

revisiones en

CÁNCER

SUMARIO

VOL. 34

NÚM. 5

Profilaxis y terapia antitrombótica en cáncer A. J. Muñoz Martín, M. C. Viñuela Benítez, M. Arregui Vallés, L. Ortega Morán, M. Ruiz Zamorano	239
Prevención y tratamiento de la emesis en el paciente oncológico P. Sampedro Domarco, S. Cameselle García, J. García Gómez	253
Manejo de la toxicidad asociada a terapias dirigidas S. Hernando Polo	266
Supervivientes y estilo de vida. Recomendaciones y evidencias A. Ruiz Casado, M. Romero Elías, M. Méndez Otero, J. M. Blanco Canseco	279
Papel de la enfermería oncológica en el manejo del paciente oncológico M. Montealegre Sanz	289
Conciliación del sueño en paciente con cáncer P. Jiménez-Fonseca, D. Contreras, