEMÁTICA Y DISFUNCIÓN SEXUAL EN LAS PERSONAS AFECTADAS POR CÁNCER

La sexualidad es el resultado de la interacción de factores biológicos, psicológicos, socioeconómicos,

culturales, éticos y religiosos o espirituales. La salud sexual es un estado de bienestar físico, mental y social en relación con la sexualidad. Requiere un enfoque positivo y respetuoso de la sexualidad y de las relaciones sexuales, así como la posibilidad de tener experiencias sexuales placenteras y seguras, libres de toda coacción, discriminación y violencia. De este modo, comprendería una visión positiva que iría mucho más allá de la ausencia de malestar, trastornos o enfermedades.

El cáncer, los tratamientos oncológicos y sus efectos secundarios, así como las secuelas y las discapacidades asociadas con frecuencia, afectan a la función sexual de manera permanente o transitoria. Las alteraciones de la sexualidad inducidas por estos procesos suelen ser multifactoriales y a su desarrollo contribuyen factores tanto físicos y psicológicos como de la pareja y de la propia relación. Entre los factores físicos deben considerarse aquellos derivados de la propia enfermedad y de los tratamientos recibidos. Entre los factores psicológicos es necesario tener en cuenta los niveles de angustia, así como la posible aparición de problemas de autoconcepto e imagen corporal, presencia de sintomatología ansiosa y, sobre todo, de depresiva asociada a la propia enfermedad.

La prevalencia de las disfunciones sexuales atribuibles a la enfermedad o al tratamiento oncológico muestra valores que oscilan entre el 35 y el 85 % en hombres y mujeres (17). Aproximadamente el 50 % de las mujeres que ha tenido cáncer de mama presenta disfunciones sexuales (18,19) y una proporción similar las que han tenido cáncer ginecológico (20).

La afectación puede referirse a una o a varias fases del ciclo de la respuesta sexual, desde el deseo y la excitación hasta el orgasmo y la satisfacción con la relación sexual. Las disfunciones sexuales más frecuentes en las personas con cáncer son la falta de deseo sexual en ambos sexos, la disfunción eréctil en el varón y la dispareunia en la mujer.

La ausencia de deseo es una secuela frecuente en ambos sexos a lo largo de todo el proceso de la enfermedad. En algunos pacientes, aparece antes incluso del diagnóstico relacionada con la presencia de fatiga (tumores hematológicos) o de alteraciones vaginales (cáncer ginecológico). Durante los tratamientos puede permanecer esta situación, principalmente causada por la disminución de la testosterona (castración quirúrgica o química, radioterapia pélvica o altas dosis de opioides), la fatiga (especialmente en el tratamiento de tumores hematológicos y en tratamientos con quimioterapia) y efectos secundarios de la medicación, especialmente los antidepresivos SSRI y SNRI. Es destacable que el grupo de medicación antidepresiva (paroxetina, citalopram y venlafaxina), que en conjunto representa más de la mitad de todas las prescripciones ambulatorias, influye negativamente en el deseo sexual en más del 60 % de los pacientes (21).

Junto a estos condicionantes físicos, hay que señalar los psicológicos o emocionales. La presencia de depresión, ansiedad, trastornos adaptativos o aflicción son condiciones que disminuyen el deseo de la mayoría de los pacientes (22). Asimismo, influyen otros efectos secundarios relacionados con la enfermedad y el tratamiento: alteraciones de la imagen corporal, incontinencia, dolor, cambio de la dinámica y relación de pareja, etc.

Las alteraciones que se producen en la fase de excitación afectan de forma diferente a hombres y mujeres. En las mujeres suelen estar relacionadas con la disminución de la lubricación y con la pérdida de zonas erógenas como, por ejemplo, tras la mastectomía para aquellas mujeres en las que la estimulación mamaria era un requisito previo para la excitación y el orgasmo. En los hombres, la mayoría de las alteraciones en la fase de excitación están causadas por alteraciones de las vías nerviosas que inducen la erección. La cirugía radical para el cáncer de próstata, el cáncer de vejiga y el cáncer colorrectal y la terapia androgénica con frecuencia conllevan la presencia de disfunción eréctil.

CÓMO AFECTA EL CÁNCER EN LA MUJER: DISFUNCIONES SEXUALES MÁS FRECUENTES

La problemática sexual más frecuente en las mujeres con cáncer se relaciona con un bajo deseo sexual, dificultades en la excitación y el orgasmo, sequedad vaginal o dispareunia, alteraciones en la imagen corporal, obstrucción vaginal o estenosis (23,24).

La literatura se centra especialmente en las alteraciones presentadas por las mujeres con cáncer de mama. La problemática sexual tras el diagnóstico de esta enfermedad es relativamente frecuente, expresada a través de molestias y quejas (30-100 %), trastorno del deseo (23-64 %), de la excitación (20-48 %), orgasmo (16-36 %) y dispareunia (35-38 %) (25,26). Todo ello constituye una fuente adicional de angustia para las mujeres durante las distintas fases de la enfermedad y está asociada a factores etiológicos que incluyen la menopausia precoz inducida por los tratamientos, la disfunción sexual premórbida, autoconcepto negativo (27), cambios o problemas en la relación de pareja y depresión (28).

En general, una de cada tres mujeres (29) percibe cambios negativos en su vida sexual tras el cáncer de mama. Se encuentran porcentajes más elevados en estudios en mujeres jóvenes recién diagnosticadas, en los que la presencia de disfunción sexual se relaciona en la mitad de ellas asociada a sequedad vaginal, a peor salud mental, estar casadas, problemas de imagen corporal o a dificultades de la pareja para entender sus sentimientos (14).

Los tratamientos utilizados conllevan una alteración significativa de la calidad de vida sexual en las mujeres con cáncer de mama (30). La quimioterapia, la juventud, el estadio más avanzado de la enfermedad,

la sintomatología depresiva y haber sido sometida a una mastectomía son los factores más frecuentemente relacionados. Resultados similares se recogen en otros estudios (31). La radioterapia en el cáncer de mama puede provocar fibrosis y pérdida de sensibilidad de la piel, daño cardíaco y respiratorio, alopecia, diarrea, fatiga y cansancio general, que afectan negativamente al deseo y a la respuesta sexual. Aunque la mayoría de las mujeres refieren que *están* satisfechas con la reconstrucción mamaria posterior (32), se observa escasa información y malestar ante otros cambios menos obvios, pero que generan desconsuelo, como la pérdida de la sensibilidad en la mama y en el pezón, así como alteraciones en el sentido propioceptivo (33).

Actualmente, hay suficientes evidencias empíricas que permiten afirmar que ciertas alteraciones en el ajuste psicosexual de las mujeres tratadas de cáncer de mama persisten años después de los tratamientos (34), principalmente la falta de deseo sexual, la dificultad para relajarse y disfrutar de las relaciones sexuales y dificultades para lograr la excitación y el orgasmo (35).

Las mujeres con cáncer ginecológico señalan con frecuencia menor interés sexual, presencia de disfunciones sexuales y menor satisfacción sexual (36). Los efectos secundarios del tratamiento para el cáncer ginecológico a nivel sexual son de etiología multifactorial. No solo las distintas modalidades de tratamientos (cirugía, quimioterapia y radioterapia), sino también la presencia de problemas psicológicos asociados pueden influir en la problemática sexual. Los procedimientos quirúrgicos tienen un impacto significativo en la función sexual y con frecuencia conllevan la presencia de dolor y pérdida de sensibilidad (37). Las mujeres que reciben radioterapia pélvica presentan alteraciones sexuales relacionadas con la presencia de adherencias, atrofia vaginal, estenosis y sequedad vaginal ante la falta de lubricación (38). Como consecuencia, la mayoría de ellas presenta disfunciones sexuales persistentes (39). Es destacable la ausencia y la falta de información y comunicación con los especialistas que las pacientes señalan tras dichos cambios (40).

CÓMO AFECTA EL CÁNCER EN EL HOMBRE: DISFUNCIONES SEXUALES MÁS FRECUENTES

Gran parte de la investigación sobre la interacción entre el cáncer y la salud sexual en los hombres procede de los estudios realizados en varones con cáncer de próstata. En esta población, la incidencia de disfunción sexual es alta y varía según el tratamiento. El cáncer de próstata es el segundo cáncer más frecuente en varones y la disfunción eréctil es la problemática sexual más común. Un 77 % de los hombres presenta esta problemática después de la prostatectomía radical y hasta un 60 % de los tratados con radioterapia (41). Otros efectos

secundarios de los tratamientos incluyen pérdida de la libido, cambios en el orgasmo, incapacidad para eyacular, reducción de la longitud del pene (10,42) y pérdida de la satisfacción orgásmica (43).

A pesar de los avances en las técnicas quirúrgicas para reducir la morbilidad, los problemas sexuales siguen siendo un efecto adverso y frecuente que genera un elevado nivel de abatimiento entre los pacientes que se enfrentan a una prostatectomía radical, con una mayoría de ellos que no recupera la función sexual al nivel preoperatorio. Además, la radioterapia para el cáncer de próstata, tanto externa como la braquiterapia, también puede conducir a disfunción eréctil, con tasas más altas en la radioterapia externa frente a la braquiterapia. La terapia hormonal también tiene un profundo impacto en la función sexual. Concretamente, la terapia de privación androgénica tiene efectos significativos en la alteración de la función sexual, con más del 95 % de los hombres que informan de pérdida de deseo (44), disfunción eréctil y una serie de efectos adversos como sofocos, fatiga, ginecomastia y labilidad emocional que pueden afectar a la imagen corporal, a la identidad percibida y a la experiencia de masculinidad.

La capacidad de tener una erección que permita la penetración durante las relaciones sexuales es importante para muchos hombres y se identifica como una parte de la identidad masculina. A pesar del apoyo de la pareja, la disfunción eréctil genera un elevado nivel de angustia, afecta a la identidad masculina y muchos hombres experimentan un profundo sentimiento de pérdida (45).

El retraso o la ausencia de orgasmo, o la presencia de dolor junto al orgasmo, principalmente en el pene y en los testículos, también son frecuentes. En los hombres tratados con prostatectomía radical, la presencia de dolor asociada al orgasmo se ha notificado hasta en un 20 % de los casos (46) y los síntomas pueden persistir hasta 24 meses.

CÁNCER EN AMBOS SEXOS: DISFUNCIONES SEXUALES MÁS FRECUENTES

No solo los cánceres que afectan de forma específica a los órganos genitales tienen la potencialidad de alterar la función sexual en las personas con cáncer. El cáncer colorrectal es el cáncer diagnosticado con más frecuencia en nuestro país en ambos sexos y su abordaje terapéutico puede afectar potencialmente a la función sexual, especialmente si el tumor se localiza en el recto. Los supervivientes de cáncer rectal presentan disfunción sexual en un 86 % de los casos en comparación con el 39 % de los supervivientes de cáncer de colon (47). La cirugía pélvica puede dañar los nervios y provocar disfunción eréctil y eyaculatoria en los hombres y dispareunia, bajo nivel de deseo y cambios en el orgasmo en las mujeres. La radioterapia pélvica también

se asocia con la disfunción sexual. Pero las consecuencias de dichos tratamientos no son solo físicas. Recuperar la función sexual tras una ostomía es un reto complicado para los pacientes que suelen enfrentarse a la presencia de problemática psicológica relacionada con alteraciones de la imagen corporal, autoestima, elevado nivel de intranquilidad, ansiedad y depresión.

El cáncer de vejiga también tiene un impacto significativo en la función sexual masculina y femenina. La cistectomía radical conlleva una alta prevalencia de disfunción eréctil en varones y disfunciones sexuales generalizadas para las mujeres.

En el caso de tumores hematológicos, persiste la disfunción sexual en supervivientes de trasplante de médula ósea años después del trasplante. El diagnóstico de un cáncer de cabeza y cuello y las diferentes modalidades terapéuticas deben tener en cuenta tanto las consecuencias físicas como psicológicas y sociales, ya que tienen un impacto directo en la salud sexual de la persona afectada.

A pesar de la situación, la vida sexual de los pacientes permanece incluso en la fase avanzada o final de la enfermedad. Algunas personas enfermas y las parejas a veces permanecen sexualmente activos hasta los últimos días de vida; incluso se encuentran algunas parejas que parecen aumentar e intensificar su contacto sexual (48).

Todo ello hace necesario no solo entender cómo las diversas enfermedades y tratamientos oncológicos afectan a la sexualidad del paciente, sino también avanzar hacia un conocimiento y una evaluación efectiva y eficaz que permitan explorar las estrategias de apoyo y las intervenciones específicas dirigidas a abordar la disfunción sexual relacionada con el cáncer y a promover una calidad de vida aceptable para la persona que la sufre.

SCREENING Y EVALUACIÓN DE LA PROBLEMÁTICA SEXUAL

El reajuste sexual debe ser parte de la atención integral a los pacientes con cáncer, ya que la salud sexual influye positivamente en la mejora de la calidad de vida y de las relaciones de pareja e interpersonales. Por tanto, debe plantearse en las consultas de oncología el asesoramiento y la orientación sexual de forma rutinaria, sistemática e individualizada. El profesional debe tener tiempo para poder abordar estas cuestiones en consulta y poder mantener la privacidad y la confidencialidad adecuadas para lograr la confianza y la comodidad que cada persona necesita, ya que en el abordaje de la sexualidad estarán implícitos sus valores y creencias, así como sus contextos cultural, religioso y educativo.

Medidas de cribado en aplicación en la consulta podrían ayudar a abordar el tema con el paciente. Preguntas sencillas y abiertas sobre las preocupaciones observadas, como: “¿Qué cuestiones o temas te han preocupado especialmente durante el último mes?”, o bien

más directivas, incluyendo ítems de carácter sexual, tales como: “Con frecuencia algunos pacientes nos comentan que, como consecuencia de la enfermedad y de los tratamientos, han notado una pérdida de interés por el sexo, ¿has notado algo similar?”, incluyendo después otros ítems que puedan completar la información, tales como “presencia de dolor durante la relación sexual”, “dificultad para la excitación o el orgasmo”... pueden ayudar en el abordaje.

El instrumento más importante de evaluación de una posible disfunción sexual es la entrevista clínica con la persona afectada y, si es posible, con su pareja, pues su presencia ayuda en la comprensión del entorno psicosocial del paciente y en la perspectiva de la pareja sobre el problema sexual. Es conveniente realizar una mínima historia sexual valorando la situación actual, la frecuencia de relaciones y de orgasmos, el funcionamiento sexual previo, la relación de la pareja y todos aquellos aspectos relativos a la enfermedad, tratamientos oncológicos y farmacológicos que puedan relacionarse con la disfunción sexual.

Los cuestionarios pueden ser útiles como instrumentos complementarios, aportando datos objetivos para evaluar la respuesta al tratamiento o la progresión de la disfunción.

En el caso de los hombres, dos cuestionarios son los más utilizados. El *Expanded Prostate Cancer Index* (EPIC) (49) es un cuestionario autoadministrado específico para la evaluación del impacto de los tratamientos en la calidad de vida de los pacientes con cáncer de próstata validado en español (50). Contiene 50 ítems que gradúan el impacto subjetivo y objetivo de síntomas en la calidad de vida en cuatro **áreas claves**: urinaria, digestiva, sexual y hormonal.

El Índice Internacional de la Función Eréctil (*International Index of Erectile Function*, IIEF) (51) es otro de los cuestionarios de interés. Ofrece una versión abreviada de cinco ítems del Índice Internacional de la Función Eréctil (52) (IIEF-5), también conocido por el acrónimo SHIM (53) (*Sexual Health Inventory for Men*). De ellos, cuatro hacen referencia a la función eréctil y uno a la satisfacción con el acto sexual en los últimos seis meses. Los cinco ítems permiten identificar la presencia o la ausencia de disfunción eréctil de acuerdo con la definición del NIH (54) con un puntaje máximo de 30 (grave [1-10], moderada [11-16], leve [17-25] y sin disfunción eréctil [≥ 26]).

Para las mujeres, destaca el instrumento autoadministrado Índice de Función Sexual Femenina (*Female Sexual Function Index* FSFI) (55), de uso sencillo y rápido que consta de 19 ítems agrupados en seis dominios relacionados con la fase de la respuesta sexual: deseo sexual, capacidad de excitación, lubricación, orgasmo, satisfacción y dolor. Un puntaje ≤ 26 estima riesgo de disfunción sexual femenina. Es una herramienta con propiedades psicométricas óptimas para cada uno

de los dominios, altos niveles de confiabilidad, consistencia interna y aplicabilidad en un amplio rango de edades.

Es importante identificar a los pacientes con riesgo elevado de problemas sexuales de forma temprana, comenzando de una forma precoz el análisis y la discusión de las posibles consecuencias del tratamiento sobre la función sexual. A partir de esta valoración, es conveniente plantear una línea de derivación o intervención con los especialistas más adecuados, profesionales expertos en medicina y terapia sexual, psicooncología, sexología, etc., ya que este enfoque ayudará a muchos pacientes a encontrar un tratamiento específico para su problemática. Puede ser también la primera oportunidad de aconsejar e informar al paciente y a su pareja sobre la función sexual. Un asesoramiento centrado en la comunicación, los miedos y las barreras puede mejorar la intimidad y la actividad sexual después del tratamiento (56).

RECOMENDACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

Como previamente se ha señalado, en la práctica clínica no suele abordarse la problemática sexual derivada del diagnóstico o de los tratamientos oncológicos con la persona afectada. Los estudios muestran que alrededor de un tercio de los pacientes y sus parejas se adaptan a la nueva situación sin quejas; otro tercio demanda soluciones sencillas como orientación y consejo y otro tercio solicita atención especializada (57).

En el caso de los hombres, la literatura señala que el 35 % de aquellos a los que se ofrecieron opciones terapéuticas alternativas a los medicamentos orales para tratar la disfunción eréctil las rechazaron y preferirían esperar a que la situación mejorara (58).

En 2016, Cancer Care Ontario (CCO) publicó una guía de recomendaciones dirigidas a mejorar la función sexual de las personas con cáncer con el objetivo de disminuir la angustia y mejorar su calidad de vida (59). La Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), a través de un comité de expertos, adaptó posteriormente dichas recomendaciones, basándose en criterios de evidencia científica (60) (Tabla I). Dichas recomendaciones no se dirigen a los adultos que tuvieron un cáncer en la infancia o adolescencia.

Las recomendaciones generales refuerzan la importancia de hablar con el paciente sobre su sexualidad y la disfunción sexual resultante del diagnóstico de cáncer o su tratamiento. La comunicación muestra ser más eficaz cuando se inicia tras el diagnóstico y al comienzo del tratamiento. Por otra parte, debe ofrecerse información a las personas con cáncer de forma regular tras el diagnóstico, durante el tratamiento y al finalizarlo. Es relevante incluir a la pareja cuando se aborda la problemática sexual en el paciente con cáncer (61), pues los beneficios terapéuticos tienden a aumentar (62), aunque rara vez suelen participar (63).

La comunicación debe ser iniciada por el profesional sanitario. Debe ofrecerse asesoramiento psicológico o psicosexual a todos los pacientes con cáncer, especialmente a aquellos con mayor riesgo, con el objetivo de prevenir y mejorar la respuesta sexual, la imagen corporal, la intimidad y los problemas de relación de pareja, el funcionamiento sexual general y la satisfacción. Para ello, es necesario identificar de una forma precoz aquellos factores físicos que contribuyen a mantener la problemática sexual. Así, en mujeres con síntomas de atrofia vaginal o vulvar, se recomienda como primera opción el uso de lubricantes, humectantes e hidratantes vaginales. En algunos casos, y siempre bajo criterio médico, puede considerarse la utilización de estrógenos vaginales en dosis bajas, lidocaína y dehidroepiandrosterona. En los hombres, los medicamentos como los inhibidores de la fosfodiesterasa 5, tales como el sildenafil, el vardenafilo y el tadalafilo, pueden ser beneficiosos para mejorar la función eréctil al reducir la degradación del GMPc, lo que permite una mejor y más prolongada vasodilatación. La cirugía sigue siendo una opción para aquellos con síntomas o complicaciones de tratamiento refractarias al tratamiento médico. Tanto las mujeres como los hombres que presentan síntomas vasomotores son candidatos a intervenciones para mejorar los síntomas, incluyendo intervenciones psicológicas basadas en la terapia cognitivo-conductual, técnicas de relajación y respiración y medicamentos como venlafaxina y gabapentina.

Aunque se necesitan más estudios para cada tipo de cáncer y tratamiento, las recomendaciones generales adecuadas para todos los pacientes y que pueden mitigar el impacto del cáncer en la función y satisfacción sexual incluyen: a) abordar la problemática sexual previa al tratamiento oncológico de la misma forma que en personas sin cáncer; b) usar técnicas de tratamiento con menor probabilidad de dañar las vías nerviosas, las estructuras vasculares o las locales; c) abordar la alteración hormonal derivada del tratamiento, y d) utilizar todos los recursos psicológicos, sexuales, farmacológicos y mecánicos apropiados después del tratamiento. La recuperación sexual funcional dependerá de muchos factores, incluyendo la edad, el funcionamiento sexual previo, las comorbilidades y la medicación.

CONCLUSIONES

La sexualidad es un fenómeno complejo que comprende temas emocionales, físicos y relacionales. Es fundamental adoptar un enfoque biopsicosocial integrador para entender y abordar este aspecto fundamental de la calidad de vida de las personas afectadas de cáncer. La preservación de la vida sexual del paciente es una necesidad, incluso en fases finales de la enfermedad en las que, aunque disminuya el interés por el coito, el deseo de proximidad y de contacto físico se mantiene.

TABLA I
SÍNTOMAS E INTERVENCIÓN SUGERIDA EN DISFUNCIÓN SEXUAL (ADAPTADO DE LA GUÍA ASCO Y CCO)

	<i>Sintomatología</i>	<i>Intervención sugerida</i>
<i>Mujeres con cáncer</i>	Dificultades en la respuesta sexual (deseo, excitación y orgasmo)	Asesoramiento y atención psicológica o psicosexual Estimulación regular (incluyendo masturbación) Flibanserina para mujeres premenopáusicas
	Imagen corporal	Asesoramiento y atención psicológica, intervención con la pareja
	Relaciones íntimas/pareja	Asesoramiento y atención psicológica, intervención con la pareja
	Función sexual general y satisfacción	Asesoramiento y atención psicológica, psicoeducación y manejo de síntomas, consulta salud mental Ejercicio físico o fisioterapia del suelo pélvico
	Síntomas vasomotores	Asesoramiento y atención psicológica (terapia cognitivo-conductual) Paroxetina, fluoxetina (no a mujeres con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno), venlafaxina, gabapentina o clonidina Enfoques integrativos, como la hipnosis clínica Terapia estrogénica (oral, transdérmica o vaginal) cuando no esté contraindicada; terapia hormonal (para mujeres con cánceres no hormonodependientes)
<i>Hombres con cáncer</i>	Síntomas físicos genitales, incluyendo dispareunia, atrofia o dolor vaginal	Terapia cognitivo-conductual Ejercicio físico o fisioterapia del suelo pélvico Humectantes y lubricantes vaginales, estrógenos vaginales, dilatadores vaginales, Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (MSRE) - ospemifeno (mujeres posmenopáusicas sin cáncer de mama) Lidocaína dehidroepiandrosterona Analgésicos (para mujeres con inhibidores de la aromatasa)
	Respuesta sexual, incluyendo disfunción eréctil	Inhibidores de la PDE-5, dispositivos de vacío externos (VED), dispositivos uretrales (MUSE: Sistema Uretral Medicado para la Erección), inyección intracavernosa Intervención quirúrgica, incluyendo prótesis de pene y testículos Asesoramiento y atención psicológica Estimulación regular (incluyendo masturbación)
	Cambios físicos genitales, Imagen corporal	Dispositivos de vacío externos (VED) Inhibidores de la PDE-5
<i>Hombres con cáncer</i>	Relaciones íntimas/pareja	Asesoramiento y atención psicológica individual/pareja
	Función sexual general y satisfacción	Asesoramiento y atención psicológica. Psicoeducación Medicación y dispositivos para favorecer la erección
	Síntomas vasomotores	Venlafaxina, acetato de medroxiprogesterona, acetato de ciproterona y gabapentina Acupuntura, hipnosis Asesoramiento y atención psicológica individual/pareja

Las disfunciones sexuales y la insatisfacción son bastante frecuentes después de un diagnóstico de cáncer y a menudo se ven exacerbadas por los tratamientos. Cada etapa de la enfermedad, desde el diagnóstico inicial, el tratamiento e incluso hasta la fase de larga supervivencia, lleva implícita una gran variedad de factores de estrés psicosociales para el paciente. Los cambios físicos producidos como consecuencia de la enfermedad o los tratamientos pueden asociarse a una alteración de la función sexual y a un deterioro en la percepción de la imagen corporal y suelen ir acompañados de una menor autoestima, lo que coloca a la persona en una situación de alta vulnerabilidad psicológica. La identidad sexual y las relaciones íntimas y de pareja también pueden verse afectadas negativamente.

Los equipos de oncología necesitan abordar, orientar y aconsejar sobre la función sexual durante el proceso de enfermedad del paciente con cáncer. Es necesario abordar de forma temprana en consulta todas aquellas dudas y preocupaciones sexuales, o incluso, la ausencia de ellas. Por otra parte, durante y después del tratamiento debe incluirse información adicional sobre la salud sexual y la posibilidad de derivar a servicios especializados de atención y soporte psicológico, farmacológico, o mecánico que puedan mitigar los problemas sexuales resultantes.

CORRESPONDENCIA:

Carmen Yélamos Agua
Asociación Española Contra el Cáncer
C/ Teniente Coronel Noreña, 30
28045 Madrid
e-mail: c.yelamos.2013@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- REDECAN. Red Española de Registros de Cáncer [último acceso: 04/10/20]. Disponible en: https://redecn.org/redecn.org/es/Estimaciones_Incidencia_Cancer_en_Espana_2019058c.pdf?file=833&news=448
- SEOM. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2020. [último acceso: 04/10/20]. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf
- Bondil P. A Comprehensive Guideline on Sexual Care in Case of Cancer. In: Reisman Y, Gianotten WL (eds.). *Cancer, intimacy and sexuality: a practical approach*. New York: Springer; 2017. pp. 37-47.
- Lindau S, Gavrilova N. Sex, health, and years of sexually active life gained due to good health: evidence from two US population based cross sectional surveys of ageing. *BMJ* 2010;340c810.
- Faus-Bertomeu A. Salud, sexo y comportamiento sexual: la esperanza de vida sexual activa. *Gac Sanit* 2020. DOI: 10.1016/j.gaceta.2019.07.012
- Den Oudsten BL, Traa MJ, Thong MSY, et al. Higher prevalence of sexual dysfunction in colon and rectal cancer survivors compared with the normative population: a population-based study. *Eur J Cancer* 2012;48:3161-70.
- Onujiogu N, Johnson T, Seo S, et al. Survivors of endometrial cancer: who is at risk for sexual dysfunction? *Gynecol Oncol* 2011;123(2):356-9.
- Reisman Y, Gianotten WL. The value of paying attention. In: Reisman Y, Gianotten WL, eds. *Cancer, intimacy and sexuality: a practical approach*. New York: Springer; 2017:7-15.
- Traa MJ, De Vries J, Roukema JA, et al. The sexual health care needs after colorectal cancer: the view of patients, partners, and health care professionals. *Support Care Cancer* 2014;22:763-72.
- GEPAC. Informe-encuesta sobre el cáncer en España 2019 [último acceso: 20/10/20]. Accesible en: <http://gepac.es/diadelosuperviviente2019/PDF/INFORME%20SUPERVIVIENTES.pdf>
- Flynn KE, Reese JB, Jeffery DD, et al. Patient experiences with communication about sex during and after treatment for cancer. *Psychooncology* 2012;21:594-601.
- Bober SL, Reese JB, Barbera L, et al. How to ask and what to do: A guide for clinical inquiry and intervention regarding female sexual health after cancer. *Curr Opin Support Palliat Care* 2016;10:44-54.
- Opjordsmoen S, Waehre H, Aass N. Sexuality in patients treated for penile cancer: patients experience and doctors' judgement. *Br J Urol* 1994;73(5):554-60.
- Dizon DS, Suzin D, McIlvenna S. Sexual health as a survivorship issue for female cancer survivors. *Oncologist* 2014;19:202-10.
- Holdern AJ, Street AF. Communicating about patient sexuality and intimacy after cancer: Mismatched expectations and unmet needs. *Med J Aust* 2007;186:224-7.
- Forbat L, White I, Marshall-Lucette S, et al. Discussing the sexual consequences of treatment in radiotherapy and urology consultations with couples affected by prostate cancer. *BJU Int* 2012;109:98-103.
- Schavelzon J. Desadaptación afectiva, sexualidad y cáncer. En: Schavelzon J (editor). *Psique*. Buenos Aires: Científica Interamericana; 1992. pp. 258-74.
- Ganz PA, Rowland JH, Desmond K, et al. Life after breast cancer, understanding women's health-related quality of life and sexual functioning. *J Clin Oncol* 1998;16(2):501-14.
- Schover LR, Montague DK, Lakin MM. Sexual problems. In: De-Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (editors). *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 5thed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997. pp. 2857-72.
- Andersen BL. Quality of life for women with gynecologic cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1995;7(1):69-76.
- Serretti A, Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants. A meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:259-66.
- Mitchell AJ, Chan M, Bhatti H, et al. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *Lancet Oncol* 2011;12:160-74.
- Bober SL, Varela VS. Sexuality in adult cancer survivors: challenges and intervention. *JCO* 2012;30:3712-9. DOI: 10.1200/JCO.2012.41.7915
- Falk SJ, Ganz PA, Vora SR. Overview of sexual dysfunction in female cancer survivors. In: Ganz PA, Vora SR (eds). *Up-to-Date* 2018.
- Barni S, Mondin R. Sexual dysfunction in treated breast cancer patients. *Ann Oncol* 1997;8:149-53.
- Burwell SR, Case LD, Kaelin C, et al. Sexual problems in younger women after breast cancer surgery. *J Clin Oncol* 2006;24:2815-21.
- Andersen BL. Surviving cancer: The importance of sexual self-concept. *Med Pediatr Oncol* 1999;33:15-23.
- Fobiar P, Stewart SL, Chang S, et al. Body image and sexual problems in young women with breast cancer. *Psychooncology* 2006;15(7):579-94.
- Meyerowitz BE, Desmond KA, Rowland JH, et al. Sexuality following breast cancer. *J Sex Marital Ther* 1999;25(3):237-50.
- Beckjord E, Compas BE. Sexual quality of life in women with newly diagnosed breast cancer. *J Psychosoc Oncol* 2007;25(2):19-36.
- Arora NK, Gustafson DH, Hawkins RP, et al. Impact of surgery and chemotherapy on the quality of life of younger women with breast carcinoma: A prospective study. *Cancer* 2001;92(5):1288-98.
- Djohan R, Gage E, Gatherwright J, et al. Patient satisfaction following nipple-sparing mastectomy and immediate breast

- reconstruction: An 8-year outcome study. *Plast Reconstr Surg* 2010;125:818-29.
33. Snell L, McCarthy C, Klassen A, et al. Clarifying the expectations of patients undergoing implant breast reconstruction: A qualitative study. *Plast Reconstr Surg* 2010;126:1825-30.
 34. Casso D, Buist D, Taplin S. Quality of life of 5-10-year breast cancer survivors diagnosed between age 40 and 49. *Health Qual Life Outcomes* 2004;2:25.
 35. Broeckel JA, Thors CL, Jacobsen PB, et al. Sexual functioning in long-term breast cancer survivors treated with adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2002;75:241-8.
 36. Donovan KA, Taliaferro LA, Álvarez EM, et al. Sexual health in women treated for cervical cancer: Characteristics and correlates. *Gynecol Oncol* 2007;104:428-34.
 37. Aerts L, Enzlin P, Verhaeghe J, et al. Sexual and psychological functioning in women after pelvic surgery for gynaecological cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2009;30:652-6.
 38. Ratner ES, Foran KA, Schwartz PE, et al. Sexuality and intimacy after gynecological cancer. *Maturitas* 2010;66:23-6.
 39. Miles T, Johnson N. Vaginal dilator therapy for women receiving pelvic radiotherapy. *Cochrane Database Syst* 2010; Rev 9:CD007291.
 40. Lindau ST, Gavrilova N, Anderson D. Sexual Morbidity in very long-term survivors of vaginal and cervical cancer; A comparison to national norms. *Gynecol Oncol* 2007;106:413-8.
 41. Van der Wielen G, Mullhall J, Incrocci L. Erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer and radiation dose to the penile structures: a critical review. *Radiother Oncol* 2007;84:107.
 42. Katz A, Dizon DS. Sexuality After Cancer: A Model for Male Survivors. *J Sex Med* 2016;13:70.
 43. Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM, et al. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: The prostate cancer outcomes study. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1358-67.
 44. DiBlasio C, Malcolm J, Derweesh I, et al. Patterns of sexual and erectile dysfunction and response to treatment in patients receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *BJU Int* 2008;102:39.
 45. Gannon K, Guerro-Blanco M, Patel A, et al. Re-constructing masculinity following radical prostatectomy for prostate cancer. *Aging Male* 2010;13:258.
 46. Frey A, Sønksen J, Jakobsen H, et al. Prevalence and predicting factors for commonly neglected sexual side effects to radical prostatectomies: results from a cross-sectional questionnaire-based study. *J Sex Med* 2014;11:2318.
 47. Krouse R, Grant M, Ferrell B, et al. Quality of life outcomes in 599 cancer and non-cancer patients with colostomies. *J Surg Res* 2007;138:79-87.
 48. Gianotten WL. Sexuality in the palliative-terminal phase of cancer. *Sexologies* 2007;16:299-303.
 49. Wei JT, Dunn RL, Litwin MS, et al. Development and validation of the Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC) for comprehensive assessment of health-related quality of life in men with prostate cancer. *Urology* 2000;56:899-905.
 50. Ferrer M, Garin O, Pera J, et al. Grupo Multicéntrico Español de Cáncer de Próstata Localizado. Evaluación de la calidad de vida de los pacientes con cáncer de próstata localizado: validación de la versión española del cuestionario EPIC. *Med Clin (Barc)* 2009;132(4):128-35.
 51. Rosen RC, Riley A, Wagner G, et al. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997;49(6):822-30.
 52. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, et al. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1999;11:319-26.
 53. Cappelleri JC, Rosen RC. The Sexual Health Inventory for Men (SHIM): A-year review of research and clinical experience. *Int J Impot Res* 2005;17(4):307-19.
 54. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA* 1993;270:83-90.
 55. Rosen R. The female sexual function index (FSFI): A multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther* 2000;26:191-208.
 56. Yi JC, Syrjala KL. Sexuality after hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer J* 2009;15:57-64.
 57. Bondil P, Habold D, Damiano D, et al. The personalized health care process in oncosexology: a new health care offer in the service of both patients and health care professionals (in French). *Bull Cancer* 2012;99:499-507.
 58. Bronner G, Shefi S, Raviv G. Sexual dysfunction after radical prostatectomy: treatment failure of treatment delay. *J Sex Marital Ther* 2010;36:421.
 59. Barbera L, Zwaal C, Elterman D, et al. Interventions to Address Sexual Problems in People with Cancer. Toronto (ON): Cancer Care Ontario. 2016 April 28. Program in Evidence-Based Care Guideline No.:19-6.
 60. Carter J, Lacchetti C, Andersen BL, et al. Interventions to address sexual problems in people with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline adaptation of Cancer Care Ontario guideline. *J Clin Oncol* 2018;36:492-511.
 61. D'Ardenne P. The couple sharing long-term illness. *Sexual and Relationship Therapy* 2004;19:291-308. DOI: 10.1080/14681990410001715427. Ussher et al 2014, Walker et al 2015
 62. Brotto LA, Yule M, Breckon E. Psychological interventions for the sexual sequelae of cancer: a review of the literature. *J Cancer Survivorship* 2010;4:346-60. DOI: 10.1007/s11764-010-0132-z
 63. Schover LR, Canada AL, Yuan Y, et al. A randomized trial of internet-based versus traditional sexual counseling for couples after localized prostate cancer treatment. *Cancer* 2012;118:500-9. DOI: 10.1002/cncr.26308. 2012

Preservación de la fertilidad en el paciente con cáncer

M. C. GUILLÉN SACOTO^{1,2}, O. MARTÍNEZ SÁEZ^{1,2}, N. CHIC RUCHE^{1,2}, R. MORENO^{1,2},
M. VIDAL LOSADA^{1,2}, B. ADAMO^{1,2}, M. MUÑOZ MATEU^{1,2}

¹Departamento de Medicina Oncológica, Hospital Clínic, Barcelona. ²Genómica Traslacional y Terapias Dirigidas en Tumores Sólidos. L'Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona

RESUMEN

Durante los últimos años el desarrollo de nuevas terapias para el tratamiento del cáncer ha mejorado de manera sustancial la supervivencia de los pacientes. Los tratamientos, sin embargo, no están exentos de efectos secundarios. La gonadotoxicidad y la pérdida de la función reproductiva temporal o permanente son efectos adversos de especial relevancia en los pacientes diagnosticados en edad fértil.

El concepto de oncofertilidad implica un enfoque multidisciplinar que permite integrar los recursos disponibles para la preservación de la fertilidad y las necesidades reproductivas de los pacientes con cáncer.

Los avances en el desarrollo de la medicina reproductiva han mejorado la seguridad y la eficacia de las técnicas de preservación de la fertilidad en estos pacientes. La criopreservación de ovocitos, de esperma o de embriones es la técnica más empleada actualmente. La valoración de las distintas estrategias disponibles para preservar la fertilidad debe ser rutinaria, individualizada, precoz durante el diagnóstico y antes de iniciar cualquier tratamiento para maximizar su eficacia y evitar retrasos en el tratamiento oncológico específico.

PALABRAS CLAVE: Cáncer. Fertilidad. Gonadotoxicidad. Oncofertilidad.

INTRODUCCIÓN

Según estimaciones, en el año 2020 la incidencia de cáncer en España es de 277 394 casos. De estos, 15 793 casos (5,7 %) corresponden a pacientes de entre 0-44 años (1). En los últimos años, gracias al desarrollo de nuevas terapias, hemos presenciado un au-

ABSTRACT

In recent years, the development of new therapies for the treatment of cancer has substantially improved patient's survival. Oncologic treatments, however, have several side effects. Gonadotoxicity and temporary or permanent losses of reproductive function are adverse effects of special relevance in patients diagnosed in childbearing age.

The concept of oncofertility implies a multidisciplinary approach that allows integrating available resources for the preservation of fertility and the reproductive needs of cancer patients.

Advances in the development of reproductive medicine have improved the safety and efficacy of fertility preservation techniques in these patients. Cryopreservation of oocytes, sperm or embryos is the most widely used techniques. The assessment of the different strategies available to preserve fertility should be routinely, individualized, early during diagnosis and before starting any treatment to maximize its effectiveness and avoid delays in specific cancer treatment.

KEYWORDS: Cancer. Fertility. Gonadotoxicity. Oncofertility.

mento en la supervivencia de los pacientes afectados por varios tipos de tumores. Sin embargo, el manejo de los adolescentes y adultos jóvenes con cáncer debe implicar una perspectiva más amplia centrada no únicamente en el tratamiento de la enfermedad, sino también en el seguimiento a largo plazo de los supervivientes y una adecuada prevención y manejo

de potenciales efectos adversos permanentes o toxicidad tardía.

Las consecuencias del tratamiento en la fertilidad y en la reproducción son áreas de especial relevancia en estos pacientes. Su manejo y la selección de la técnica para la preservación de la fertilidad (PF) requieren individualización en cada caso y dependen de varios factores, como el tratamiento planificado: radioterapia (RT), cirugía, quimioterapia (QT) o combinación, neoplasia específica, edad y sexo del paciente y deseo genésico individual, entre otros.

EVALUACIÓN DE LA FERTILIDAD EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

Todos los pacientes oncológicos en edad reproductiva deben recibir información respecto a la fertilidad de manera precoz en el proceso diagnóstico de su enfermedad y antes de cualquier intervención terapéutica. En todos los casos debe contemplarse la planificación familiar o deseo genésico de los pacientes. Es indispensable la coordinación multidisciplinaria y la formación de equipos de oncofertilidad para garantizar un manejo óptimo (2).

La insuficiencia gonadal y la infertilidad en los pacientes oncológicos pueden ser temporales o permanentes y pueden estar causadas por una lesión en el eje hipotalámico-pituitario-gonadal o por daño directo a los órganos del aparato reproductivo. La magnitud del riesgo y de la elección de los potenciales métodos para la PF depende de múltiples factores dependientes, no solo del tratamiento, sino también de las características del paciente y de la propia enfermedad.

CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE Y DE LA ENFERMEDAD

Existen varios factores a considerar relacionados con cada paciente y su enfermedad para valorar el riesgo individual y opciones de tratamiento de PF, entre ellos:

- Edad.
- Sexo.
- Desarrollo sexual (prepuberal o pospuberal).
- Potencial de fertilidad basal. Existe una considerable variabilidad individual entre pacientes de la misma edad y del mismo sexo. En las mujeres, la amenorrea es un indicador deficiente de la función ovárica y no debe considerarse como prueba de menopausia. Deben evaluarse los niveles de hormonas gonadotropas y la reserva ovárica mediante los niveles de hormona anti-mülleriana (HAM) (3). Un nivel bajo de HAM es un marcador útil para predecir las mujeres en riesgo de una mala o nula respuesta a la estimulación ovárica y otras técnicas de PF. En los hombres, el potencial

de fertilidad se evalúa mediante análisis de semen. Debe evaluarse la presencia de oligozoospermia (< 5 millones de espermatozoides/ml) o azoospermia y, si procede, los niveles de hormonas gonadotropas (4).

- Comorbilidades preexistentes, por ejemplo, la obesidad, endocrinopatías, etc.
- Síndromes hereditarios, por ejemplo, portadores de mutaciones patogénicas de BRCA.
- Consumo de sustancias tóxicas como tabaco.
- Tipo de cáncer y estadio al diagnóstico. Distintos estudios que han evaluado las características del semen previo al tratamiento en varones han descrito un aumento de la prevalencia de oligospermia y azoospermia en pacientes con cáncer testicular y linfomas de Hodgkin (5,6). Los mecanismos responsables por los que el cáncer puede tener efectos adversos directos sobre el testículo o el sistema endocrino que controla la función testicular no están completamente definidos. Se cree que la producción de b gonadotropina coriónica humana (bHCG) y la a-fetoproteína (AFP) en el cáncer de testículo puede tener un efecto sistémico a través de la interrupción del eje hipotálamo-hipofisiario-gonadal y un efecto local en la espermatogénesis (7). En las mujeres, la reserva ovárica o la respuesta a la estimulación ovárica no parecen verse afectadas por el diagnóstico oncológico, con excepción de las pacientes con cáncer de ovario (8).

POTENCIAL GONADOTÓXICO DE LOS TRATAMIENTOS

El potencial gonadotóxico y el mecanismo de daño de las terapias empleadas en el tratamiento del cáncer son variados. Por una parte, pueden deberse a agresiones directas por tratamientos locales sobre los órganos gonadales, como es el caso de la RT o la cirugía, y, por otro lado, pueden deberse a los efectos de los tratamientos sistémicos sobre estos tejidos o a alteraciones hormonales en el eje hipotálamo-hipofisiario-gonadal.

La gonatotoxicidad de los tratamientos está ampliamente documentada. Así, por ejemplo, en el estudio de cohortes *The Childhood Cancer Survivor Study* (CCSS) se analizaron supervivientes de cáncer de 26 instituciones canadienses y estadounidenses menores de 21 años en el momento del diagnóstico entre enero de 1970 y diciembre de 1986, y un grupo control de hermanos sanos. Se incluyeron 3531 supervivientes y 1366 controles entre 1992 y 2004. En comparación con sus hermanas, las supervivientes de cáncer tenían un mayor riesgo (riesgo relativo [RR] 1,48 [IC 95 %, 1,23-1,78]; $p < 0,0001$) de infertilidad clínica, que fue más pronunciada en las más jóvenes (RR 2,92 [IC 95 %, 1,18-7,20], $p = 0,020$, en ≤ 24 años; 1,61 [1,05 -2,48], $p = 0,029$, de 25 a 29 años,

y 1,37 [1,11-1,69], $p = 0,0035$, de 30 a 40 años). Las dosis mayores de radiación pélvica y QT con agentes alquilantes se asociaron fuertemente con la infertilidad (9).

QUIMIOTERAPIA

El potencial gonadotóxico de los tratamientos sistémicos no es uniforme y su efecto puede ser temporal o definitivo en función de la edad, la dosis total, la densidad de dosis utilizadas, la duración del tratamiento y la clase del fármaco. Además, la QT se administra generalmente en esquemas combinados, por lo que la estimación de los efectos individuales de cada fármaco no es adecuada.

En las mujeres, los ovarios son el órgano del aparato reproductor femenino más sensible a la QT. La mayoría de los agentes quimioterápicos afectan a las células en división y, por lo tanto, tienen potencial de afectar a los ovocitos y a los folículos, lo que provoca fallo ovárico precoz o disfunción ovárica. Las mujeres más jóvenes se ven afectadas con menos frecuencia, presumiblemente porque tienen más reserva de ovocitos (Tabla I).

El grado clínico de disfunción ovárica (es decir, oligomenorrea, amenorrea transitoria y menopausia establecida) está esencialmente relacionado con la extensión de la lesión causado por la QT. La oligomenorrea o la amenorrea temporal son las consecuencias del daño a células productoras de esteroides y a los ovocitos de folículos (10). Es más probable que la menstruación se restablezca en mujeres más jóvenes y en las que reciben

regímenes menos gonadotóxicos. Se desconoce qué porcentaje de pacientes desarrollarán posteriormente menopausia establecida. Según el régimen de QT, la menstruación puede reaparecer incluso después de 2-3 años de terminar el tratamiento.

En un estudio prospectivo que investigó los factores que afectan la preservación de la menstruación en pacientes con cáncer de mama ($n = 595$) tratadas con: FAC (5-fluorouracilo, doxorubicina, ciclofosfamida), AC (doxorubicina, ciclofosfamida) \pm taxanos o CMF (ciclofosfamida, metotrexate, 5-fluorouracilo), se observó que, después de un año de terminar el tratamiento, las mujeres que recibieron CMF tenían más probabilidades de presentar amenorrea persistente. En los regímenes con AC, la adición de taxanos resultó en tasas más altas de amenorrea. Hasta un 85 % de las pacientes menores de 35 años recuperaron la menstruación después de 6 meses de finalizar el tratamiento; en las mujeres de 35-40 años, sin embargo, solo un 61 % (11).

Los agentes alquilantes como busulfán, ciclofosfamida, lomustina y procarbazona tienen el mayor potencial de inducir fallo ovárico y son los fármacos mejor documentados. Las acciones citotóxicas de los fármacos de esta categoría no son específicas del ciclo celular, alteran pares de bases y causan roturas de cadena simples y dobles en el ADN. Por lo tanto, son capaces de producir una pérdida masiva de folículos al inducir daño genómico en los ovocitos y células somáticas de folículos primordiales y folículos en crecimiento (12). Por el contrario, los agentes antimicrotúbulos (taxanos)

TABLA I
RIESGO DE AMENORREA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA*

<i>Riesgo</i>	<i>Tratamiento</i>
<i>Alto > 80 %</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Trasplante de células hematopoyéticas • CMF en mujeres de > 40 años • Esquemas basados en antraciclinas en mujeres de > 40 años
<i>Medio 20-80 %</i>	<ul style="list-style-type: none"> • CMF y esquemas basados en antraciclinas en mujeres de 30-40 años • Esquemas basados en antraciclinas y taxanos • FOLFOX en mujeres de > 40 años
<i>Bajo < 20 %</i>	<ul style="list-style-type: none"> • CMF y esquemas basados en antraciclinas en mujeres de < 30 años • FOLFOX en < 40 años • BEP o EP en < 30 años • Alcaloides de la vinca • Antimetabolitos
<i>Desconocido</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Anticuerpos monoclonales • Terapias dirigidas • Inmunoterapia

CMF: ciclofosfamida, metotrexate, 5-fluorouracilo; FOLFOX: ácido folínico, 5-fluorouracilo, oxaliplatino; BEP: bleomicina, etopósido, cisplatino; EP: etopósido, cisplatino.

*Adaptado de Lambertini M, et al. (2).

y las antraciclinas se considera que tienen gonadotoxicidad moderada. Los fármacos antimetabolito, como metotrexato y 5-fluorouracilo, y alcaloides de la vinca (vincristina y vinblastina) tienen un mínimo potencial gonadotóxico, posiblemente debido a que sus efectos son dependientes del ciclo celular. Sin embargo, como se ha mencionado anteriormente, el uso combinado de fármacos y la edad de las pacientes influye en la gonadotoxicidad de los tratamientos. Por ejemplo, en un estudio retrospectivo publicado por Cercek y cols. que evaluó la incidencia de amenorrea inducida por FOLFOX en 119 mujeres menores de 50 años tratadas con terapia adyuvante para cáncer colorrectal se reportó un 16 % de amenorrea persistente. Este porcentaje aumentó hasta un 24 % cuando se trataba de mujeres mayores de 40 años (13).

En los hombres muchos fármacos pueden asociarse tanto a una interrupción de la espermatogénesis (lesión epitelio germinal) como a una alteración en la producción de testosterona (lesión de las células de Leydig). En el testículo, las células del epitelio germinal tienen los índices mitóticos y meióticos más altos y, por tanto, son más vulnerables a los efectos tóxicos de la QT. El grado de daño del epitelio germinal está influenciado por la etapa de maduración sexual del testículo. El recuento de espermatozoides comienza a disminuir a las pocas semanas de la exposición a QT y generalmente se observa azoospermia después de dos o tres meses (14).

Entre los agentes gonadotóxicos, los más importantes, al igual que en las mujeres, se encuentran los fármacos alquilantes. La dosis total mínima aproximada a la que la toxicidad gonadal de la ciclofosfamida es de 100 mg/kg, y con dosis acumuladas de ciclofosfamida de 6 a 10 g provocan azoospermia irreversible (15). Los antiandrógenos (flutamida, ciproterona, bicalutamida...), el ketoconazol y la cimetidina pueden causar dispermatoogénesis al inhibir la producción o acción de andrógenos testiculares (16).

RADIOTERAPIA

La RT forma parte del tratamiento de diversos tumores y puede producir alteración en la función reproductiva en ambos sexos. La edad y el esquema de irradiación administrada (dosis total, número de fracciones y duración) es un determinante importante del efecto biológico sobre los tejidos involucrados.

La irradiación al sistema nervioso central puede afectar el momento del inicio de la pubertad, provocar hiperprolactinemia o causar deficiencia de gonadotropinas si el eje hipotalámico-hipofisario está involucrado en el campo de radiación (17).

La irradiación directa sobre los tejidos gonadales es más tóxica que la QT en hombres y mujeres (18). En el hombre, la radiación ionizante altera directamente la espermatogénesis. Se ha documentado su

presión transitoria de la espermatogénesis a partir de dosis de 0,015 Gy, mientras que dosis superiores a 6 Gy suelen causar azoospermia e infertilidad irreversibles. Además de la dosis de radiación, la vulnerabilidad de los testículos depende de la edad y del estado puberal del varón (19).

En la mujer, la radiación sobre los ovarios provoca atrofia y disminución en el número de folículos. Los efectos tóxicos de la irradiación también varían con la edad y con la dosis empleada. Se ha estimado que dosis < 2 Gy son capaces de producir daño en los ovocitos y dosis superiores a 6 Gy causan consistentemente hipogonadismo en mujeres > 40 años (20). Wallace y cols. Describieron un modelo para predecir el fallo ovárico utilizando la edad y la dosis de radiación. Demostraron que la dosis de RT a la que la insuficiencia ovárica se produce en el 97,5 % de pacientes disminuye con la edad en el momento del tratamiento. Al nacer, 20,3 Gy; a los 10 años, 18,4 Gy; a los 20 años, 16,5 Gy; y a los 30 años, 14,3 Gy (21).

La irradiación pélvica también puede potencialmente conducir a la infertilidad por disfunción uterina debida a daño directo sobre el endometrio, el miometrio y las estructuras vasculares del útero. Se han descrito resultados adversos en el embarazo, como abortos espontáneos, mortinatos, restricciones de crecimiento fetal, preeclampsia y partos prematuros en supervivientes expuestas a radiación uterina durante la infancia (22).

PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD EN LAS MUJERES

Las técnicas para la PF con mayor probabilidad de generar descendencia con éxito son la criopreservación de ovocitos (CPO), de embriones o de tejido ovárico. También se puede valorar la transposición de ovarios y la protección gonadal con hormonoterapia, aunque con menor probabilidad de eficacia (Tabla II).

Criopreservación de ovocitos

La CPO requiere una estimulación ovárica controlada (EOC) mediante la administración de gonadotropina durante al menos dos semanas para estimular el crecimiento folicular múltiple, en asociación con un examen ecográfico repetido y la evaluación de biomarcadores hormonales. Después de la inducción de la ovulación, los ovocitos recuperados se evalúan morfológicamente y se criopreservan como óvulos maduros mediante procedimientos de congelación lenta o vitrificación. La eficacia de esta técnica está directamente relacionada con la edad de las pacientes y con su reserva ovárica basal.

TABLA II
TÉCNICAS PARA LA PRESERVACIÓN DE FERTILIDAD EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

<i>Método</i>	<i>Consideraciones</i>
<i>Criopreservación ovocitos</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Disponibilidad de mínimo dos semanas para estimulación ovárica controlada
<i>Criopreservación embriones</i>	Requiere la presencia de pareja/ donante
<i>Criopreservación de tejido ovárico</i>	De preferencia en mujeres < 36 años No supone retraso en el tratamiento oncológico
<i>Transposición de tejido ovárico</i>	De preferencia en mujeres < 40 años
<i>Criopreservación de esperma</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Técnica de elección en varones pospuberales
<i>Criopreservación de tejido testicular</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Experiencia limitada • Considerado experimental en algunos países • Debe realizarse solo en centros especializados
<i>Blindaje gonadal durante la Radioterapia</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Reduce la dosis total de radiación a los ovarios 4-5Gy • Técnica complementaria a otros métodos
<i>Gonadoprotección médica con aLHRH</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Eficacia limitada en mujeres y no demostrada en hombres • Técnica complementaria a otros métodos o cuando estos no están disponibles • Puede disminuir los efectos de la menopausia precoz

Esta última puede ser valorada mediante la determinación de niveles de HAM.

La EOC con análogos LHRH (aLHRH) y la consiguiente exposición a niveles de estrógeno suprafisiológicos han generado dudas respecto a la seguridad de su uso en pacientes con neoplasias hormonossensibles. Para evitar este pico estrogénico, se utiliza concomitantemente un inhibidor de la aromataasa, como letrozol (23). Recientemente se publicó un metaanálisis en el que se incluyeron 11 estudios con 2121 pacientes (990 tratadas con EOC con letrozol y 1131 EOC sin letrozol). Se observó que la adición de letrozol a la EOC no tuvo un efecto negativo en el número de ovocitos maduros recolectados (razón media [MR] = 1,00, IC 95 %, 0,87-1,16; p = 0,967). Adicionalmente, el uso de letrozol se asoció con una disminución significativa de los niveles máximos de estradiol (MR = 0,28, IC 95 % = 0,24-0,32; p < 0, 001). Se observaron resultados similares en el análisis secundario, incluyendo solo pacientes con cáncer de mama (24).

La información respecto a la seguridad desde el punto de vista oncológico (tasa de recaídas y supervivencia libre de enfermedad) a largo plazo es todavía limitada. Recientemente se publicó un estudio retrospectivo que incluyó a 329 mujeres con cáncer de mama a las que se realizó PF (n = 207) frente a no PF (n= 122) antes del tratamiento oncológico. Con una mediana de seguimiento de 43 meses, no se observaron diferencias en las tasas de supervivencia libre de enfermedad entre ambos grupos (93 % frente a 94 %; HR 0,7; IC 95 %, 0,3-1,7) (25).

Kim y cols. publicaron resultados parecidos en un estudio similar en 2016 (26).

Los datos sobre las tasas de embarazo y de nacidos vivos después de criopreservación ovárica en pacientes oncológicas son escasos. Un estudio encontró una tasa de nacidos vivos del 35 % en 80 pacientes oncológicas que intentaron un embarazo mediante técnicas de reproducción asistida (27). Por otro lado, es importante considerar que la tasa de utilización de material criopreservado en pacientes con cáncer es en general baja, de un 10-23 % para embriones congelados y de un 7 % para ovocitos congelados, según algunas series de casos (28-31). Aunque los pacientes sometidos a estos procedimientos no siempre se siguen de forma rutinaria, algunas de las causas documentadas incluyen la recurrencia de enfermedad y el fallecimiento de los pacientes, la consecución de embarazos espontáneos y embarazos subrogados y la separación de las parejas, entre otros.

Criopreservación de embriones

La criopreservación de embriones después de fertilización *in vitro* (FIV) es una técnica bien establecida para la PF en mujeres menores de 40 años. El desarrollo científico de este método es anterior a la CPO y era la técnica de elección en las mujeres hasta hace algunos años (32). Sin embargo, la creación de embriones requiere tanto de ovocitos obtenidos previamente mediante EOC como de espermatozoides y, por lo tanto, además

de los requisitos establecidos previamente para la CPO, es necesaria la presencia de una pareja o donante masculino en el momento del diagnóstico. Estos factores han provocado que no sea la técnica más empleada actualmente.

La probabilidad de éxito depende del número y de la calidad de los embriones almacenados y de la edad de las pacientes. La tasa de nacidos vivos en mujeres menores de 35 años es del 46,8 %, y disminuye a un 21 % en mujeres de 38 a 40 años (33).

Criopreservación de tejido ovárico

La criopreservación del tejido ovárico (CTO) es otra alternativa para preservar la fertilidad en mujeres con cáncer. Aunque su uso todavía no es universal, cada vez existe más evidencia sobre su eficacia y su seguridad.

Este método tiene algunas ventajas frente a la criopreservación de ovocitos o embriones, ya que no requiere EOC previa y puede realizarse de manera inmediata. Además, no requiere madurez sexual y, por lo tanto, puede ser el único método disponible en niñas. Finalmente, también permitiría restaurar la función endocrina en algunas pacientes, lo que disminuye los efectos secundarios sistémicos de una menopausia precoz (34).

Esta técnica consiste en la obtención de biopsias de la corteza ovárica mediante laparoscopia y su almacenamiento posterior mediante congelación lenta o vitrificación. A continuación, cuando se considere oportuno, el tejido ovárico se trasplanta a las pacientes. Las complicaciones inmediatas relacionadas con el procedimiento son raras, de menos del 2 %.

Un aspecto importante a considerar es el riesgo potencial de reimplantación de células malignas en las pacientes, especialmente en aquellas con diagnóstico previo de leucemia o tumores con alto riesgo de metástasis ováricas. En 2018, se publicó un estudio en el que se analizaron los resultados de más de 300 mujeres en las que se realizó trasplante de tejido ovárico (TTO). El 87 % de las pacientes tenían diagnóstico de cáncer al momento de la CTO, en su mayoría neoplasias hematológicas (37 %) y cáncer de mama (24 %). Se reportó recaída de la enfermedad oncológica posterior al TTO solo en 9 pacientes, sin que se documentara una relación directa al TTO. En el 95 % de las pacientes se documentó recuperación de la función endocrina durante el primer año. En un total de 95 pacientes se consiguieron 131 embarazos y 87 nacidos vivos. El principal factor asociado al éxito es la edad de las pacientes, con los mejores resultados en mujeres menores de 35 años (35).

Transposición ovárica y protección gonadal durante la radioterapia

Existen dos métodos disponibles para proteger los ovarios de la lesión inducida por radiación pélvica

o de abdomen inferior: la transposición ovárica y el blindaje gonadal. Estos procedimientos están indicados en mujeres ≤ 40 años con diagnóstico de tumores ginecológicos como, por ejemplo, el carcinoma de cérvix o vagina, el carcinoma rectal o anal, el sarcoma de Ewing y el linfoma de Hodgkin pélvico. Estas técnicas, además de preservar la fertilidad, mantienen la función endocrina ovárica (36).

La transposición ovárica consiste en movilizar quirúrgicamente los ovarios fuera del campo de radiación planificado. Se realiza mediante laparotomía o laparoscopia (esta última de elección para disminuir complicaciones y el retraso en el inicio de la RT). Las complicaciones son raras e incluyen torsión ovárica, lesión vascular, infarto de la trompa de falopio, dolor ovárico crónico, formación de quiste ovárico y migración de los ovarios a su posición original antes del inicio del tratamiento radioterápico.

La tasa de éxito en la preservación de la función ovárica varía entre el 30 % y el 90 % y depende de la magnitud de la radiación dispersa, de la dosis de radiación y de la edad de la paciente. Aunque la literatura es limitada, se han descrito tasas de embarazo variables del 0-50 %. Debe considerarse que la transposición ovárica no evita los efectos nocivos de la radiación en el útero y otras estructuras pélvicas que también pueden influir en estos resultados (37,38).

La protección o blindaje gonadal durante la RT mediante escudos de plomo reduce la dosis de RT esperada a 4-5 Gy (2). Actualmente esta técnica no se considera un método de elección debido a la mayor eficacia de otros procedimientos, pero su uso puede contemplarse como complementario en algunos casos.

Gonadoprotección hormonal

Los aLHRH suprimen la función ovárica y, por lo tanto, se ha teorizado que protegen el ovario en el contexto de una agresión tóxica como la QT. Sin embargo, los folículos ováricos todavía están expuestos a estos agentes que dañan el ADN, a pesar de que se suprime la producción de hormonas.

La eficacia de este método para la PF o la función ovárica es difícil de evaluar debido a la heterogeneidad de los estudios, a la población evaluada y a sus resultados. En muchos de los estudios se describe la recuperación de la menstruación como marcador de la función ovárica. Sin embargo, como se ha descrito anteriormente, esto no necesariamente se relaciona con el estado menopáusico de una paciente, tampoco predice futuras gestaciones ni se relaciona con la tasa de nacidos vivos, que es, en última instancia, el objetivo de cualquier método de PF. Por otro lado, el uso temporal de aLHRH durante el tratamiento con QT se ha evaluado principalmente en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y la evidencia de su uso en otras neoplasias es más limitada.

En el 2015, Moore y cols. publicaron un estudio en el que se aleatorizó a 257 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama temprano no luminal a recibir o no aLHRH (goserelina) durante el tratamiento de QT. El objetivo primario fue la recuperación de la función ovárica a dos años, medida por la reanudación de la menstruación y los niveles de FSH. Los objetivos secundarios incluyeron tasas de embarazo y supervivencia sin enfermedad. 218 pacientes fueron evaluables (105 en el grupo de QT/goserelina y 113 en el grupo de QT). Con una mediana de seguimiento de cuatro años, la tasa de fallo ovárico precoz fue del 8 % en el brazo de goserelina y del 22 % en el brazo de QT sola (OR 0,30; IC 95 %: 0,09-0,97; $p = 0,04$) (39). En el 2018 se publicaron los resultados a largo plazo. La incidencia acumulada de embarazos a cinco años fue superior en el grupo experimental (23,1 %, IC 95 %, 15,3-31,9 %, y 12,2 %, IC 95 %, 1/4 6,8 % a 19,2 %, respectivamente; OR 2,34; IC 95 %, 1,07-5,11; $p = 0,03$) (40). A pesar de los resultados, este estudio ha sido ampliamente criticado por problemas metodológicos debido a que se evaluó la presencia de menstruación como marcador de la función ovárica y no se analizó el uso de terapias de reproducción asistida para conseguir los embarazos, entre otros.

En un metaanálisis en el que se incluyeron más de 800 pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano, Lambertini y cols. concluyeron que el uso de aLHRH temporalmente mientras se administra QT disminuye la tasa de fallo ovárico precoz (FOP) (14 frente a 31 %, OR 0,38; IC 95 %, 0,26-0,57). Sin embargo, en el metaanálisis los datos no se corrigieron por diferencias en los criterios de FOP y los datos de FOP a dos años estaban disponibles en < 50 % de las pacientes. La información respecto a la tasa de embarazos postratamiento estaba disponible en 726 casos. Aunque menos del 10 % de las pacientes tuvieron un embarazo, se observó una diferencia estadísticamente significativa en el número de embarazos en las pacientes tratadas con aLHRH (37 % frente a 20 %; tasa de incidencia, 1,83; IC 95 %, 1,06-3,15; $p = ,030$) (41).

Cuando no es posible utilizar métodos probados para la PF como la CPO, embriones o tejido ovárico, puede considerarse el uso de aLHRH como un método alternativo o complementario y no como reemplazo de otras técnicas. Puede considerarse su uso en las mujeres en las que se desee reducir la probabilidad de FOP y sus consecuencias, no solo relacionadas con la infertilidad, sino con la función endocrina ovárica.

TÉCNICAS PARA LA PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD EN LOS HOMBRES

CRIOPRESERVACIÓN DE ESPERMA

La criopreservación de esperma es el método de elección para los adolescentes pospuberales y adultos

que se someten a un tratamiento gonadotóxico y desean preservar la fertilidad. Existe un riesgo potencialmente mayor de daño genético en los espermatozoides que se obtienen posteriormente al inicio de cualquier tratamiento. Por ello, incluso en casos en los que el tratamiento oncológico debe iniciarse de manera inmediata, debe considerarse previamente la recolección de esperma.

La tasa de éxito de esta técnica depende de la calidad del esperma basal de los pacientes. En un estudio con más de 4000 adolescentes y adultos jóvenes con diagnóstico de cáncer, la recolección de esperma mediante la masturbación se realizó con éxito entre el 81 y el 95 % de los pacientes (42).

Cuando la eyaculación mediante masturbación no es posible, pueden utilizarse técnicas para la eyaculación asistida. Si la calidad del esperma es deficiente o si el paciente no puede eyacular, los espermatozoides pueden recuperarse mediante aspiración de espermatozoides del epidídimo o extracción de espermatozoides testiculares (TESE: *testicular sperm extraction*) para su posterior preservación (43).

De manera similar a lo observado en las mujeres, a pesar del empleo de técnicas de PF, la tasa de paternidad en los supervivientes con cáncer es baja. Ferrari y cols., en una revisión sistemática de artículos publicados que incluía más de 11000 pacientes en los que se realizó criopreservación de esperma, encontraron que la tasa de utilización de semen criopreservado fue del 8 % (IC 95 %, 8-9 %). La tasa de pacientes que fueron padres mediante técnicas de reproducción asistida utilizando espermatozoides criopreservados fue indicada en 19 artículos y su valor agregado es del 49 % (IC 95 %, 44-53 %). Entre un 5-34 % de los pacientes descartaron sus muestras congeladas durante el seguimiento (44).

CRIOPRESERVACIÓN DE TEJIDO TESTICULAR

La criopreservación y el posterior trasplante de tejido testicular inmaduro puede ser una opción para los varones prepúberes y los varones en los que no es posible la criopreservación de esperma. Se ha postulado como una nueva alternativa para PF en los varones. Sin embargo, actualmente se considera un procedimiento experimental en muchos países y no existe evidencia de su eficacia debido a que la mayoría de las muestras de tejido se encuentran todavía en criomacernamiento (45).

EL EMBARAZO EN SUPERVIVIENTES AL CÁNCER

Como se ha comentado anteriormente, el objetivo principal de las técnicas para PF es, en última instancia, el embarazo y la tasa de nacidos vivos. En las supervivientes del cáncer, además de los problemas de infertilidad derivados del FOP, se ha descrito un mayor riesgo

de prematuridad, bajo peso al nacimiento, abortos en el primer trimestre y complicaciones obstétricas y perinatales respecto a las mujeres sanas, en especial en aquellas que recibieron RT pélvica (46).

Otro factor a considerar respecto al embarazo en supervivientes de cáncer es el riesgo de anomalías congénitas en los recién nacidos. En estudios de observaciones de descendencia en supervivientes de cáncer que fueron tratados de cáncer infantil con QT, RT o ambas no se documentó que tuvieran un mayor riesgo de anomalías congénitas o síndromes cromosómicos (47).

Aunque la información de la seguridad del embarazo respecto al riesgo de recidiva de la enfermedad es limitada, el embarazo parece no afectar el pronóstico de las pacientes. En un estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico de pacientes con cáncer de mama en el que se analizaron un total de 333 pacientes embarazadas y 874 pacientes no embarazadas, de las cuales 686 pacientes tenían una enfermedad positiva para receptores de estrógeno (RE), no se observaron diferencias en la SLE entre las cohortes independientemente del estatus de los receptores hormonales, RE positivo (HR = 0,91; IC 95 %, 0,67-1,24; p = 0,55) o RE negativo (HR = 0,75; IC 95 %, 0,51-1,08; p = 0,12). El embarazo y el intervalo entre el diagnóstico y el embarazo tampoco parecieron afectar el riesgo de recaída (48). El estudio POSITIVE (ClinicalTrials.gov: NCT02308085) es un estudio internacional prospectivo en curso que incluirá a más de 500 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama hormonosensible y cuyo objetivo es investigar si la interrupción temporal de la terapia endocrina adyuvante durante dos años para permitir el embarazo se asocia con un mayor riesgo de recurrencia del cáncer. Los resultados de este estudio aportarán datos más sólidos para validar las recomendaciones actuales.

El momento óptimo para el embarazo después de concluir el tratamiento oncológico es incierto. Depende, en parte, de factores específicos del paciente, como la edad, y en parte de factores específicos del tratamiento y de la enfermedad (por ejemplo, el tipo de tratamiento y su duración, el tipo de tumor, el pronóstico, etc.). En general, como el mayor riesgo de recurrencia del cáncer se da en los primeros dos años después de completar el tratamiento, se sugiere esperar este período de tiempo antes de intentar la concepción, después de una exhaustiva evaluación que confirme la remisión del cáncer.

CONCLUSIONES

El manejo de los pacientes oncológicos en edad fértil requiere una evaluación integral que incluya no solo el tratamiento específico de la enfermedad, sino también los potenciales efectos gonadotóxicos a corto y largo plazo de los tratamientos. La valoración de las distintas

estrategias disponibles para PF debe ser rutinaria en todos los casos, siempre individualizada, precoz durante el diagnóstico y antes de iniciar cualquier tratamiento para maximizar su eficacia y evitar retrasos en el tratamiento oncológico específico.

Las estrategias de PF mediante la criopreservación de ovocitos, esperma o embriones son las técnicas con mayor eficacia, seguridad y más ampliamente empleadas. Actualmente, no existe evidencia respecto a un posible efecto detrimental del embarazo en la supervivencia de las pacientes, incluso en aquellas con neoplasias hormono-dependientes.

Es necesario fomentar el trabajo multidisciplinar, la investigación clínica y la realización de estudios prospectivos en los pacientes oncológicos en edad fértil para maximizar la eficacia de las estrategias de PF en esta población.

CORRESPONDENCIA:

Montserrat Muñoz
Hospital Clínic
C/ de Villarroel, 170
08036 Barcelona
e-mail: mmunoz@clinic.cat

BIBLIOGRAFÍA

1. Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2020. Disponible en: <https://www.redecana.org>
2. Lamberti M, Peccatori FA, Demeestere I, et al.; ESMO Guidelines Committee. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2020;S0923-7534(20)42448-2. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.09.006
3. Miyoshi Y, Ohta H, Namba N, et al. Low serum concentrations of anti-Müllerian hormone are common in 53 female childhood cancer survivors. *Horm Res Paediatr* 2013;79(1):17-21. DOI: 10.1159/000346139
4. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update* 2010;16(3):231-45. DOI: 10.1093/humupd/dmp048
5. Williams IV, Karpman E, Sander JC, et al. Pretreatment semen parameters in men with cancer. *J Urol* 2009;181(2):736-40. DOI: 10.1016/j.juro.2008.10.023
6. Bahadur G, Ozturk O, Muneer A, et al. Semen quality before and after gonadotoxic treatment. *Hum Reprod* 2005;20(3):774-81. DOI: 10.1093/humrep/deh671
7. Hansen PV, Trykter H, Andersen J, et al. Germ cell function and hormonal status in patients with testicular cancer. *Cancer* 1989;64(4):956-61. DOI: 10.1002/1097-0142(19890815)64:4<956::AID-CNCR2820640431>3.0.CO;2-3.
8. 8. servation: ovarian response to freeze oocytes is not affected by different malignant diseases-an analysis of 992 stimulations. *J Assist Reprod Genet* 2018;35(9):1713-9. DOI: 10.1007/s10815-018-1227-0
9. Barton SE, Najita JS, Ginsburg ES, et al. Infertility, infertility treatment, and achievement of pregnancy in female survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Lancet Oncol* 2013;14(9):873-81. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70251-1
10. Torino F, Barnabei A, De Vecchis L, et al. Chemotherapy-induced ovarian toxicity in patients affected by endocrine-responsive early breast cancer. *Crit Rev Oncology/Hematology* 2014;89:27-42.

11. Petrek JA, Naughton MJ, Case LD, et al. Incidence, time course, and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment: a prospective study. *J Clin Oncol* 2006;24:1045-51.
12. Nguyen QN, Zerafa N, Liew SH, et al. Cisplatin- and cyclophosphamide-induced primordial follicle depletion is caused by direct damage to oocytes. *Mol Hum Reprod*. 2019;25(8):433-44. DOI: 10.1093/molehr/gaz020
13. Cercek A, Siegel CL, Capanu M, et al. Incidence of chemotherapy-induced amenorrhea in premenopausal women treated with adjuvant FOLFOX for colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2013;12(3):163-7. DOI: 10.1016/j.clcc.2013.04.007
14. Averette HE, Boike GM, Jarrell MA. Effects of cancer chemotherapy on gonadal function and reproductive capacity. *CA Cancer J Clin* 1990;40:199.
15. Watson AR, Rance CP, Bain J. Long term effects of cyclophosphamide on testicular function. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291:1457.
16. Semet M, Paci M, Saïas-Magnan J, et al. The impact of drugs on male fertility: a review. *Andrology* 2017;5(4):640-63. DOI: 10.1111/andr.12366
17. Appelman-Dijkstra NM, Kokshoorn NE, Dekkers OM, et al. Pituitary dysfunction in adult patients after cranial radiotherapy: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(8):2330-40. DOI: 10.1210/jc.2011-0306
18. Ogilvy-Stuart AL, Shalet SM. Effect of radiation on the human reproductive system. *Environ Health Perspect* 1993;101(Suppl.2):109-16. DOI: 10.1289/ehp.93101s2109
19. Shalet SM. Effect of irradiation treatment on gonadal function in men treated for germ cell cancer. *Eur Urol* 1993;23(1):148-51; discussion 152. DOI: 10.1159/000474584
20. Wallace WH, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum Reprod* 2003;18(1):117-21. DOI: 10.1093/humrep/deg016
21. Wallace WH, Thomson AB, Saran F, et al. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(3):738-44. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.11.038
22. Beneventi F, Locatelli E, Giorgiani G et al. Gonadal and uterine function in female survivors treated by chemotherapy, radiotherapy, and/or bone marrow transplantation for childhood malignant and non-malignant diseases. *BJOG* 2014;121: 856-865;discussion 865.
23. Lambertini M, Goldrat O, Clatot F, et al. Controversies about fertility and pregnancy issues in young breast cancer patients: current state of the art. *Curr Opin Oncol* 2017;29:243-52. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000380
24. Bonardi B, Massarotti C, Bruzzone M, et al. Efficacy and Safety of Controlled Ovarian Stimulation With or Without Letrozole Co-administration for Fertility Preservation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology* 2020;10. DOI: 10.3389/fonc.2020.574669
25. Letourneau JM, Wald K, Sinha N, et al. Fertility preservation before breast cancer treatment appears unlikely to affect disease-free survival at a median follow-up of 43 months after fertility-preservation consultation. *Cancer* 2020;126(3):487-95. DOI: 10.1002/cncr.32546
26. Kim J, Turan V, Oktay K. Long-Term Safety of Letrozole and Gonadotropin Stimulation for Fertility Preservation in Women With Breast Cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(4):1364-71. DOI: 10.1210/jc.2015-3878
27. Cobo A, García-Velasco J, Domingo J, et al. Elective and Onco-fertility preservation: factors related to IVF outcomes. *Hum Reprod* 2018;33:2222-31.
28. Barcroft J, Dayoub N, Thong KJ. Fifteen year follow-up of embryos cryopreserved in cancer patients for fertility preservation. *J Assist Reprod Genet* 2013;30:1407-13. DOI: 10.1007/s10815-013-0024-z
29. Dolmans MM, Hollanders de Ouderaen S, Demylle D, et al. Utilization rates and results of long-term embryo cryopreservation before gonadotoxic treatment. *J Assist Reprod Genet* 2015;32:1233-7. DOI: 10.1007/s10815-015-0533-z
30. Luke B, Brown MB, Missmer SA, et al. Assisted reproductive technology use and outcomes among women with a history of cancer. *Hum Reprod* 2016;31:183-9. DOI: 10.1093/humrep/dev288
31. Druckenmiller S, Goldman KN, Labella PA, et al. Successful Oocyte Cryopreservation in Reproductive-Aged Cancer Survivors. *Obstet Gynecol* 2016;127(3):474-80. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001248
32. Levine J, Canada A, Stern CJ. Fertility preservation in adolescents and young adults with cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(32):4831-41. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.8312
33. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril* 2019;112(6):1022-33. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.09.013
34. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril* 2019;112(6):1022-33. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.09.013
35. Gellert SE, Pors SE, Kristensen SG, et al. Transplantation of frozen-thawed ovarian tissue: an update on worldwide activity published in peer-reviewed papers and on the Danish cohort. *J Assist Reprod Genet* 2018;35(4):561-70.
36. Arian SE, Goodman L, Flyckt RL, et al. Ovarian transposition: a surgical option for fertility preservation. *Fertil Steril* 2017;107(4):e15. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.010
37. Gubbala K, Laios A, Gallos I, et al. Outcomes of ovarian transposition in gynaecological cancers; a systematic review and meta-analysis. *J Ovarian Res* 2014;7:69.
38. Irtan S, Orbach D, Helfre S, et al. Ovarian transposition in prepubescent and adolescent girls with cancer. *Lancet Oncol* 2013;14(13):e601-8.
39. Moore HC, Unger JM, Phillips KA, et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2015;372(10):923-32. DOI: 10.1056/NEJMoa1413204
40. Moore HCF, Unger JM, Phillips KA, et al. Final Analysis of the Prevention of Early Menopause Study (POEMS)/SWOG Intergroup S0230. *J Natl Cancer Inst* 2019;111(2):210-3. DOI: 10.1093/jnci/djy185
41. Lambertini M, Moore HCF, Leonard RCF, et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists During Chemotherapy for Preservation of Ovarian Function and Fertility in Premenopausal Patients With Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient-Level Data. *J Clin Oncol* 2018;36:1981.
42. Daudin M, Rives N, Walschaerts M, et al. Sperm cryopreservation in adolescents and young adults with cancer: results of the French national sperm banking network (CECOS). *Fertil Steril* 2015;103(2):478-86.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.11.012
43. Schrader M, Müller M, Sofikitis N, et al. "Onco-tese": testicular sperm extraction in azoospermic cancer patients before chemotherapy - new guidelines? *Urology* 2003;61(2):421-5. DOI: 10.1016/S0090-4295(02)02264-1
44. Ferrari S, Paffoni A, Filippi F, et al. Sperm cryopreservation and reproductive outcome in male cancer patients: a systematic review. *Reprod Biomed Online* 2016;33(1):29-38.
45. Valli-Pulaski H, Peters KA, Gassei K, et al. Testicular tissue cryopreservation: 8 years of experience from a coordinated network of academic centers. *Hum Reprod* 2019;34(6):966-77. DOI: 10.1093/humrep/dez043
46. Van der Kooi A-LLF, Kelsey TW, van den Heuvel-Eibrink MM, et al. Perinatal complications in female survivors of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2019;111:126-37.
47. Winther JF, Olsen JH, Wu H, et al. Genetic disease in the children of Danish survivors of childhood and adolescent cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(1):27-33. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.0504
48. Azim HA Jr, Kroman N, Paesmans M, et al. Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study. *J Clin Oncol* 2013;31(1):73-9. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.2285

Dolor oncológico

C. JARA SÁNCHEZ¹, C. BEATO ZAMBRANA²

¹Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Universidad Rey Juan Carlos. Alcorcón, Madrid.

²Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

RESUMEN

El dolor es uno de los síntomas más temidos y más prevalentes en el paciente oncológico, con un impacto negativo en su calidad de vida y en su supervivencia.

La mayoría de los estudios coincide en que hasta el 30 % de los pacientes tienen dolor en el momento del diagnóstico de su cáncer y hasta un 60-90 % en la fase terminal. Por otro lado, el cáncer no es solo un contexto de dolor, sino que matiza y define el concepto de dolor oncológico, que se convierte en dolor total.

En este artículo hacemos un recorrido por la clasificación, el diagnóstico y el tratamiento del dolor, pero, sobre todo, reflexionamos sobre los aspectos diferenciadores del dolor en el contexto del cáncer.

PALABRAS CLAVE: Dolor. Cáncer. Dolor refractario. Opioides.

INTRODUCCIÓN. EPIDEMIOLOGÍA DEL DOLOR ONCOLÓGICO

El dolor es uno de los síntomas más temidos y más prevalentes en el paciente oncológico, con un impacto negativo en su calidad de vida y en su supervivencia (1,2). Las cifras que manejamos siguen siendo alarmantes: según la Organización Mundial de la Salud (OMS), del 30 al 50 % de los pacientes con cáncer experimentan dolor debido principalmente a la falta de disponibilidad de analgésicos opioides o a su mala administración, pero también a otros problemas, como una mala comunicación con sus responsables sanitarios.

ABSTRACT

Pain is one of the most feared and prevalent symptoms in cancer patients, with a negative impact in quality of life and survival.

Most studies agree that up to 30 % of patients have pain at the time of their cancer diagnosis and up to 60- 90 % in the terminal phase. On the other hand, cancer is not only a context of pain, but it qualifies and defines the concept of oncological pain, which becomes total pain.

In this article, we take a look at the classification, diagnosis and treatment of pain, but above all, we reflect on the differentiating aspects of pain in the context of cancer.

KEYWORDS: Pain. Cancer. Refractory pain. Opioids.

Respecto a las tasas de prevalencia del dolor oncológico, la mayoría de los estudios coincide en que hasta el 30 % de los pacientes tienen dolor en el momento del diagnóstico de su cáncer; hasta el 55 %, durante un tratamiento curativo; un 39,3 %, terminado dicho tratamiento; un 66,4 %, en las fases avanzadas de la enfermedad, y hasta un 60- 90 %, en la fase terminal (2-4).

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIADORAS. DOLOR TOTAL

El cáncer no es solo un contexto de dolor, sino que matiza y define el concepto de dolor oncológico.

De este modo, el dolor no es exclusivamente una sensación debida a la estimulación de los nociceptores, sino que también implica la existencia de un factor emocional. La experiencia de dolor dependerá de aspectos biológicos y neurofuncionales y, en cualquier caso, se tratará de una experiencia multidimensional, con repercusión en todos los niveles de la vida del paciente: familiar, psicoafectivo, cultural, social, económico y espiritual.

Esta multidimensionalidad hace que el dolor oncológico adquiera unas características específicas que lo diferencian, de ahí que utilicemos el concepto de “dolor total” para definirlo (5,6). Se trata de una experiencia compleja y subjetiva, temporalmente cambiante y heterogénea, que se ve modificada por la genética individual, los antecedentes, el estado de ánimo, las expectativas personales, las diferencias sociales y culturales y la actividad cognitiva del momento (5,6).

FI SIOPATOLOGÍA DE DOLOR. CLASIFICACIÓN DEL DOLOR

Más allá de estos matices, el dolor oncológico comparte la misma vía neurofisiológica que el dolor no oncológico. Este proceso de nocicepción implica la activación de los aferentes sensoriales por estímulos nocivos persistentes, seguida de la transducción, la transmisión, la modulación y la percepción.

La presencia de dolor crónico puede deberse a un aumento en la intensidad de la estimulación en los nociceptores sin que previamente exista afectación en la estructura nerviosa que conduce y procesa la información nociceptiva. Esta forma de dolor la producen lesiones tisulares que pueden generar una reacción inflamatoria, con acumulación de leucocitos, activación de macrófagos y liberación de sustancias proinflamatorias (citocinas, histamina, serotonina y prostaglandinas) que generan necrosis tisular y liberación de neuropéptidos de las neuronas sensitivas. Todo este proceso conlleva una sensibilización de los nociceptores y, como resultado final, aparece una sensibilización central que hace que las neuronas espinales se activen por estímulos dolorosos, pero también por estímulos inocuos, pese a la integridad de las estructuras nerviosas (7).

El dolor puede clasificarse desde diferentes perspectivas (8,9):

1. *Según su cronología*: agudo (duración inferior a una semana, intensidad media-elevada y escaso componente emocional-psicológico), subagudo (duración de siete días a seis meses, intensidad media y moderado componente emocional), crónico (duración mayor de seis meses, intensidad media y extenso componente emocional-psicológico) e irruptivo (muy corta duración, elevada intensidad sobre dolor de base).
2. *Según su procedencia*: somático (origen en piel, mucosas, músculos, huesos, vasos, pleura y peritoneo; fácil localización, constante e irradiado siguiendo

trayectos nerviosos) y visceral (origen en vísceras, dolor sordo, continuo y profundo con irradiación difusa).

3. *Según su patogenia*: nociceptivo (por excitación anormal de nociceptores, la relacionada con la extensión y la localización del daño anatómico) y neuropático (por estímulo directo del sistema nervioso central y periférico, descrito como dolor punzante o lacerante o quemazón).

Por su origen, en el paciente oncológico, el dolor puede originarse por:

1. *Participación directa del tumor (70 %)*: invasión ósea (la causa más frecuente), nerviosa, obstrucción de víscera hueca o sistema ductal de víscera sólida u obstrucción/invasión vascular.
2. *Procedimientos médicos diagnóstico-terapéuticos (20 %)*: punciones, paracentesis, biopsias, endoscopias, posquimioterapia (flebitis, mucositis, neuropatía periférica...), posradioterapia (mucositis, enteritis, proctitis, mielopatía...), secundario a fármacos (necrosis avascular de cadera por corticoides, dolor óseo por bifosfonatos, osteomiasias por factores estimulantes de colonias de granulocitos o cuadro pseudogripal por interferón) y posoperatorio. En este apartado pueden distinguirse varios síndromes dolorosos oncológicos (8-10).
 - a. *Síndrome posmastectomía*: presente en el 4-10 % de las mujeres tratadas de cáncer de mama. Está relacionado con el estiramiento o la presión intraoperatoria de los nervios axilares, por complicación posquirúrgica o formación de queloides. Se caracteriza por sensación de ardor o constricción de la parte posterior del brazo, de la axila o de la parte anterior del tórax.
 - b. *Síndrome postoracotomía*: por lesión de nervio intercostal. Se manifiesta como dolor-ardor en el área de la incisión y pérdida de sensibilidad y cambios autonómicos locales.
 - c. *Síndrome del “hombro caído”*: secundario a lesión de estructuras neurológicas en disección radical del cuello. Provoca dolor y disestesias, aparte de pérdida de funcionalidad de la musculatura cervical.
3. *No relacionado con proceso neoplásico (infecciones, tromboembolismo...)*.

En cualquier caso, es necesario destacar la importancia de factores que pueden interferir en la experiencia subjetiva del dolor, como la ansiedad, la depresión o creencias espirituales que complican la posterior valoración del dolor (11).

El dolor irruptivo se define como la exacerbación transitoria, de moderada a severa intensidad (EVA > 7) y de corta duración (< 20-30 min) sobre el fondo de un dolor crónico generalmente bien controlado (definido como EVA < 5) con tratamiento opioide (12). La media de episodios por día es de cuatro y la duración media

se sitúa en torno a los 30 minutos, con un intervalo desde la aparición del dolor hasta el acmé de tres minutos. En el 50 % de los casos aparece sin previo aviso. En general, es autolimitado, con frecuencia de intensidad severa, y aparece en el mismo lugar que el dolor basal. A pesar de su elevada prevalencia (40-80 %) en el paciente oncológico, a menudo no es detectado por el médico responsable.

Para su manejo, la dosis de morfina recomendable sería del 5-10 % de la dosis total diaria, administrada cada 3-4 horas (“si precisa”). Una estrategia común de ajuste de dosis para el dolor irruptivo es doblar la dosis de rescate si la respuesta analgésica es inferior al 50 % o incrementar la dosis en un 50 % si la respuesta es del 50-100 %. Sin embargo, habitualmente es necesaria la titulación de la dosis de rescate en un proceso de tanteo en múltiples pasos, iniciándose a dosis bajas.

El fentanilo bajo formas de absorción rápida mediante su administración transmucosa, bucal, sublingual o intranasal se ha revelado como un fármaco de gran utilidad en el tratamiento del dolor irruptivo (13). En particular, para el caso del fentanilo no existe una clara relación entre la dosis diaria de opioides y las dosis apropiadas de fentanilo transmucoso de rescate y, por ello, la dosis debe ser titulada en todos los pacientes.

Otras medidas farmacológicas para el manejo del dolor irruptivo incluirían el uso de medicación adyuvante: AINE, esteroides u otros. En caso de dolor neuropático lancinante, estaría indicado el uso de un antidepresivo o anticonvulsivante. Otras medidas de utilidad serían evitar factores precipitantes, con la prescripción de antitusígenos, laxantes, antiperistálticos, etc. y la identificación de componentes no físicos del dolor: técnicas psicológicas como la distracción o los cambios posturales para el dolor incidental.

EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO DEL DOLOR

La evaluación inicial del dolor oncológico se rige por los mismos principios que la evaluación del dolor no oncológico. Es necesaria una anamnesis exhaustiva acerca de las características del dolor, haciendo hincapié en las siguientes características (14):

- Localización anatómica.
- Intensidad del dolor.
- Características (nociceptivo frente a neuropático).
- Factores moduladores (agravan o alivian).
- Frecuencia de episodios.
- Duración del dolor.
- Irradiación o no.
- Relación temporal (matutino o vespertino).
- Respuesta a tratamiento farmacológico.
- Impacto sobre la calidad de vida.

Estos aspectos básicos de evaluación del dolor deben complementarse con otros datos adicionales acerca del dolor del paciente (síntomas asociados, desencadenante, episodios similares previos...).

La evaluación pronóstica se omite con demasiada frecuencia en el diagnóstico y el manejo del dolor oncológico, y debería efectuarse de manera sistemática en todo paciente oncológico que presente dolor. La clasificación de Edmonton (Edmonton Staging System) ha mostrado consistentemente su capacidad pronóstica y su validez en la elección de terapia, en particular en dolores complejos (15) (Tabla I).

ASPECTOS BÁSICOS DEL TRATAMIENTO DEL DOLOR. PRIMER Y SEGUNDO ESCALÓN

A la hora de estructurar el manejo del dolor disponemos de la conocida “escalera analgésica”, término acuñado en 1984 por la OMS y al que se han efectuado revisiones y modificaciones sucesivas y que consta en la actualidad de cuatro escalones (16). Los tres primeros se basan en el uso de fármacos analgésicos (paracetamol y AINE, opioides débiles y opioides mayores), mientras que el cuarto escalón quedaría reservado para técnicas intervencionistas, habitualmente realizadas en unidades del dolor.

PRIMER ESCALÓN DE LA ESCALERA ANALGÉSICA

Los no opiáceos, como el paracetamol y los AINE, son la piedra angular del primer escalón de la escalera analgésica. Son útiles en el dolor de intensidad leve

TABLA I
FACTORES DE MAL PRONÓSTICO (EDMONTON STAGING SYSTEM)

<i>Estadio I (buen pronóstico)</i>	<i>Estadio II (mal pronóstico)</i>
Dolor visceral, óseo o de partes blandas	Dolor neuropático, mixto (dolor tenesmoide rectal, dolor vesical) o de causa desconocida
Dolor no irruptivo	Dolor irruptivo
Sin existencia de alteración emocional	Existencia de alteración emocional
Escalada lenta de opioides	Incremento rápido de la dosis de opioides
Sin antecedentes de enolismo o adicción a drogas	Antecedentes de enolismo o adicción a drogas

o leve/moderada y no hay pruebas para afirmar que algunos AINE son más eficaces o seguros que otros. Todos ellos presentan, en dosis terapéuticas, una acción antiinflamatoria, analgésica y antipirética en mayor o menor medida.

El paracetamol y los AINE son eficaces para el tratamiento del dolor, cualquiera que sea su intensidad, y pueden usarse en cualquier escalón de la escala analgésica de la OMS siempre que su uso no esté contraindicado (nivel de evidencia I, grado de recomendación A). En algunos estudios se ha reportado que la combinación de paracetamol con opiáceos potentes mejora el tratamiento del dolor y aumenta la sensación de bienestar.

De manera general, en el primer escalón se recomienda utilizar un número limitado de drogas, dependiendo de la experiencia y de los conocimientos del médico y teniendo en cuenta las preferencias y la tolerancia del paciente. La combinación de dos AINE no mejora el efecto analgésico y aumenta la toxicidad. El AINE y el paracetamol no causan tolerancia, pero tienen un límite máximo terapéutico y su uso por encima de la dosis máxima recomendada no aumenta el efecto analgésico, pero sí la toxicidad. Sus efectos adversos incluyen los síntomas gastrointestinales, renales, hematológicos y pulmonares.

SEGUNDO ESCALÓN DE LA ESCALERA ANALGÉSICA

El dolor moderado a menudo exige ascender en la escalera analgésica. Si bien según esta procedería el segundo paso analgésico, es frecuente que en el paciente oncológico se prescindiera de él y que se pase directamente al tratamiento con opiáceos potentes como la morfina o el fentanilo, más eficaces y mejor tolerados en esta población de manera habitual.

En todo caso, la base de este escalón son los opiáceos de menor potencia (combinados o no con drogas de primer escalón), que incluyen codeína, dihidrocodeína y tramadol. Existen formas de liberación controlada de todos estos compuestos. En el segundo paso de la es-

cala de analgésicos también pueden considerarse dosis bajas de fentanilo transdérmico y buprenorfina.

Una limitación de los opiáceos débiles es que tienen un techo terapéutico y, por lo tanto, representan un paso transitorio en el tratamiento del dolor crónico del cáncer. Además, algunos estudios muestran que la eficacia del segundo escalón de la escalera de la OMS tiene un límite de tiempo de aproximadamente un mes para la mayoría de los pacientes debido a la analgesia insuficiente. Por estas razones, algunos autores han propuesto la supresión de su uso en los dolores moderados en favor de una iniciación precoz del tercer escalón con dosis bajas de opiáceos fuertes (17).

Las guías recomiendan que los analgésicos utilizados a este nivel de segundo escalón deben prescribirse en combinación con analgésicos del primero (nivel de prueba III, grado de recomendación C).

Tercer escalón de la escalera analgésica

Los opiáceos mayores son la base de la analgesia del tercer escalón en el dolor oncológico (18). El fármaco estándar, frente al que se efectúan las comparaciones de cualquier otro analgésico, sigue siendo la morfina. A su consolidada eficacia se añaden como cualidades la disponibilidad de múltiples vías de administración: oral, rectal, subcutánea, intravenosa, intramuscular o intratecal, que requerirán dosificaciones muy diferentes (Tabla II).

Sin embargo, se dispone en la actualidad de múltiples opciones, como la oxycodona, la hidromorfona o la metadona, de eficacia similar, aunque con peculiaridades significativas. La disponibilidad de preparados de liberación retardada de estos fármacos permite hacer más cómoda la terapia analgésica al distanciar la administración a periodos de 12 o 24 horas. El fentanilo en su forma de administración transdérmica es una alternativa válida y muy cómoda por su aplicación en parche cada 72 horas, en particular en situaciones de dolor controlado con requerimientos analgésicos estables. La metado-

TABLA II
EQUIVALENCIA DE MORFINA EN DIFERENTES VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

<i>Droga patrón / vía de administración</i>	<i>Relación</i>	<i>Equivalente en mg</i>	<i>Factor de conversión</i>
Morfina oral / rectal	1:1	30 = 30	1
Morfina oral / ¿subcutánea?	2:1	30 = 15	2
Morfina oral / intravenosa	3:1	30 = 10	3
Morfina oral / epidural	10:1	30 = 3	10
Morfina oral / intratecal	100:1	300 = 3	100

na puede ser de especial utilidad cuando se hace preciso el cambio de fármacos opioides por toxicidad o pérdida de analgesia (rotación de opioides). Sin embargo, tiene un perfil farmacocinético complejo en el que las dosis equianalgésicas respecto a la morfina no son lineales, sino que varían en función de su dosis, por lo que deben manejarse solo por expertos en dolor.

Los opioides deben administrarse de forma sistemática, a las horas correspondientes (*around the clock*), para el tratamiento del dolor basal, suministrando, además, analgesia de rescate para el dolor que eventualmente pueda surgir entre dosis programadas.

La titulación analgésica es un procedimiento sistemático y escalonado por el que consigue establecerse la dosis opioide necesaria para el control del dolor actual del paciente (19). El fármaco de primera elección en la titulación de dosis sigue siendo la morfina de inicio rápido y de corta duración. En pacientes que requieren opioides tras su paso por el segundo escalón conviene empezar con dosis de 10 mg de morfina oral cada cuatro horas (y plantearse dosis de 5 mg en ancianos), dejando la posibilidad de utilizar de forma ilimitada dosis de rescate cada cuatro horas durante las primeras 24 horas. A continuación, volverá a evaluarse al paciente y se reajustará la dosis diaria calculando a partir de las dosis de rescate requeridas. Una vez controlado el dolor con morfina rápida, se sustituye por liberación retardada, con la misma dosis diaria repartida cada 12 o 24 horas, según el preparado. Podría plantearse desde el inicio el uso de morfina retardada en pacientes ambulatorios, con dolor no muy severo y con facilidad para ser valorados en consulta (15-30 mg cada 12 horas). La monitorización de la eficacia analgésica y la eventual toxicidad pueden realizarse mediante llamada telefónica, transcurridas 48-72 horas. En adelante, bastará con una llamada semanal para control clínico.

Con frecuencia son necesarios los cambios ulteriores de dosis. Se considera que una modificación es de relevancia clínica si es igual o superior al 30 % de la dosis diaria (por ejemplo, con 100 mg de morfina el cambio subsiguiente será de 30 mg al día); cambios menores deben considerarse irrelevantes. No obstante, al principio, con dosis bajas y en pacientes con dolor severo, la dosis diaria podría incrementarse en un 100 %. Si el paciente está excesivamente sedado, se reducirá la dosis diaria total en un 50 %.

Si el dolor regresa sistemáticamente antes de la siguiente dosis regular, esta debe incrementarse, pero, en general, la morfina de liberación normal no necesita administrarse con una frecuencia superior a las cuatro horas (ni la morfina de liberación modificada a 12 o 24 horas, según el preparado). No obstante, algunos pacientes en tratamiento con preparados cada 12 horas no parecen conseguir una duración de la analgesia de 12 horas y requieren administración cada 8 horas.

En todo momento debe tenerse presente la presencia de déficits funcionales (renales o hepáticos) a lo largo

de la evolución del paciente oncológico que pueden modificar la terapia opioide. Ante insuficiencia renal (moderada/severa), el fentanilo, la metadona y la buprenorfina son relativamente seguros, mientras que deben evitarse la morfina y la oxycodona. Si existe insuficiencia hepática, el uso de opioides no está claramente contraindicado, aunque pudiera haber un efecto farmacológico incrementado.

La analgesia opioide no está desprovista de toxicidad: destaca la toxicidad gastrointestinal (náuseas y vómitos, sobre todo al principio de la terapia, y estreñimiento, efecto este al que no existe adaptación). También destacan la depresión respiratoria y otras como prurito, boca seca, retención urinaria, hipogonadismo e inmunodepresión (20). Otros efectos adversos relevantes pueden tener lugar sobre el sistema nervioso central, entre los que destaca el síndrome de neurotoxicidad inducida por opioides, caracterizado por alguno de los siguientes: disminución del nivel de conciencia/confusión, alucinaciones (habitualmente visuales o táctiles), deterioro cognitivo, agitación, mioclonias, convulsiones, hiperalgesia y alodinia. Este síndrome es un desencadenante frecuente de la maniobra de rotación de opioides.

En particular, por su carácter prácticamente universal, el estreñimiento debe tratarse de forma profiláctica en todos los pacientes, para lo que se dispone de múltiples opciones, como laxantes osmóticos (lactulosa, polietilenglicol...), laxantes estimulantes (senósidos, bisacodilo...) y, más recientemente, los antagonistas de los receptores opioides periféricos (PAMORA, por sus siglas en inglés), como el naloxegol, disponible en Europa. Se dispone también de preparados que incluyen el agente opioide junto con el antagonista (oxycodona/naloxona). La naloxona se ha utilizado tradicionalmente como agente antagonista para revertir los síntomas de la sobredosis opioide.

Por rotación de opioides se entiende la sustitución de un opioide por otro o el cambio de la vía de administración con el objetivo de mejorar la eficacia analgésica, disminuir los efectos adversos o mejorar otros aspectos (físicos, psicológicos o de calidad de vida). Es necesaria hasta en el 15-30 % de los pacientes y puede ser necesario probar con distintos fármacos para conseguir una mayor eficacia. Es preciso distinguir, por un lado, el *cambio precoz (switch)*: cambio de un opioide al poco del inicio de la terapia por escasa respuesta o ciertos efectos secundarios (náuseas, vómitos, sedación o somnolencia, estreñimiento, incontinencia urinaria, erupción cutánea...). En cambio, la *rotación* tendría lugar tras un periodo prolongado de exposición al fármaco con analgesia adecuada y estaría causada por la pérdida de eficacia o por la aparición de efectos adversos. Los efectos secundarios que típicamente motivan la rotación son: somnolencia o sedación, *delirium*, hiperalgesia o estreñimiento.

Los pasos sucesivos en la rotación de opioides incluirían, en primer lugar, la estimación de la dosis equianalgé-

sica entre opioides (Tabla III) y, en segundo lugar, la adopción de una estrategia de seguridad basada en la reducción sistemática de esta dosis equianalgésica (entre 25-50 %) para estimar la dosis final del nuevo fármaco opioide.

FÁRMACOS COADYUVANTES

Se conocen como fármacos coadyuvantes aquellos agentes no propiamente analgésicos que colaboran en el control del dolor cuando se administran de forma concomitante con los opioides (21). La elección del fármaco coadyuvante apropiado varía en función de los síntomas y de la tolerancia (Tabla IV). Hay dos opciones: iniciar a la vez el tratamiento opioide y el coanalgésico o esperar a su asociación si las dosis moderadas de opioides no son eficaces.

Los antidepresivos tricíclicos son particularmente eficaces en el tratamiento del dolor neuropático, en general a dosis más bajas que las utilizadas para el tratamiento de la depresión. El efecto analgésico aparece una semana después de alcanzar la dosis terapéutica. No existen diferencias en eficacia analgésica entre las aminas terciarias (amitriptilina, imipramina, doxepina y clomipramina) y las aminas secundarias (nortriptilina y desipramina). Ahora bien, las aminas secundarias tienen menos efectos sedantes y anticolinérgicos que las aminas terciarias (y, por ello, son preferibles en ancianos y en neuropatía autonómica –por hipotensión ortostática–).

La nortriptilina ha demostrado que puede considerarse de elección frente a la amitriptilina por su actividad similar y con menor toxicidad. Los efectos secundarios característicos serían: sedación, confusión, hipotensión ortostática, aumento de peso, taquicardia, arritmia y efectos anticolinérgicos (boca seca, visión borrosa y retención urinaria), que obligan a su suspensión en el 4 % de los pacientes. Debe administrarse con precaución en ancianos y en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, hipertrofia pros-

tática benigna, retención urinaria, estreñimiento, enfermedades cardiovasculares o insuficiencia hepática. Debe evitarse en enfermedad hepática grave y enfermedad cardíaca: bloqueo cardíaco de 2.º-3.º grado, arritmias, prolongación del intervalo QT y antecedentes de IAM reciente.

Respecto a otras familias de antidepresivos, destacarían la duloxetina, que ha mostrado superioridad en la neuropatía posquimioterapia frente a la gabapentina, la venlafaxina o la amitriptilina. El enjuague oral de doxepina es efectivo para la mucositis oral inducida por los tratamientos oncológicos.

Dentro de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), la paroxetina y el citalopram son eficaces en el dolor neuropático, aunque con menos efectividad que los tricíclicos, y no deben considerarse fármacos de 1.ª elección. Cabe destacar que la asociación de ISRS junto a tramadol puede desencadenar un síndrome serotoninérgico. La venlafaxina a dosis de 225 mg al día y el bupropión a dosis de 150 mg dos veces al día también se han mostrado como analgésicos en la polineuropatía oncológica y no oncológica.

Los fármacos antiepilépticos se han consolidado en el tratamiento del dolor neuropático. La gabapentina y la pregabalina poseen propiedades antiepilépticas y analgésicas propias, con escasas interacciones, y reducen la intensidad del dolor, la interferencia en el sueño y mejoran la calidad de vida. Los efectos secundarios más frecuentes son mareos, somnolencia, confusión y edema periférico. Otros fármacos más recientes para el dolor neuropático serían el levetiracetam y la lamotrigina.

Los anestésicos locales pueden ser de utilidad cuando han fracasado los anticonvulsivantes. La lidocaína se ha utilizado tradicionalmente en las neurólisis, como es el caso del dolor neuropático por infiltración del plexo celíaco secundario a cáncer de páncreas. Como toxicidad destacarían las parestesias, la alteración del gusto, *tinnitus*, visión borrosa, somnolencia, disartria o erupción

TABLA III
TABLA DE CONVERSIÓN DE OPIOIDES

<i>Morfina sb o iv (mg / 24 h)</i>	<i>Morfina vo (mg / 24 h)</i>	<i>Oxicodona vo (mg / 24 h)</i>	<i>Oxicodona sb o iv (mg / 24 h)</i>	<i>Fentanilo transdérmico (µg/h)</i>	<i>Hidromorfona oral (mg / 24 h)</i>	<i>Metadona</i>
10	30	15	7,5	12	4	20
20	60	30	15	25	8	40
40	120	60	30	50	16	80
60	180	90	45	75	24	
80	240	120	60	100	32	
120	360	180	90	150	48	
160	480	240	120	200	64	

TABLA IV
FÁRMACOS COADYUVANTES EN EL MANEJO DEL DOLOR

<i>Fármaco</i>	<i>Dosis habitual</i>	<i>Incremento de dosis</i>	<i>Dosis máxima/día</i>
<i>Múltiples tipos de dolor</i>			
<i>Corticoides</i>			
Dexametasona	4-16 mg/d		96 mg
Prednisona	5-40 mg/d		100 mg
<i>Antidepresivos tricíclicos</i>			
Amitriptilina	10-50 mg/d	10-25 mg cada semana	150 mg
Desipramina	10-50 mg/d	10-25 mg cada semana	150 mg
Doxepina	10-50 mg/d		150 mg
Nortriptilina	10-50 mg/d	10-25 mg cada semana	150 mg
Trazodona	25-100 mg/d		150 mg
<i>Inhibidores recaptación serotonina</i>			
Citalopram	10-40 mg/d		60 mg
Fluoxetina	10-40 mg/d		60 mg
Paroxetina	10-40 mg/d		40 mg
Venlafaxina	37,5 mg/d	37,5 mg cada semana	
Duloxetina	20-60 mg/d	30 mg cada semana	
Sertralina	50-150 mg/d		150 mg
<i>Bloqueantes adrenérgicos alfa 2</i>			
Clonidina (oral o parche)	0,1-0,3 mg po cada 1 2 h o parche 0,1-0,3 mg/d		0,6 mg
Tizanidina	2-4 mg cada 8 h		12 mg
<i>Dolor neuropático</i>			
<i>Anticonvulsivantes</i>			
Carbamazepina	200 mg cada 8 h		1600 mg
Gabapentina	100-300 mg cada 8 h	100-300 mg cada 3-5 d	3600 mg
Lamotrigina	25-50 mg/d		300 mg
Fenitoína	100 mg cada 8 h		300 mg
Topiramato	25 mg-100 mg/d		200 mg
Pregabalina	50-150 mg/d	Dosis de 150 a 600 mg/d, divididas en 2-3 tomas*	32 mg
<i>Anestésicos locales orales</i>			
Mexiletina	450-600 mg		600 mg
<i>Miscelánea</i>			
Baclofeno	5- 10 mg cada 8 h		60 mg

*Subir 25 mg por semana hasta control de síntomas o hasta 75 mg cada 12 h (0-0-25; 25-0-25; 25-0-50; 50-0-50; 50-0-75; 75-0-75). Aquí, reevaluar y dejar más tiempo. Si sigue con dolor y lo tolera bien, subir hasta 150 mg cada 12 h.

Si el paciente lo tolera bien, directamente 75-0-150 — 150-0-150. Si no, más despacio (+ 25 mg cada semana), siempre parando cuando se controlan los síntomas.

cutánea local (en aplicación tópica); con niveles plasmáticos altos aparecen convulsiones, arritmias y paro cardíaco. En su aplicación tópica en parche, la lidocaína o la capsaicina disminuyen significativamente el dolor neuropático, aunque la irritación cutánea puede limitar su uso.

La ketamina es un fármaco de uso complejo que proporciona analgesia por la inhibición de los receptores NMDA. Se revela útil en el dolor refractario a opiáceos.

TÉCNICAS INTERVENCIONISTAS Y TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINAR DEL DOLOR DIFÍCIL

Estas técnicas resultan especialmente útiles en algunos grupos de pacientes en los que no se obtiene una analgesia adecuada con tratamiento farmacológico o en los que, con dicho tratamiento, por las dosis empleadas, se ocasiona una toxicidad inasumible. Con mayor frecuencia la intervención consiste en la administración de opioides por otras vías (vía subdural o intratecal) o en el bloqueo temporal o definitivo de diferentes nervios o plexos.

Por tanto, debe considerarse la consulta al especialista de la unidad del dolor si después de haber alcanzado el tercer escalón analgésico con fármacos a dosis plenas no ha sido posible controlar satisfactoriamente el dolor del paciente.

Sin embargo, existen otras medidas terapéuticas no farmacológicas y otros especialistas a los que podemos recurrir en caso de no lograr un adecuado control del dolor.

- *Oncología radioterápica*: la radioterapia es especialmente útil en el control del dolor por metástasis óseas, en compresiones nerviosas y metástasis cerebrales. Es una terapia esencial de importancia crítica en casos de dolor radicular y en compresión medular.
- *Traumatología*: de valoración obligada en caso de compresión medular, fracturas patológicas o lesiones dolorosas con riesgo inminente de fractura.
- *Rehabilitación*: en metástasis óseas con movilización dolorosa con el objetivo de recuperar la capacidad funcional.
- *Cirugía*: en caso de obstrucción visceral en la que pueda plantearse una cirugía de descarga o descompresiva.
- *Psiquiatra y psicólogo*: debe considerarse en situaciones en las que el componente emocional o el estrés psicológico sean importantes e interfieran en el control del dolor.

En la tabla V aparece un resumen de recomendaciones para el manejo del dolor oncológico a modo de decálogo de buenas prácticas.

TABLA V
DECÁLOGO DEL TRATAMIENTO DEL DOLOR ONCOLÓGICO

1. Evitar prescribir analgesia directamente en el paciente oncológico sin entender primero la causa del dolor como un fenómeno clínico integrado en la evolución de la enfermedad oncológica. Así, podrán ser necesarios estudios de imagen que expliquen el dolor actual
2. Establecer pronóstico del dolor (clasificación de Edmonton) y la probabilidad de respuesta duradera a los analgésicos
3. Valorar de forma continuada la función hepática y renal del paciente y las posibles interacciones farmacológicas
4. Seleccionar el fármaco principal y la analgesia de rescate (proporcional a la dosis de analgesia principal)
5. Valorar la adición de medicación adyuvante: antidepresivos, AINE, neurolépticos, anticonvulsivantes. Si dolor neuropático, plantear prueba con antidepresivo tricíclico o un anticonvulsivante
6. Simplificar el tratamiento farmacológico haciéndolo lo más sencillo posible. Esto incluye la menor frecuencia de administración y por la vía más cómoda mediante preparados de duración prolongada, así como la suspensión de fármacos innecesarios (por ejemplo, determinados fármacos de 1.º escalón una vez iniciada la analgesia opioide)
7. Prevenir siempre los efectos adversos, en particular el estreñimiento (pautar laxantes de forma sistemática) y las náuseas asociadas (durante los primeros días del tratamiento)
8. Preguntar siempre en cada consulta por el uso de medicación de rescate. Valorar la aparición de dolor irruptivo o la existencia de un componente de dolor neuropático
9. El paciente debe disponer de información escrita de ayuda y debe conocer que puede recabar evaluación clínica anticipada en caso de que el dolor oncológico reaparezca o se intensifique (disponer de documentos preparados y listos para ser impresos en consulta)
10. Efectuar seguimiento de la analgesia (en consulta o de forma telemática) y los eventuales efectos secundarios

CORRESPONDENCIA:

Carlos Jara Sánchez
 Hospital Universitario Fundación Alcorcón
 Calle Budapest, 1
 28922 Alcorcón, Madrid
 e-mail: carlos.jara@urjc.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Brown LF, Kroenke K, Theobald DE, et al. The association of depression and anxiety with health-related quality of life in cancer patients with depression and/or pain. *Psychooncology* 2010;19:734-41.
2. Breivik H, Cherny N, Collett B, et al. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann Oncol* 2009;20:1420-33.
3. Van den Beuken-van Everdingen MH, Hochstenbach LM, Joosten EA, et al. Update on prevalence of pain in patients with cancer: systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage* 2016;51:1070-90.e9.2.
4. Greco MT, Roberto A, Corli O, et al. Quality of cancer pain management: an update of a systematic review of undertreatment of patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:4149-54.
5. Saunders CM, Baines M. *Living with dying. The management of the terminal disease.* London, Oxford: Oxford University Press; 1983. pp. 12-3.
6. Hui D, Bruera E. A personalized approach to assessing and managing pain in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:1640-6.
7. Leppert W, Zajaczkowska R, Wordliczek J, et al. Pathophysiology and clinical characteristics of pain in most common locations in cancer patients. *J Physiol Pharmacol* 2016;67:787-99.
8. National Comprehensive Cancer Network. *Clinical Practice Guidelines in Oncology for Adult Cancer Pain.* V. 1.2010. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2010.
9. Manual SEOM de cuidados continuos; 2.ª edición.
10. Cherny NI, Portenoy RK. Cancer pain: principles of assessment and syndromes. In: Wall PD, Melzack R (eds.). *Textbook of Pain*, 5th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2005.
11. David H, Bruera E. *A Personalized Approach to Assessing and Managing Pain in Patients with Cancer.* JCO; 2014.
12. Brant JM, Rodgers BB, Gallagher E, et al. Breakthrough Cancer Pain: A Systematic Review of Pharmacologic Management. *Clin J Oncol Nurs* 2017;21(Suppl.3):71-80. DOI: 10.1188/17.CJON.S3.71-80
13. Portenoy RK, Taylor D, Messina J, et al. A randomized, placebo-controlled study of fentanyl buccal tablet for breakthrough pain in opioid-treated patients with cancer. *Clin J Pain* 2006;22(9):805-11. DOI: 10.1097/01.ajp.0000210932.27945.4a
14. Swarm R, Abernethy AP, Anghelescu DL, et al. Adult cancer pain. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:1046-86.
15. Bruera E, MacMillan K, Hanson J, et al. The Edmonton staging system for cancer pain: preliminary report. *Pain* 1989;37(2):203-9. DOI: 10.1016/0304-3959(89)90131-0
16. Jadad AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management. Stepping up the quality of its evaluation. *JAMA* 1995;274:1870-3.
17. Stewart J. The Challenges of Cancer Pain Assessment. *Ulster Med J* 2014;83(1):44-6.
18. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Adult Cancer Pain.*v. 3.2019. National Comprehensive Cancer Network. May, 2017.
19. Klepstad P, Kaasa S, Skaug M, et al. Pain intensity and side effects during titration of morphine to cancer patients using a fixed schedule dose escalation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44(6):656-64. DOI: 10.1034/j.1399-6576.2000.440605.x
20. Paice J, Portenoy R, Lacchetti C, et al. Management of Chronic Pain in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016;34:3325-45.
21. Mitra R, Jones S. Adjuvant analgesics in cancer pain: a review. *Am J Hosp Palliat Care* 2012;29(1):70-9. DOI: 10.1177/1049909111413256

Soporte con factores estimulantes granulocitos (G-CSF)

J. MUÑOZ LANGA, M. TAPIA CÉSPEDES, L. M. CANDIA MONTERO, C. SABATER GONZÁLEZ,
V. SEGUÍ MANZANEQUE

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia

RESUMEN

La neutropenia inducida por quimioterapia (QT) es un factor de riesgo de infección asociado a una mayor morbi-mortalidad y a una toxicidad limitante de dosis que obliga en muchas ocasiones a una reducción de la dosis de citostáticos o a retrasos en la administración del tratamiento. Esto puede tener un efecto negativo sobre la calidad de vida del paciente e incluso disminuir la eficacia del tratamiento, sobre todo cuando la intención es curativa o prolongar la supervivencia.

El manejo del tratamiento o profilaxis de la neutropenia de grado 3-4 y de la neutropenia febril con factores de crecimiento mieloides (MGF) varía ampliamente en la práctica clínica, tanto en el momento de instaurar el tratamiento como en los pacientes a quienes se les ofrece.

El objetivo de este artículo es resumir e integrar las recomendaciones sobre el tratamiento de soporte con factores estimulantes de colonias (CSF) de las guías clínicas de las principales sociedades científicas para generalizar y facilitar la praxis dentro del marco de la evidencia clínica.

PALABRAS CLAVE: Neutropenia. Neutropenia febril. Factores de crecimiento mieloides. Factores estimulantes de colonias. Filgrastim. Pegfilgrastim.

INTRODUCCIÓN

Durante años, la mielosupresión asociada a la quimioterapia (QT) ha representado una limitación importante de la tolerancia de los pacientes al tratamiento antineoplásico. Además de las consecuencias clínicas (aumento del riesgo de infección –lo que causa una

ABSTRACT

Neutropenia induced by chemotherapy (CT) is an infection risk factor associated to greater morbidity-mortality and dose-limiting toxicity that on many occasions requires reducing the dose of cytostatics or delaying administration of treatment. This may have a negative effect on the patient's quality of life and even diminish the efficacy of the treatment, especially when the intention is to cure or prolong survival.

Management of treatment or prophylaxis of grade 3-4 neutropenia and febrile neutropenia with myeloid growth factors (CSF) varies very much in clinical practice, both in the time of starting treatment and the types of patients it is given to.

The objective of this article is to summarize and integrate the recommendations on supportive treatment with colony stimulating factors (CSFs) of the clinical guidelines from the main scientific societies to generalize and facilitate the practice within the framework of clinical evidence.

KEYWORDS: *Neutropenia. Febrile neutropenia. Myeloid growth factors. Colony stimulating factors. Filgrastim. Pegfilgrastim.*

mayor morbilidad y mortalidad–, aumento de los ingresos hospitalarios, reducción de la dosis de citostáticos o retraso en la administración del tratamiento quimioterápico), la mielosupresión puede tener un efecto negativo sobre la calidad de vida del paciente e incluso disminuir la eficacia del tratamiento y la supervivencia del paciente (1,2).

Actualmente disponemos de moléculas capaces de estimular o promover el crecimiento, la proliferación y la diferenciación de los progenitores hematopoyéticos en células sanguíneas maduras. Esta familia de moléculas recibe el nombre de *factores de crecimiento hematopoyético* (HGF). Los factores estimulantes de colonias (CSF) son factores de crecimiento hematopoyético que regulan el crecimiento y la diferenciación de las células en los linajes mieloide y eritroide. Los factores de crecimiento de la línea mieloide (MGF) comprenden el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) (3).

El objetivo de este artículo es resumir e integrar las recomendaciones sobre el tratamiento de apoyo con factores estimulantes de granulocitos de las guías clínicas de las principales sociedades científicas: ESMO (European Society for Medical Oncology) (4), ASCO (American Society of Clinical Oncology) (5), EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) (6), NCCN (National Comprehensive Cancer Network) (7) y SEOM (Sociedad Española de Oncología) (8).

USO CLÍNICO DE LOS FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS (CSF) EN EL TRATAMIENTO DE SOPORTE DE LA QT CONVENCIONAL

El uso de los CSF como soporte del tratamiento quimioterápico puede tener una orientación profiláctica, para prevenir la aparición de neutropenia y neutropenia febril (NF), o terapéutica, como tratamiento de un episodio de neutropenia febril documentado.

PROFILAXIS PRIMARIA

Se define como el uso de CSF para prevenir la aparición de neutropenia febril en el primer ciclo de quimioterapia, en el que todavía no se ha producido ningún episodio, basándose en el riesgo de sufrir un episodio de NF.

De los ensayos clínicos aleatorizados con CSF y de varios metaanálisis podemos concluir que la profilaxis con CSF:

- Reduce la incidencia, la duración y la severidad de la neutropenia inducida por QT en tumores sólidos y hematológicos (carcinoma microcítico de pulmón, cáncer de mama, sarcomas y linfomas que no sean de Hodgkin) (9-12).
- Permite la administración de dosis plenas de QT, la posibilidad de completar el número de ciclos planeados y el aumento de la intensidad o de la densidad de la dosis, mejorando la respuesta te-

rapéutica, el control tumoral y la supervivencia en pacientes con cáncer de mama (13-15), los linfomas de alto grado (16), el cáncer de pulmón (17), el cáncer de ovario (18) y el carcinoma urotelial (19).

- Dos metaanálisis (20,21) con estudios publicados hasta el 2007 confirmaron la eficacia de la profilaxis con CSF en disminuir la tasa de infecciones y el riesgo de neutropenia y NF durante la QT, pero no se encontró un beneficio significativo en términos de respuesta tumoral y supervivencia.
- No obstante, en otro metaanálisis (22) con 17 ensayos clínicos aleatorizados y 3493 pacientes con tumores sólidos y linfoma, se demuestra que la profilaxis primaria con G-CSF produce una reducción del riesgo de NF (RR: 0,54; IC 95 %: 0,43-0,67), un aumento relativo de la intensidad de dosis de QT administrada (diferencia del 8,4 %; $p = 0,001$) y, por primera vez, una reducción del riesgo de muerte relacionada con la infección (RR = 0,55; IC 95 %: 0,33-0,90) y del riesgo de muerte temprana durante la QT (RR = 0,60; IC 95 %: 0,43-0,83).
- El uso de G-CSF puede ayudar a prevenir o a tratar la mucositis y la estomatitis inducida por la quimioterapia (23,24).

La necesidad de profilaxis primaria con CSF debe ser evaluada individualmente antes de cada ciclo de quimioterapia valorando el riesgo global de neutropenia febril (NF). En esta valoración debe tenerse en cuenta no solo el tipo de QT, sino también factores individuales del paciente que puedan incrementar el riesgo de NF, así como la intención del tratamiento que va a administrarse. Este proceso de valoración del riesgo debe realizarse en cuatro pasos (Fig. 1):

Paso 1: identificar el riesgo de NF asociado al esquema de quimioterapia elegido

Podemos clasificar los esquemas de quimioterapia en grupos de riesgo en función de la incidencia de fiebre neutropénica publicada en los ensayos clínicos (Tabla I). No obstante, hay que tener presente que las tasas de neutropenia y NF referenciadas en los ensayos clínicos con esquemas de QT iguales o similares varían ampliamente, lo que dificulta la valoración real y actual del riesgo de NF y de las complicaciones asociadas a un esquema de QT determinado (25). Esta variabilidad puede reflejar diferencias en las poblaciones de pacientes estudiadas, así como en la intensidad de dosis real administrada en cada ensayo clínico. Además, es necesario tener en cuenta que actualmente existe un empleo mayor de terapias dirigidas que se utilizan en combinación con los esquemas de quimioterapia convencional, lo que puede incrementar la toxicidad hematológica.

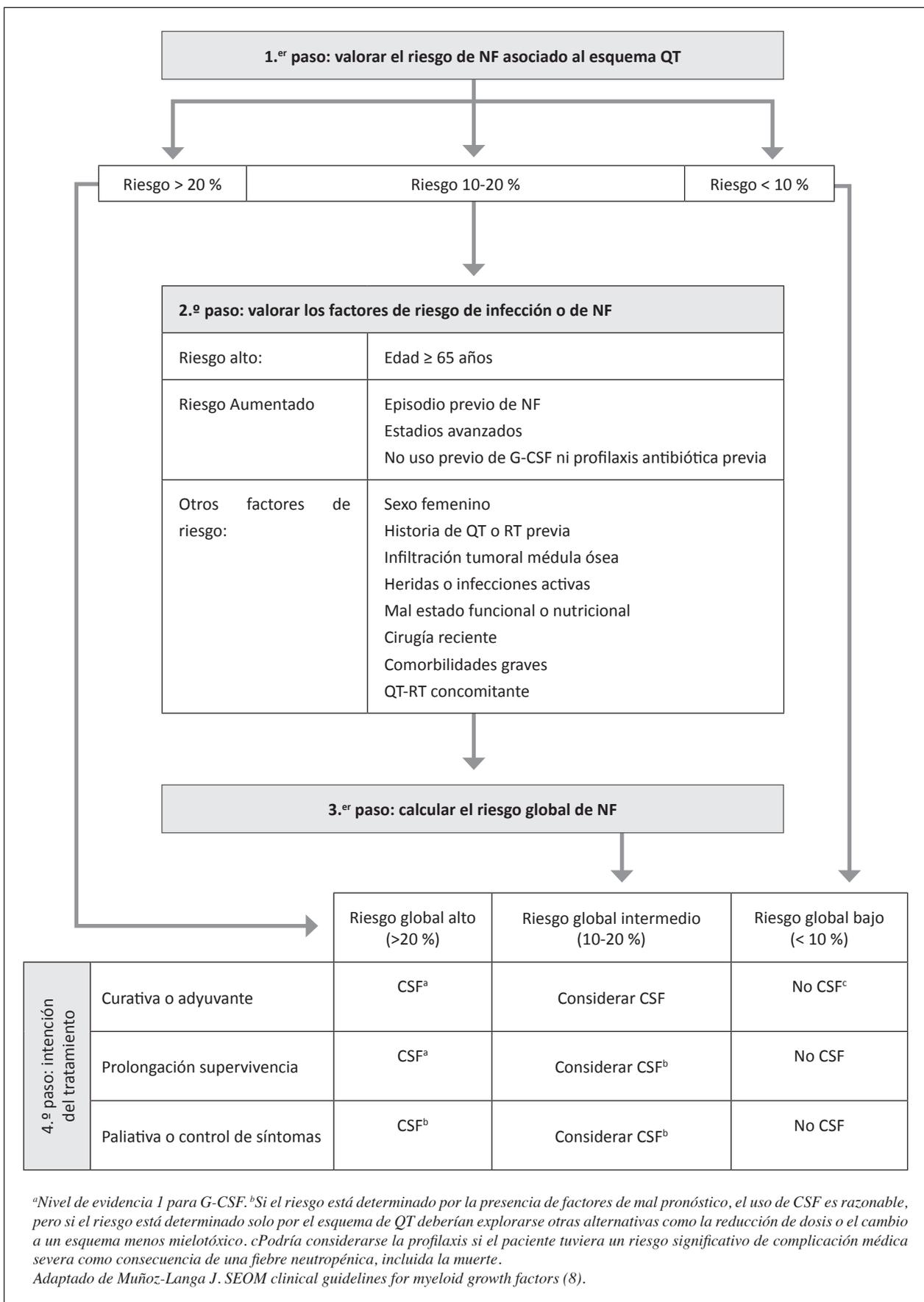


Fig. 1. Algoritmo para el uso de CSF en la profilaxis primaria.

TABLA I
REGÍMENES DE QUIMIOTERAPIA SEGÚN EL RIESGO DE NEUTROPENIA FEBRIL (NF) Y EL TIPO TUMORAL

<i>Tipo tumoral</i>	<i>Categoría Riesgo NF</i>	<i>Esquema de QT</i>
	> 20 %	AC (doxorrubicina, ciclofosfamida) → docetaxel Docetaxel → AC Doxorrubicina / docetaxel Doxorrubicina / paclitaxel TAC (docetaxel, doxorubicina, ciclofosfamida) TC (docetaxel, ciclofosfamida) TCH (docetaxel, carboplatino, trastuzumab) DD/DDG FEC (fluorouracilo, epirubicina, ciclofosfamida) FEC (fluorouracilo, epirubicina, ciclofosfamida) - Docetaxel DDG doxorrubicina g paclitaxel g ciclofosfamida DDG doxorrubicina / ciclofosfamida g paclitaxel DDG epirubicina / ciclofosfamida
Cáncer de mama	10-20 %	Doxorrubicina / vinorelbina Docetaxel Capecitabina / docetaxel Ciclofosfamida /mitoxantrone FEC-100 (fluorouracilo, epirubicina, ciclofosfamida) AC (doxorrubicina, ciclofosfamida) Epidoxorubicina / ciclofosfamida CEF (ciclofosfamida, doxorrubicina, fluorouracilo) FEC 120 Paclitaxel-21
	< 10 %	CMF (ciclofosfamida, metotrexato, fluorouracilo) CMF oral Doxorrubicina / ciclofosfamida Doxorrubicina g paclitaxel g ciclofosfamida Doxorrubicina / ciclofosfamida g paclitaxel FAC 50 (fluorouracilo, doxorrubicina, ciclofosfamida) Epirubicina / ciclofosfamida ± lonidamida
Carcinoma microcítico de pulmón	> 20	PE (cisplatino, etopósido) ACE (doxorrubicina, ciclofosfamida y etopósido) Topotecan ICE (ifosfamida, carboplatino y etopósido) VICE (vincristina, ifosfamida, carboplatino y etopósido) DDG ACE DDG ICE DDG CAV → PE
	10-20	CAV (ciclofosfamida, doxorrubicina y vincristina) Etoposido / carboplatino Topotecan / cisplatino Tirapazamine / cisplatino / etoposido / irradiation CODE (cisplatino, vincristina, doxorrubicina y etopósido)
	< 10	CAV → PE Paclitaxel / carboplatino

(Continúa en la página siguiente)

TABLA I (CONT.)
REGÍMENES DE QUIMIOTERAPIA SEGÚN EL RIESGO DE NEUTROPENIA FEBRIL (NF) Y EL TIPO TUMORAL

<i>Tipo tumoral</i>	<i>Categoría Riesgo NF</i>	<i>Esquema de QT</i>
Carcinoma no microcítico de pulmón	> 20	Docetaxel / carboplatino Etoposide / cisplatino Cisplatino / vinorelbina / cetuximab VIG (vinorelbina, ifosfamida y gemcitabina)
	10-20	Paclitaxel / cisplatino Docetaxel / cisplatino Vinorelbina / cisplatino Paclitaxel / carboplatino Docetaxel
	< 10	Gemcitabina / cisplatino Bevacizumab / paclitaxel / carboplatino
Cáncer de ovario	> 20 %	DD Docetaxel DD Paclitaxel
	10-20 %	Topotecán
	< 10 %	Paclitaxel / carboplatino Docetaxel / carboplatino Gemcitabina / cisplatino
Cáncer urotelial	> 20 %	Paclitaxel / carboplatino MVAC (metotrexate, vinblastina, doxorubicina y cisplatino) DDG MVAC
Tumores germinales	> 20 %	BOP (bleomicina, vincristina y cisplatino) → VIP-B VeIP (vinblastina, ifosfamida y cisplatino) TIP (paclitaxel, ifosfamida y cisplatino)
	10-20 %	Cisplatino / etoposido BEP (bleomicina, etoposido y cisplatino) g EP
Cáncer de colon y recto	> 20 %	FOLFOXIRI (fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino, irinotecán)
	10-20 %	5-FU / leucovorina FOLFIRI (fluorouracilo, leucovorina y irinotecán)
	< 10 %	FOLFOX (fluorouracilo, leucovorina y oxaliplatino) IFL (irinotecán, fluorouracilo y leucovorina) Irinotecán

(Continúa en la página siguiente)

TABLA I (CONT.)
REGÍMENES DE QUIMIOTERAPIA SEGÚN EL RIESGO DE NEUTROPENIA FEBRIL (NF) Y EL TIPO TUMORAL

<i>Tipo tumoral</i>	<i>Categoría Riesgo NF</i>	<i>Esquema de QT</i>
Cáncer gástrico	> 20 %	LVFU-cisplatino DCF (docetaxel, cisplatino y fluorouracilo) LVFU-irinotecán TC (docetaxel y ciclofosfamida) TCF (docetaxel / ciclofosfamida / fluorouracilo)
	10-20 %	ECF (epirubicina, cisplatino y fluorouracilo) Docetaxel-irinotecán FOLFOX-6 (fluorouracilo, leucovorin y oxaliplatino)
Cáncer de esófago	10-20 %	ECF (epirubicina, cisplatino y fluorouracilo) ECX (epirubicina, cisplatino y capecitabina) EOF (epirubicina, oxaliplatino y fluorouracilo) EOX (epirubicina, oxaliplatino y fluorouracilo) Irinotecán / cisplatino
Cáncer óseo	> 20 %	VAI (vincristina, doxorubicina o dactinomicina y ifosfamida) VDC-IE (vincristina, doxorubicina y ciclofosfamida → ifosfamida y etopósido) VDC (vincristina, doxorubicina o dactinomicina y ciclofosfamida) VIE (vincristina, ifosfamida y etopósido)
Cáncer de cabeza y cuello	> 20 %	TIC (paclitaxel, ifosfamida y carboplatino) TPF (cisplatino, docetaxel y 5FU)
	10-20 %	Cisplatino / topotecán Paclitaxel / cisplatino Topotecán Irinotecán
Otros tumores	> 20 %	MAID (sarcoma) Paclitaxel / cisplatino (cáncer de cérvix) Doxorubicina / gemcitabina (renal) Combinaciones basadas en dacarbazina con IL-2 e IFα (melanoma) DT-PACE ± bortezomib (mieloma múltiple) FOLFIRINOX (páncreas)
	10-20 %	Gemcitabina / irinotecán (cáncer de páncreas) Gemcitabina / docetaxel (cáncer origen no filiado) Cabazitaxel (adenocarcinoma de próstata)
	< 10 %	Doxorrubicina / cisplatino (cáncer de endometrio) TAP (cáncer de endometrio): paclitaxel, doxorubicina, cisplatino

(Continúa en la página siguiente)

TABLA I (CONT.)
REGÍMENES DE QUIMIOTERAPIA SEGÚN EL RIESGO DE NEUTROPENIA FEBRIL (NF) Y EL TIPO TUMORAL

<i>Tipo tumoral</i>	<i>Categoría Riesgo NF</i>	<i>Esquema de QT</i>
Linfoma no Hodgkin/ Leucemia linfática crónica	> 20 %	DHAP (cisplatino, citarabina, y dexametasona) ESHAP (etoposido, metilprednisolona, citarabina y cisplatino) R-ESHAP CHOP-21 (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) DD-CHOP-14 DD/DDG VAPEC-B (vincristina, doxorubicina, prednisona, etopósido, ciclofosfamida y bleomicina) DD/DDG ACVBP (doxorubicina o mitoxantrone con ciclofosfamida, vindesina y bleomicina) Hyper CVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y dexametasona) + rituximab ICE/R-ICE (ifosfamida, carboplatino y etopósido) Stanford V (doxorubicina, mechlorethamine, bleomicina, vinblastina, vincristina, etopósido y prednisona) MOPPEB-VCAD (mechlorethamine, vincristina, procarbazona, prednisona, epidoxirubicina, bleomicina, vinblastina, lomustina, doxorubicina y vindesina) FC (fludarabina y ciclofosfamida) FC-rituximab MINE (mesna, ifosfamida, mitoxantrone, etoposido)
	10–20 %	ACOD (doxorubicina, ciclofosfamida, vincristine y prednisolona) R-CHOP-21 Fludarabina / mitoxantrone EPOCH con dosis ajustada (etoposido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida y doxorubicina) Mega CHOP-R-Ara-C RGemP (rituximab, gemcitabina y metiprednisilona) RGemOx (ancianos) (rituximab, gemcitabina y oxaliplatino) GDP (gemcitabina, vinorelbina y doxorubicina) CHP (ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona) Bendamustina
Enfermedad de Hodgkin	> 20 %	BEACOPP (bleomicina, etoposido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona) ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina) CEC (clofarabina, etopósido y ciclofosfamida) IGEV (ifosfamida/mesna, gemcitabina y vinorelbina) Brentuximab vedotin + AVD (doxorubicina, vinblastina y dacarbazina)

Adaptado de Aapro MS, et al. *Eur J Cancer* 2011;47:8-32 y *NCCN Guidelines in Oncology: Hematopoietic Growth Factors* 2020. DD: densidad de dosis. DDG: densidad de dosis con G-CSF. PP: profilaxis primaria. DT-PACE: dexametasona, talidomida, cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida y etopósido; MAID: mesna, adriamicina, ifosfamida y dacarbazina.

- Esquemas de QT con riesgo de NF > 20 %: profilaxis primaria con CSF recomendada.
- Esquemas con riesgo de NF del 10-20 %: la profilaxis primaria con G-CSF debe considerarse en pacientes con factores de riesgo asociado.
- Esquemas con riesgo de NF < 10 %: profilaxis con CSF no recomendada.

Cuando sea apropiado, debe realizarse profilaxis con CSF para permitir la administración de esquemas de QT a dosis densas y a dosis intensivas. También puede considerarse la administración de CSF profiláctico para mantener la dosis de QT y minimizar retrasos en aquellas situaciones en las que la reducción y el retraso de la dosis se asocien con un mal pronóstico.

Paso 2: identificar factores de riesgo asociados al paciente que puedan aumentar el riesgo de NF

Existen determinadas circunstancias o características del paciente que pueden incrementar el riesgo de complicaciones infecciosas o de NF en las que el uso de CSF estaría indicado, incluso cuando el riesgo de NF del régimen empleado sea inferior al 20 % (4-7,26):

- Factores asociados a un alto riesgo de NF (nivel de evidencia I):
 - Edad \geq 65 años.
- Factores asociados a un aumento del riesgo de NF (niveles de evidencia I y II):
 - Episodios previos de NF.
 - Estadios avanzados de la enfermedad.
 - Sin uso previo de G-CSF ni de profilaxis antibiótica.
- Otros factores de riesgo de NF (niveles de evidencia III y IV):
 - Mal estado funcional (ECOG o PS) o nutricional.
 - Género: mujer.
 - Nivel plasmático de Hb < 12 g/dL.
 - Comorbilidades graves, sobre todo la insuficiencia renal (CrCl < 50 %), hepática (bilirrubina > 2 mg/dL) o cardíaca. A mayor número de comorbilidades, mayor riesgo de NF. En pacientes con tres o más comorbilidades, el riesgo se incrementa en torno a un 80 % (26).
 - Historia de quimioterapia previa extensa o irradiación previa de la pelvis u otras áreas con gran contenido de médula ósea.
 - Infiltración tumoral de la médula ósea.
 - Presencia de heridas abiertas o infecciones activas.
 - Cirugía reciente.
 - Quimiorradioterapia combinada.
 - Inmunosupresión crónica (trasplante de órganos sólidos).
 - Infección por VIH (en particular con bajo recuento de CD4).

Paso 3: definir el riesgo global de NF

La valoración del riesgo global de NF debe realizarse de forma individualizada para cada paciente y antes del inicio del tratamiento considerando el esquema de quimioterapia y los factores asociados de riesgo.

- Riesgo global alto (> 20 %): profilaxis primaria con CSF indicada.
- Riesgo global intermedio (10-20 %): profilaxis primaria con G-CSF recomendada según la intención de tratamiento.
- Riesgo global bajo (< 10 %): profilaxis con CSF no recomendada.

Paso 4: considerar la intención de tratamiento, que puede ayudar en la decisión de realizar profilaxis primaria con G-CSF

Podemos considerar tres situaciones o intenciones de tratamiento: curativa o adyuvante, prolongación de la supervivencia y paliativa o control de síntomas. La recomendación del uso profiláctico de CSF vendría dada en función del riesgo global de NF y de la intención de tratamiento (Fig. 1). En líneas generales:

- Paciente con riesgo global alto de NF (> 20 %): profilaxis primaria con CSF indicada con grado de evidencia I si la intención de tratamiento es curativa, adyuvante o prolongación de la supervivencia. En una situación paliativa o de control de síntomas puede considerarse el uso profiláctico de CSF si el paciente presenta factores de riesgo. Si el riesgo está determinado solo por el esquema de quimioterapia, deberían explorarse otras alternativas como la reducción de dosis o el cambio a un esquema menos mielotóxico.
- Riesgo global intermedio (10-20 %): la profilaxis primaria con G-CSF estaría recomendada cuando la intención de tratamiento es curativa, adyuvante o para prolongar la supervivencia del paciente. No obstante, cuando solo se pretende el control de síntomas, la profilaxis primaria podría considerarse si el riesgo está determinado por la presencia de factores de mal pronóstico y no por el esquema de QT.
- Riesgo global bajo (< 10 %): la profilaxis con CSF no está indicada; no obstante, cuando la intención es curativa o adyuvante, la profilaxis podría considerarse si el paciente tuviera un riesgo significativo de complicación médica severa como consecuencia de una fiebre neutropénica, incluida la muerte.

PROFILAXIS SECUNDARIA

Se define como el uso de CSF para prevenir subsiguientes episodios de fiebre neutropénica o neutropenia

limitante de dosis en pacientes que ya han presentado un primer episodio en un ciclo previo.

Tras un episodio de NF o neutropenia limitante de dosis, la profilaxis secundaria con CSF debe considerarse en el siguiente ciclo de quimioterapia si no se ha administrado previamente CSF o en situaciones en las que las reducciones o los retrasos de dosis estén asociados a un mal pronóstico.

USO TERAPÉUTICO

Se define como el uso de CSF en pacientes que presentan un episodio de fiebre neutropénica. Comparado con el uso profiláctico, existe menos evidencia científica que soporte el uso terapéutico de CSF como adyuvante de los antibióticos en el tratamiento de la neutropenia febril (NF):

- En varios estudios se ha demostrado que reduce el coste de la NF al disminuir el número de estancias hospitalarias y las necesidades de antibióticos intravenosos durante el tratamiento de QT (27,28).
- Varios metaanálisis (29-31) demuestran que el uso de CSF en el tratamiento de la NF produce una reducción de la duración de la neutropenia, de la estancia hospitalaria y del uso de antibióticos iv en los pacientes que recibieron CSF, pero no se observa una disminución de la mortalidad secundaria a infecciones o un aumento de la supervivencia global.
- Dado la falta de evidencia suficiente sobre el uso terapéutico de pegfilgrastim, solo filgrastim o sargramostim deberían ser utilizados para el tratamiento de la fiebre neutropénica (5-7).

Ante un episodio de neutropenia febril, podemos encontrarlos con tres escenarios en cuanto al uso de factores estimulantes de colonias mieloides:

1. Pacientes que estaban recibiendo profilaxis con CSF (filgrastim, lenograstim o sargramostim): deberían continuar con CSF de forma terapéutica.
2. Pacientes que estaban recibiendo profilaxis con G-CSF pegilado (pegfilgrastim): no existen estudios que hayan abordado el uso terapéutico de filgrastim para la neutropenia febril en pacientes que ya han recibido pegfilgrastim profiláctico. Sin embargo, los datos farmacocinéticos de pegfilgrastim demostraron niveles altos durante la neutropenia y sugieren que los G-CSF adicionales pueden no ser beneficiosos. Sin embargo, en pacientes con neutropenia prolongada puede considerarse la administración de dosis adicionales de G-CSF (7).
3. Pacientes que no recibieron profilaxis con CSF: se recomienda el uso terapéutico de CSF en función de la presencia de factores de riesgo de complicaciones asociadas a la infección. Estos factores incluyen: edad > 65 años, sepsis, neutropenia prolongada (> 10 días) o profunda (neutrófilos < 100/ μ L),

neumonía, infección fúngica sistémica, episodio previo de FN, hospitalización y pacientes que no están respondiendo de forma adecuada al tratamiento antibiótico óptimo.

- Si el paciente presenta factores de riesgo de complicaciones asociadas a la infección, debería considerarse el tratamiento con CSF.
- Si el paciente no presenta factores de riesgo, el tratamiento con CSF no estaría recomendado.
- En pacientes con mielosupresión inducida por radiación (síndrome de radiación aguda hematopoyética, H-ARS) estaría indicado el tratamiento con CSF de manera terapéutica (32,33).

TIPOS Y ADMINISTRACIÓN DE LOS FACTORES DE CRECIMIENTO MIELOIDES

La tabla II muestra los factores de crecimiento mielopoyéticos (MGF) aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) o por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para su uso clínico. Mientras que los estudios aleatorizados con G-CSF (filgrastim, lenograstim y pegfilgrastim) se focalizaron en pacientes con tumores sólidos y linfomas aportando evidencia para su uso, los ensayos clínicos con GM-CSF (sargramostim) han centrado su uso en la terapia de inducción de la leucemia mieloide aguda y en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Por tanto, en el tratamiento de soporte de los tumores sólidos y linfomas, el CSF de elección debería ser filgrastim, lenograstim o pegfilgrastim (nivel de evidencia I) y, como alternativa, el sargramostim (nivel de evidencia II).

Varios metaanálisis (20,29) demuestran que la administración diaria de G-CSF (filgrastim y lenograstim) y GM-CSF (sargramostim y molgramostim) es comparable en eficacia. Asimismo, filgrastim y lenograstim tienen una eficacia similar en la prevención y en el tratamiento de la NF.

PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO

- La vía de administración de elección de los diferentes CSF es la subcutánea.
- No se recomienda la administración de CSF el mismo día de la quimioterapia. Varios estudios han observado un aumento de la incidencia de NF y efectos adversos en los pacientes que iniciaban la administración de CSF el mismo día de la quimioterapia (34,35).
- La interrupción del tratamiento con CSF tras la recuperación de neutrófilos se acompaña algunas veces de una disminución del recuento absoluto de neutrófilos (aproximadamente un 50 % por día), que retorna a sus valores basales en 4-6 días. Esta caída en la cifra de neutrófilos es menos pronunciada con GM-CSF y la forma pegilada del G-CSF.

TABLA II
FACTORES DE CRECIMIENTO MIELOIDE (MGF) APROBADOS PARA EL TRATAMIENTO DE SOPORTE DE LA MIELOSUPRESIÓN INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA

<i>Factor de crecimiento (locus del gen)</i>	<i>Nombre comercial (laboratorio)</i>	<i>Dosis y esquema de administración</i>
<i>Factores estimulantes de granulocitos (G-CSF) (17q11-21):</i>		
Filgrastim	Neupogen*(Amgen)	5 µg/kg al día SC. Puede ajustarse la dosis a las jeringas precargadas de 30 millones UI (300 µg) o 48 millones UI (480 µg)
Lenograstim	Granocyte* (Chugai Pharma)	19,2 MUI (150 mg)/m ² al día SC o IV. Puede ajustarse la dosis a las jeringas precargadas de 13,4 millones UI (105 µg) o de 34 millones UI (263 µg)
tbo-filgrastim	Granix (Teva)	Posología idéntica a filgrastim
<i>Biosimilares de filgrastim:</i>		
Filgrastim XM02 o tbo-filgrastim:	Ratiograstim (Ratiopharm)	0,5 millones de UI/kg al día SC o perfusión iv. Jeringas precargadas de 30 MUI (0,5 ml) o 48 MUI (0,8 ml)
	Biograstim (Arzneimittel)	
	Tevagrastim (Teva)	Jeringas precargadas de 30 MUI (0,5 ml) o 48 MUI (0,8 ml)
Filgrastim EP2006	Zarzio* (Sandoz)	Jeringas precargadas de 30 MUI (0,5 ml) o 48 MUI (0,8 ml)
	Hexal (Hexal)	
Filgrastim aafi	Nivestym* (Pfizer)	5 µg/kg al día SC, infusión iv corta (15-30 minutos) o en infusión iv continua. En casos concretos (movilización de progenitores, neutropenia crónica...), dosis 10 µg/kg al día SC
	Accofil* (Accord)	5 µg/kg al día SC o en perfusión iv
<i>Filgrastim pegilado</i>		
Pegfilgrastim	Neulasta* (Amgen)	Pluma precargada 6 mg SC 3qw o 2qw.
Lipegfilgrastim	Lonquex* (Teva)	Pluma precargada 6mg SC 3qw o 2qw
<i>Biosimilares de pegfilgrastim:</i>		
Pegfilgrastim-jmdb	Fulphila (Mylan)	Inyector precargado 6 mg SC
Pegfilgrastim-cbqv	Udenyca (Coherus)	Pluma precargada 6 mg SC
Pegfilgrastim-bmez	Ziextenzo* (Sandoz)	2 dosis de 6 mg SC semanales (H-ARS)
Otros:	Pelmeg* (Cinfa)	Pluma precargada 6 mg SC
	Pelgraz* (Accord)	Pluma precargada 6 mg SC
<i>Factores estimulantes de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) (5q31.1):</i>		
Sargramostim	Leukine* (Sanofi)	250 µg/m ² al día IV durante 4 horas
Molgramostim	Leucomax/mielogen (Novartis)	5 µg/kg al día SC. Puede ajustarse la dosis a las jeringas precargadas de 4,4 x 10 ⁶ IU (equivalente a 400 µg)

SC: vía de administración subcutánea; UI: unidades internacionales; 2qw: cada 2 semanas; 3qw: cada 3 semanas

*Fármacos autorizados y comercializados en España.

- No es recomendable iniciar un nuevo ciclo de quimioterapia al menos hasta 24 horas después de finalizar el tratamiento con CSF debido a que las células con alto nivel mitótico (como las células progenitoras) pueden presentar una mayor sensibilización a la quimioterapia (36).
- De la misma forma, la administración simultánea de CSF en tratamientos de quimiorradioterapia concomitante puede conllevar una toxicidad hematológica mayor (especialmente trombocitopenia), un mayor número de muertes tóxicas, un mayor uso de antibióticos y una estancia hospitalaria más larga (37,38). En ausencia de quimioterapia, en los pacientes que reciben tratamiento radioterápico de grandes campos (mediastino, abdomen, pelvis, etc.) puede considerarse el uso de CSF si se esperan retrasos prolongados del tratamiento debido a la neutropenia.

FACTORES ESTIMULANTES GRANULOCÍTICOS (G-CSF)

Filgrastim

La administración de filgrastim (Neupogen®, Amgen) debería iniciarse entre 24-72 horas después de completar la quimioterapia en una dosis subcutánea diaria de 5 µg/kg y debería mantenerse hasta la recuperación de neutrófilos a cifras normales o cercanas a la normalidad ($\geq 1500/\text{mm}^3$). Aunque la administración de filgrastim durante un periodo definido de 5 o 7 días es eficaz y seguro (39,40), varios estudios observacionales publicados recientemente indican que ≥ 7 días de G-CSF es más efectivo que < 7 días en la reducción del riesgo de neutropenia febril, el riesgo de hospitalización, la incidencia de complicaciones infecciosas y el consumo de antibióticos (41-43).

Se ha observado que retrasar el inicio de la administración de filgrastim (> 72 horas) aumenta la profundidad y la duración del nadir del recuento absoluto de neutrófilos (RAN), retrasa la recuperación del RAN, aumenta la duración de la neutropenia de grado IV y aumenta la incidencia y la duración de la NF (44,45). La dosis de filgrastim puede redondearse o ajustarse a la dosis de los viales comercializados según el peso del paciente (Tabla II).

Lenograstim

Lenograstim (Granocyte®, Chugai Pharma) es un factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) químicamente diferente de filgrastim. Sobre la base de los estudios de unión al receptor y la evaluación de la potencia *in vitro*, se ha postulado una superioridad clínica del lenograstim frente al filgrastim junto

con un posible ahorro de costes que favorece al lenograstim sobre el filgrastim. Los datos disponibles no sugieren una diferencia clínicamente notable entre filgrastim y lenograstim en la neutropenia inducida por quimioterapia y la movilización de células progenitoras de sangre periférica en pacientes y donantes sanos (46).

Lenograstim puede administrarse por vía subcutánea o en perfusión intravenosa. La dosis recomendada es de 19,2 MUI (150 µg) por m^2 y por día, equivalente terapéuticamente a 0,64 MUI (5 mg) por kg de peso corporal y por día, para el tratamiento o profilaxis de la NF, el trasplante de médula ósea o células progenitoras de sangre periférica y la movilización de PBPC después de la quimioterapia.

tbo-filgrastim (filgrastim XM02)

El tbo-filgrastim (Granix®, Teva) fue aprobado por la FDA en el 2012 en una solicitud de licencia biológica original (47). Varios ensayos aleatorizados han demostrado resultados similares con el uso de tbo-filgrastim en comparación con filgrastim para la prevención de la NF en pacientes con cáncer de mama (48), linfoma no Hodgkin (49) y cáncer de pulmón (50) que recibían QT mielosupresora. Un metaanálisis de estos tres ensayos con un total de 608 pacientes concluyó que tbo-filgrastim no es inferior al filgrastim en la reducción de la incidencia de NF, independientemente de la mielotoxicidad del régimen de quimioterapia (51).

La dosis recomendada de tbo-filgrastim es de 5 µg/kg por día administrada como inyección subcutánea (posología idéntica a filgrastim).

Filgrastim pegilado

La forma pegilada de filgrastim o pegfilgrastim (Neulasta®, Amgen) es un conjugado covalente del G-CSF humano recombinante (r-metHuG-CSF) con una molécula de polietilenglicol (PEG) de 20 kd. Representa una forma de duración sostenida de filgrastim como consecuencia de un menor aclaramiento renal.

Pegfilgrastim se administra de uno a tres días tras completar el tratamiento quimioterápico, dado que presenta menor riesgo de neutropenia febril que la administración en las primeras 24 horas (52). Suele administrarse una vez cada 21 días en una única dosis SC de 6 mg por ciclo de tratamiento. También puede administrarse en esquemas quincenales de QT. No hay suficiente evidencia por el momento para recomendar el uso de pegfilgrastim en esquemas semanales o en administraciones menores de dos semanas (53).

Pegfilgrastim fue similar a filgrastim en los ensayos de registro, pero un análisis *post hoc* combinado de estos estudios sugiere que pegfilgrastim es significativamente

mejor en la reducción de la incidencia de NF que filgrastim (RR 0,56; IC 95 %: 0,35 a 0,89) (54). En un metaanálisis de cinco ensayos clínicos aleatorizados, pegfilgrastim redujo el riesgo de NF un 36 % más que filgrastim (RR 0,64; IC 95 %: 0,43 a 0,96) (55).

El Lipegfilgrastim (Lonquex[®], Teva) es un conjugado covalente de filgrastim con metoxi polietilenglicol (PEG) por medio de un enlazador glucídico. Está indicado en adultos para la reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes con tumores malignos tratados con quimioterapia citotóxica (con excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos). Se recomienda una dosis SC de 6 mg de lipegfilgrastim (una única jeringa precargada de 6 mg) para cada ciclo de quimioterapia, administrada aproximadamente 24 horas después de la QT (56).

Lipegfilgrastim se comparó con pegfilgrastim en un ensayo de fase III de no inferioridad en 202 pacientes con cáncer de mama en estadios II-IV tratadas con 4 ciclos de QT con doxorubicina y docetaxel. El estudio mostró la no inferioridad de la dosis de 6 mg de lipegfilgrastim con respecto a la dosis de 6 mg de pegfilgrastim para la variable principal: la duración de la neutropenia grave en el primer ciclo de quimioterapia (57). No obstante, en un metaanálisis con 5769 pacientes procedentes de 24 estudios, lipegfilgrastim se mostró menos eficaz en la reducción del riesgo de neutropenia severa en comparación con pegfilgrastim o filgrastim; sin embargo, no hubo diferencias significativas en la duración de la neutropenia severa (58).

Factores estimulantes de granulocitos y macrófagos (GM-CSF)

Los GM-CSF están indicados en el trasplante de médula ósea como soporte para la movilización de progenitores, en pacientes con neutropenia crónica severa, en pacientes con mielosupresión inducida por radiación (H-ARS) (32,33) y para el tratamiento de la neutropenia febril, pero no se recomienda su uso profiláctico.

SARGRAMOSTIM

La administración de Sargramostim (Leukine[®], Sanofi) debería iniciarse entre 24-72 horas después de completar la quimioterapia en una dosis diaria de 250 µg/m² y debería mantenerse hasta la recuperación de neutrófilos a cifras normales o cercanas a la normalidad (≥ 1500/mm³). La dosis de sargramostim puede redondearse también a la dosis de los viales comercializados según el peso del paciente.

En pacientes con trasplante de médula ósea el tratamiento con sargramostim puede iniciarse entre 1 y 5 días después de la reinfusión de las células progenitoras.

Se recomienda reducir la dosis de 10 µg/kg al día a 5 µg/kg al día una vez que se alcanza la cifra de 100 neutrófilos/mm³ y mantenerla hasta que la recuperación de neutrófilos sea > 1000 cels/mm³ durante al menos tres días. Para el GM-CSF, se recomienda iniciar su administración en el día de la reinfusión y mantenerlo hasta que la recuperación de neutrófilos sea > 1500 cel/mm³ durante tres días consecutivos. La dosis puede reducirse un 50 % cuando la cifra de neutrófilos sea > 2000 cels/mm³.

BIOSIMILARES

Se denominan *biosimilares* aquellos productos biológicos altamente similares al producto original aprobado por las agencias oficiales, únicamente con diferencias menores, sin influencia en la eficacia, la seguridad y la pureza (59). Un biosimilar tiene la misma cadena de aminoácidos que el fármaco original. Puede observarse diferencias a nivel molecular, como la estructura tridimensional, la glicosilación, los perfiles de isoformas y el nivel de agregación con proteínas (60). Así, se denominan como intercambiables aquellos biosimilares que pueden utilizarse de forma indistinta al biológico original. Si bien ningún biosimilar parece gozar de esta denominación por la FDA, la evidencia hasta el momento parece indicar que no existen diferencias clínicamente significativas en eficacia y seguridad con el uso de biosimilares (61).

BIOSIMILARES DE FILGRASTIM

En 2015 fueron aprobados en Europa dos biosimilares de filgrastim: el XM02, aprobado por la FDA en el 2012 como tbo-filgrastim en una solicitud de licencia biológica original, y el EP2006 (Tabla II). Un estudio de fase III abierto, que incluyó 170 pacientes con cáncer de mama que recibieron 4 ciclos de doxorubicina y docetaxel y que recogió datos de farmacodinámica y farmacocinética, mostró que filgrastim EP2006 (Zarzio[®], Sandoz) es similar al filgrastim en la profilaxis primaria de neutropenia grave (62).

Filgrastim-aafi (Nivestym[®], Pfizer) fue aprobado en julio de 2018 para las mismas indicaciones que filgrastim. En un estudio de fase III aleatorizado de equivalencia en 279 pacientes con neoplasia de mama que recibían quimioterapia adyuvante con docetaxel/doxorubicina se observó que filgrastim-aafi era equivalente a filgrastim en términos de eficacia y seguridad, con similar incidencia de fiebre neutropénica y tiempo de recuperación de neutrófilos (63). Un estudio prospectivo que valoraba la tolerancia, la seguridad y la eficacia del filgrastim-aafi en 386 pacientes oncológicos en tratamiento quimioterápico (VENICE) concluyó que filgrastim-aafi era efectivo y bien tolerado tanto en profilaxis primaria como secundaria (64).

BIOSIMILARES DE PEGFILGRASTIM

En 2018 la FDA aprobó los dos primeros biosimilares de pegfilgrastim: pegfilgrastim-jmdb y pegfilgrastim-cbqv. Pegfilgrastim-jmdb (Fulphila[®], Mylan) fue comparado respecto al factor estimulante original de pegfilgrastim en un ensayo clínico de fase III como tratamiento profiláctico de la neutropenia inducida por quimioterapia, y se evidenció la ausencia de diferencias clínicamente significativas (65). La evidencia respecto al uso de pegfilgrastim-cbqv (Udenyca[®], Coherus BioSciences) es algo menor, pero también ha demostrado una seguridad y un perfil farmacocinéticos y farmacodinámicos equivalentes a pegfilgrastim (66).

En 2019 la FDA aprobó pegfilgrastim-bmez (Ziextenzo[®], Sandoz) para las mismas indicaciones que pegfilgrastim. Dos estudios aleatorizados de fase III (PROTECT-1 y PROTECT-2) demostraron la equivalencia en eficacia y seguridad entre pegfilgrastim-bmez y pegfilgrastim en pacientes con neoplasia de mama y tratamiento quimioterápico mielosupresor (67,68).

En su conjunto, la principal preocupación en estos fármacos es su capacidad real de sustituir a los biológicos originales por cuestiones como una inmunogenicidad aumentada, seguridad y menor eficacia (3). No obstante, y como se ha expuesto, múltiples ensayos clínicos de fase III han comprobado cuán equiparables son los biosimilares respecto a los estimuladores de colonias granulocíticas originales, por lo que estos han ido aumentando en número durante los últimos años hasta convertirse en parte del estándar en la práctica clínica y se contempla su uso dentro de esta (Tabla II).

TOXICIDAD RELACIONADA CON EL USO DE FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS MIELOIDES (CSF)

En la tabla III se describe la toxicidad más relevante relacionada con el uso de factores de crecimiento mielóide. Las toxicidades listadas provienen de las fichas técnicas de los productos y se basan en estudios de diferentes poblaciones de pacientes. Para filgrastim, tbo-filgrastim, pegfilgrastim y biosimilares, las toxicidades se basan en neoplasias no mieloides. Sin embargo, para sargramostim, las toxicidades se basan principalmente en estudios de pacientes con leucemia y trasplantes, y las toxicidades observadas pueden reflejar la vía de administración intravenosa y pueden diferir de las de la administración subcutánea. No se han observado todas las toxicidades enumeradas con cada factor, pero se esperan toxicidades similares con filgrastim, tbo-filgrastim, pegfilgrastim y biosimilares.

El efecto adverso más frecuente en relación a la administración de G-CSF es el dolor óseo o musculoesquelético leve-moderado, que aparece en el 10-30 % de los pacientes. Con respecto a los datos notificados

en los ensayos clínicos, el dolor óseo asociado con pegfilgrastim no parece ocurrir con mayor frecuencia o con mayor gravedad que el dolor óseo asociado con la administración diaria de G-CSF (69). Los pocos datos disponibles apoyan el uso de naproxeno 500 mg dos veces al día u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) similares entre 5 y 7 días después de la administración de G-CSF (70). En los pacientes que puedan tener contraindicado un AINE podría utilizarse el paracetamol. Algunos pacientes pueden experimentar dolor óseo refractario a los AINE. Como alternativa, pueden usarse antihistamínicos, como la loratadina 10 mg al día, o analgésicos opioides.

Algunos pacientes pueden desarrollar reacciones alérgicas que afectan a la piel, al sistema respiratorio o al sistema cardiovascular: desde manifestaciones cutáneas leves como *rash*, urticaria y edema facial a eventos más severos como sibilantes, disnea, hipotensión, taquicardia y anafilaxia.

Otras posibles toxicidades más raras, aunque graves, incluyen el síndrome de *distress* respiratorio agudo, la hemorragia alveolar y hemoptisis, la ruptura esplénica, la toxicidad pulmonar inducida por bleomicina y la posible aparición de síndromes mielodisplásicos (SMD) y leucemias mieloides agudas (LMA).

Aunque ha habido sugerencias de un riesgo potencialmente mayor de desarrollar LMA y SMD después de la administración de CSF a partir de estudios epidemiológicos, esto no se ha observado en ensayos aleatorizados individuales (71-73). No obstante, un metaanálisis publicado por Lyman y cols. (74) mostró un incremento del 0,41 % en el riesgo absoluto (IC 95 %; 0,10-0,72 %, $p = 0,009$) y un riesgo relativo estimado de 1,92 (IC 95 %, 1,19-3,07, $p = ,007$) para el desarrollo de LMA/SMD relacionados con el uso de G-CSF. Si bien a partir de este metaanálisis no es posible determinar si el riesgo de LMA/SMD es secundario a G-CSF o está relacionado con dosis totales más altas de quimioterapia, la mortalidad general disminuyó con la adición de G-CSF. Una actualización de este metaanálisis publicado también por Lyman (75) en 2018 llegó a las mismas conclusiones, informando de un mayor riesgo de desarrollo de neoplasias malignas secundarias, incluida LMA/SMD (RR = 1,85; IC 95 %: 1,19-2,88; $p < 0,01$) y de una mejoría en la supervivencia (RR de mortalidad = 0,86; IC 95 %: 0,80-0,92; $p < 0,0001$) de los pacientes que recibieron profilaxis primaria con G-CSF.

Los datos sobre la seguridad de la administración de factores de crecimiento mielóide después de la infusión de células T modificadas con receptor de antígeno quimérico (CAR) son limitados y las prácticas institucionales varían ampliamente. La FDA recomienda evitar el uso de MGF, en particular GM-CSF, durante las primeras tres semanas después de la infusión celular o hasta que se haya resuelto el síndrome de liberación de citocinas. El uso después de ese período de tiempo puede considerarse para el tratamiento de la neutropenia (76).

TABLA III
TOXICIDAD RELACIONADA CON EL USO DE FACTORES DE CRECIMIENTO MIELOIDE

<i>Factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF)</i>		
Filgrastim, pegfilgrastim, y tbo-filgrastim	Advertencias	Reacciones alérgicas: Piel: <i>rash</i> , urticaria, edema facial Respiratorio: sibilantes, disnea Cardiovascular: hipotensión, taquicardia, anafilaxis Regímenes quimioterápicos con bleomicina: Toxicidad pulmonar Rotura esplénica Síndrome de <i>distress</i> respiratorio agudo Hemorragia alveolar y hemoptisis Crisis drepanocítica (solo en pacientes con drepanocitosis) Síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda
	Precauciones	Vasculitis cutánea Inmunogenicidad
	Reacciones adversas	Dolor óseo
<i>Factores estimulantes de colonias granulocitos-macrófagos (GM-CSF)</i>		
Sargramostim	Advertencias	Retención de líquidos Síntomas respiratorios Síntomas cardiovasculares: usar con precaución en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente Disfunción hepática y renal: monitorización previa al inicio del tratamiento
	Reacciones adversas en > 10 %	En leucemia mieloide aguda: fiebre, reacciones cutáneas, alteraciones metabólicas, náuseas, vómitos, pérdida de peso, edema y anorexia En trasplante alogénico de progenitores: dolor abdominal, resfriado, dolor de pecho, diarrea, náuseas, vómitos, hematemesis, disfagia, hemorragia gastrointestinal, prurito, dolor óseo, artralgias, hemorragia ocular, hipertensión, taquicardia, hiperbilirrubinemia, hiperglucemia, aumento de creatinina, hipomagnesemia, edema, faringitis, epistaxis, disnea, insomnio, ansiedad y aumento BUN e hipercolesterolemia En trasplante autólogo de progenitores: astenia, malestar, diarrea, <i>rash</i> , edema periférico y enfermedades del tracto urinario

CONCLUSIONES

La profilaxis primaria con CSF disminuye la tasa de infecciones y el riesgo de neutropenia y NF durante la QT, así como el riesgo de muerte relacionada con la infección. La necesidad de profilaxis primaria debe evaluarse individualmente antes de cada ciclo de quimioterapia, valorando no solo el tipo de QT, sino también factores individuales del paciente que puedan incrementar el riesgo de NF, así como la intención del tratamiento que va a administrarse.

Tras un episodio de NF o de neutropenia limitante de dosis, la profilaxis secundaria con CSF debe considerarse en el siguiente ciclo de quimioterapia si no se ha administrado previamente CSF o en situaciones

en las que las reducciones o retrasos de dosis estén asociados a un mal pronóstico.

El uso de CSF en el tratamiento de la NF reduce la duración de la neutropenia, de la estancia hospitalaria y del uso de antibióticos iv, pero no se observa una disminución de la mortalidad secundaria a infecciones o un aumento de la supervivencia global.

El efecto adverso más frecuente en relación a la administración de CSF es el dolor óseo o musculoesquelético leve-moderado.

Los factores estimulantes de colonias recombinantes humanos con mayor experiencia en la práctica clínica han sido el filgrastim y el pegfilgrastim. En los últimos años las agencias reguladoras han aprobado el uso de biosimilares en las mismas indicaciones que los productos originales.

CORRESPONDENCIA:

José Muñoz Langa
 Servicio de Oncología Médica
 Hospital Clínico Universitario de Valencia
 Av. de Blasco Ibáñez, 17
 46010 Valencia
 e-mail: munyoz_joslan@gva.es

BIBLIOGRAFÍA

- Bennett CL, Djulbegovic B, Norris LB, et al. Colony-stimulating factors for febrile neutropenia during cancer therapy. *N Engl J Med* 2013;368:1131-9.
- Weycker D, Li X, Edelsberg J, et al. Risk and consequences of chemotherapy-induced febrile neutropenia in patients with metastatic solid tumors. *J Oncol Pract* 2015;10:47-54.
- Tabbara IA, Robinson BE. Hematopoietic growth factors. *Anti-cancer Res* 1991;11:81-90.
- Crawford J, Caserta C, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl.5):v248-51.
- Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2015;33:3199-212.
- Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011;47(1):8-32.
- Becker PS, Griffiths EA, Alwan L, et al. Hematopoietic Growth Factors. NCCN Clinical Practice Guidelines. Version 2.2020. January 27, 2020.
- Muñoz-Langa J, Gascón P, De Castro J. SEOM clinical guidelines for myeloid growth factors. *Clin Transl Oncol* 2012;14(7):491-49.
- Timmer-Bonte JN, de Boo TM, Smit HJ, et al. Prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia by prophylactic antibiotics plus or minus granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer: a Dutch Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol* 2005;23(31):7974-84.
- Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2005;23(6):1178-84.
- Bui BN, Chevallerier B, Chevreau C, et al. Efficacy of lenograstim on hematologic tolerance to MAID chemotherapy in patients with advanced soft tissue sarcoma and consequences on treatment dose-intensity. *J Clin Oncol* 1995;13(10):2629-36.
- Doorduijn JK, van der Holt B, van Imhoff GW, et al. CHOP compared with CHOP plus granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2003;21(16):3041-50.
- Chirivella I, Bermejo B, Insa A, et al. Optimal delivery of anthracycline-based chemotherapy in the adjuvant setting improves outcome of breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2009;114(3):479-84.
- Bonilla L, Ben-Aharon I, Vidal L, et al. Dose dense chemotherapy in nonmetastatic breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1845-54.
- Lyman GH, Dale DC, Culaikova E, et al. The impact of the granulocyte colony-stimulating factor on chemotherapy dose intensity and cancer survival: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 2013;24:2475-84.
- Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004;104(3):634-41.
- Radosavljevic D, Golubicic I, Gavrilovic D, et al. Do the time to chemotherapy response and the dose intensity have an impact on patient outcome in advanced non-small cell lung cancer? *J BUON* 2009;14(2):203-9.
- Sarosy GA, Hussain MM, Seiden MV, et al. Ten-year follow-up of a phase 2 study of dose-intense paclitaxel with cisplatin and cyclophosphamide as initial therapy for poor-prognosis, advanced-stage epithelial ovarian cancer. *Cancer* 2010;116(6):1476-84.
- Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urotelial tract tumours. *Eur J Cancer* 2006;42:50-4.
- Bohlius J, Herbst C, Reiser M, et al. Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008;4: CD003189. DOI: 10.1002/14651858.CD003189.pub4
- Sung L, Nathan PC, Alibhai SM, et al. Meta-analysis: effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infection. *Ann Intern Med* 2007;147(6):400-11.
- Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007;25(21):3158-67.
- Martin M, Lluch A, Segui MA, et al. Toxicity and health-related quality of life in breast cancer patients receiving adjuvant docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide (TAC) or 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide (FAC): impact of adding primary prophylactic granulocyte-colony stimulating factor to the TAC regimen. *Ann Oncol* 2006;17(8):1205-12.
- Von Minckwitz G, Kummel S, du Bois A, et al. Pegfilgrastim +/- ciprofloxacin for primary prophylaxis with TAC (docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide) chemotherapy for breast cancer. Results from the GEPARTRIO study. *Ann Oncol* 2008;19(2):292-8.
- Dale DC, McCarter GC, Crawford J, et al. Myelotoxicity and dose intensity of chemotherapy: reporting practices from randomized clinical trials. *J Natl Compr Canc Netw* 2003;1(3):440-54.
- Lyman GH, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;90:190-9.
- Lyman GH, Kuderer NM. The economics of the colony-stimulating factors in the prevention and treatment of febrile neutropenia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004;50(2):129-46.
- Cosler LE, Eldar-Lissai A, Culaikova E, et al. Therapeutic use of granulocyte colony-stimulating factors for established febrile neutropenia: effect on costs from a hospital perspective. *Pharmacoeconomics* 2007;25(4):343-51.
- Clark OA, Lyman GH, Castro AA, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2005;23(18):4198-214.
- Berghmans T, Paesmans M, Lafitte JJ, et al. Therapeutic use of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in febrile neutropenic cancer patients. A systematic review of the literature with meta-analysis. *Support Care Cancer* 2002 Apr;10(3):181-8.
- Mhaskar R, Clark OA, Lyman G, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(10):CD003039.
- Farese AM, MacVittie TJ. Filgrastim for the treatment of hematopoietic acute radiation syndrome. *Drugs Today* 2015;51:537-48.
- DiCarlo AL, Horta ZP, Aldrich JT, et al. Use of growth factors and other cytokines for treatment of injuries during a radiation public health emergency. *Radiat Res* 2019;192:99-120.
- Saven A, Schwartzberg L, Kaywin P, et al. Randomized, double-blind, phase 2 study evaluating same-day vs next-day administration of pegfilgrastim with R-CHOP in non-Hodgkin's lymphoma patients. *J Clin Oncol (Meeting Abstract)* 2006;24:7570.

35. Yardley DA, Burris HA, III, Farley CP, et al. A phase II feasibility trial of dose-dense docetaxel followed by doxorubicin/cyclophosphamide as adjuvant or neoadjuvant treatment for women with node-positive or high-risk node-negative breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2008;8(3):242-8.
36. Petros WP, Crawford J. Safety of concomitant use of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor or granulocyte-macrophage colony-stimulating factor with cytotoxic chemotherapy agents. *Curr Opin Hematol* 1997; 4:213-6.
37. Bunn PJ, Crowley J, Kelly K, et al. Chemoradiotherapy with or without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of limited-stage small-cell lung cancer: a prospective phase III randomized study of Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 1995;13:1632-41. Erratum in: *J Clin Oncol* 1995;13:2860.
38. Momin F, Kraut M, Lattin P, et al. Thrombocytopenia in patients receiving chemoradiotherapy and G-CSF for locally advanced non-small cell lung cancer. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1992;11:983a.
39. Morstyn G, Campbell L, Lieschke G, et al. Treatment of chemotherapy-induced neutropenia by subcutaneously administered granulocyte colony-stimulating factor with optimization of dose and duration of therapy. *J Clin Oncol* 1989;7:1554-62.
40. Ribas A, Albanell J, Bellmunt J, et al. Five-day course of granulocyte colony-stimulating factor in patients with prolonged neutropenia after adjuvant chemotherapy for breast cancer is a safe and cost-effective schedule to maintain dose-intensity. *J Clin Oncol* 1996; 14:1573-80.
41. Almenar D, Mayans J, Juan O, et al. Pegfilgrastim and daily granulocyte colony-stimulating factor: patterns of use and neutropenia-related outcomes in cancer patients in Spain. Results of the LEARN study. *Eur J Cancer* 2009;18:280-6.
42. Von Minckwitz G, Schwenkglenks M, Skacel T, et al. Febrile neutropenia and related complications in breast cancer patients receiving pegfilgrastim primary prophylaxis versus current practice neutropenia management: results from an integrated analysis. *Eur J Cancer* 2009;45(4):608-17.
43. Marina J, Carabantes FJ, Escrivá de Romani S, et al. Current practice of prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factors for preventing chemotherapy-induced neutropenia in breast cancer patients in Spain. *Eur J Cancer* 2009;7(Suppl.1): 181(abst P-3019).
44. Crawford J, Kreisman H, Garewal H, et al. The impact of Filgrastim schedule variation on hematopoietic recovery post-chemotherapy. *Ann Oncol* 1997;8(11):1117-24.
45. Koumakis G, Vassilomanolakis M, Barbounis V, et al. Optimal timing (Preemptive versus supportive) of granulocyte colony-stimulating factor administration following high-dose cyclophosphamide. *Oncology* 1999;56(1):28-35.
46. Sourgens H, Lefrère F. A systematic review of available clinical evidence – filgrastim compared with lenograstim. *J Clin Pharmacology and Therapeutics* 2001;49:510-8.
47. U.S. Food and Drug Administration. FDA Medical Imaging Drugs Advisory Committee and the Oncologic Drugs Advisory Committee Advisory Committee Briefing Materials: Available for public release. Tbo-filgrastim. 2013. Available at: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170405222000/>, <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/MedicalImagingDrugsAdvisoryCommittee/UCM350157.pdf>
48. Del Giglio A, Eniu A, Ganea-Motan D, et al. XM02 is superior to placebo and equivalent to Neupogen in reducing the duration of severe neutropenia and the incidence of febrile neutropenia in cycle 1 in breast cancer patients receiving docetaxel/doxorubicin chemotherapy. *BMC Cancer* 2008;8:332.
49. Engert A, Griskevicius L, Zyuzgin Y, et al. XM02, the first granulocyte colony-stimulating factor biosimilar, is safe and effective in reducing the duration of severe neutropenia and incidence of febrile neutropenia in patients with non-Hodgkin lymphoma receiving chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2009;50:374-9.
50. Gatzemeier U, Ciuleanu T, Dediu M, et al. XM02, the first biosimilar G-CSF, is safe and effective in reducing the duration of severe neutropenia and incidence of febrile neutropenia in patients with small cell or non-small cell lung cancer receiving platinum-based chemotherapy. *J Thorac Oncol* 2009;4:736-40.
51. Engert A, del Giglio A, Bias P, et al. Incidence of febrile neutropenia and myelotoxicity of chemotherapy: a meta-analysis of biosimilar G-CSF studies in breast cancer, lung cancer, and non-Hodgkin's lymphoma. *Onkologie* 2009;32(10):599-604.
52. Burris HA, Belani CP, Kaufman PA, et al. Pegfilgrastim on the same day versus next day of chemotherapy in patients with breast cancer, non-small-cell lung cancer, ovarian cancer, and non-Hodgkin's lymphoma: Results of four multicenter, double-blind, randomized phase II studies. *J Clin Oncol* 2010;6:133-40.
53. European Medicines Agency. Neulasta (Amgen Inc) Technical information. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/neulasta-epar-product-information_es.pdf
54. Siena S, Piccart MJ, Holmes FA, et al. A combined analysis of two pivotal randomized trials of a single dose of Pegfilgrastim per chemotherapy cycle and daily Filgrastim in patients with stage II-IV breast cancer. *Oncol Rep* 2003;10(3):715-24.
55. Pinto L, Liu Z, Doan Q, et al. Comparison of pegfilgrastim with filgrastim on febrile neutropenia, grade IV neutropenia and bone pain: meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2007;23(9):2283-95.
56. European Medicines Agency. Lonquex (Teva) Technical information. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lonquex-epar-product-information_es.pdf
57. Bondarenko I, Gladkov O, Elaesser R, et al. Efficacy and safety of lipegfilgrastim versus pegfilgrastim: A randomized, multicenter, active-control phase 3 trial in patients with breast cancer receiving doxorubicin/docetaxel chemotherapy. *BMC cancer* 2013;13(1):386.
58. Christopher Bond T, Szabo E, Gabriel S, et al. Meta-analysis and indirect treatment comparison of lipegfilgrastim with pegfilgrastim and filgrastim for the reduction of chemotherapy-induced neutropenia-related events. *J Oncol Pharm Pract* 2018;24(6):412-23.
59. U.S. Food and Drug Administration. Biosimilar and Interchangeable Products. 2017. Available at: <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm580419.html>.
60. Lyman GH, Zon R, Harvey RD, et al. Rationale, opportunities, and reality of biosimilar medications. *N Engl J Med* 2018;378:2036-44.
61. Chen X, Agiro A, Barron J, et al. Early adoption of biosimilar growth factors in supportive cancer care. *JAMA Oncol* 2018;4:1779-81.
62. Gascon P, Fuhr U, Sörgel F, et al. Development of a new G-CSF product based on biosimilarity assessment. *Ann Oncol* 2010;21(7):1419-29.
63. VWaller CF, Semiglazov VF, Tjulandin S, et al. A phase III randomized equivalence study of biosimilar filgrastim versus Amgen filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy for breast cancer. *Onkologie* 2010;33:504-11.
64. Fruehauf S, Otremba B, Stotzer O, et al. Compatibility of biosimilar filgrastim with cytotoxic chemotherapy during the treatment of malignant diseases (VENICE): a prospective, multicenter, non-interventional, longitudinal study. *Adv Ther* 2016;33:1983-2000.
65. Waller CF, Ranganna GM, Pennella EJ, et al. Randomized phase 3 efficacy and safety trial of proposed pegfilgrastim biosimilar MYL-1401H in the prophylactic treatment of chemotherapy-induced neutropenia. *Ann Hematol* 2019;98:1217-24.
66. Glaspy JA, O'Connor PG, Tang H, et al. Randomized, single-blind, crossover study to assess the pharmacokinetic and pharmacodynamic bioequivalence of CHS-1701 to pegfilgrastim in healthy subjects. *J Clin Oncol* 2017;35:e21693.
67. Harbeck N, Lipatov O, Frolova M, et al. Randomized, double-blind study comparing proposed biosimilar LA-EP2006

- with reference pegfilgrastim in breast cancer. *Future Oncol* 2016;12:1359-67.
68. Blackwell K, Donskih R, Jones CM, et al. A comparison of proposed biosimilar LA-EP2006 and reference pegfilgrastim for the prevention of neutropenia in patients with early-stage breast cancer receiving myelosuppressive adjuvant or neoadjuvant chemotherapy: pegfilgrastim randomized oncology (supportive care) trial to evaluate comparative treatment (PROTECT-2), a phase III, randomized, double-blind trial. *Oncologist* 2016;21(7):789-94.
 69. Lambertini M, del Mastro L, Bellodi A, et al. The five “Ws” for bone pain due to the administration of granulocyte-colony stimulating factors (G-CSFs). *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;89:112-28.
 70. Kirshner JJ, Heckler CE, Janelins MC, et al. Prevention of pegfilgrastim-induced bone pain: a phase III double-blind placebo-controlled randomized clinical trial of the university of rochester cancer center clinical community oncology program research base. *J Clin Oncol* 2012;30:1974-9.
 71. Tighe CC, McKoy JM, Evens AM, et al. Granulocyte-colony stimulating factor administration to healthy individuals and persons with chronic neutropenia or cancer: an overview of safety considerations from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Bone Marrow Transplant* 2007;40(3):185-92.
 72. Relling MV, Boyett JM, Blanco JG, et al. Granulocyte colony-stimulating factor and the risk of secondary myeloid malignancy after etoposide treatment. *Blood* 2003;101:3862-7.
 73. Hershman D, Neugut AI, Jacobson JS, et al. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome following use of granulocyte colony-stimulating factors during breast cancer adjuvant chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:196-205.
 74. Lyman GH, Dale DC, Wolff DA, et al. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome in randomized controlled clinical trials of cancer chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor: a systematic review. *J Clin Oncol* 2010;28(17):2914-24.
 75. Lyman GH, Yau L, Nakov R, et al. Overall survival and risk of second malignancies with cancer chemotherapy and G-CSF support. *Ann Oncol* 2018;29:1903-10.
 76. U.S. Food and Drug Administration. Tisagenlecleucel label information. 2017 [accessed October 20, 2020]. Available at: <https://www.fda.gov/files/vaccines%2C%20blood%20%26%20biologics/published/Package-Insert--KYMRIAH.pdf>

Asegúrese la recepción de la revista:

revisiones en

CÁNCER

Tarifa suscripción anual (6 núms./año):

- MIR y Estudiantes*: 57,00 €
 Médicos Especialistas: 85,00 €
 Organismos y Empresas: 135,00 €

*Los MIR y Estudiantes deberán adjuntar documento acreditativo

BOLETÍN DE SUSCRIPCIÓN AÑO 2020

DIRECCIÓN DE ENVÍO

Nombre y apellidos _____
Dirección _____
Tel. _____ E-mail: _____
Población _____ Cod. Postal _____ Provin. _____
Especialidad _____ Centro _____ Cargo _____

SUSCRÍBANME A:

revisiones en
CÁNCER (6 núms./año)

- A través de mi cuenta bancaria (cumplimento autorización adjunta)
 Mediante talón n.º _____ que adjunto
 Contra reembolso

ORDEN DE PAGO POR DOMICILIACIÓN BANCARIA

revisiones en CÁNCER

BANCO/CAJA _____
DIRECCIÓN _____ POBLACIÓN _____ C.P. _____
TITULAR DE LA CUENTA _____
CÓDIGO C/C.: BANCO SUCURSAL D.C. N.º CUENTA

Ruego a ustedes se sirvan tomar nota de que, hasta nuevo aviso, deberán adeudar en mi cuenta con esa entidad el recibo o letra que anualmente y a mi nombre les sean presentados para su cobro por ARÁN EDICIONES, S.L.

Les saluda atentamente,

(Firma)

de _____ de 20____

DOCUMENTO PARA EL BANCO

Más información o envíos a:



c/ Castelló, 128, 1º - 28006 Madrid - Telf. 917 820 030 - Fax: 915 615 787
e-mail: suscripc@grupoaran.com - www.grupoaran.com

Técnico Superior en Imagen para el Diagnóstico y Medicina Nuclear



Títulos FP

- Técnico en Emergencias Sanitarias
- Técnico en Farmacia y Parafarmacia
- Técnico en Cuidados Auxiliares de Enfermería
- Técnico Superior en Higiene Bucodental
- Técnico Superior en Laboratorio Clínico y Biomédico
- Técnico Superior en Anatomía Patológica y Citodiagnóstico
- Técnico Superior en Prótesis Dentales
- Técnico Superior en Radioterapia y Dosimetría
- Técnico Superior en Imagen para el Diagnóstico y Medicina Nuclear
- Técnico Superior en Documentación y Administración Sanitarias
- Técnico en Atención a Personas en Situación de Dependencia
- Técnico Superior en Educación Infantil
- Técnico en Emergencias y Protección Civil
- Técnico Superior en Coordinación de Emergencias y Protección Civil
- Técnico Superior en Gestión Forestal y del Medio Natural
- Técnico Superior en Paisajismo y Medio Rural

*Son los únicos adaptados
a la última normativa
del Real Decreto
770/2014*



Entra en nuestra web:

formacion.grupoaran.com y descubre todas las posibilidades

91 782 00 30 - fp@aranformacion.es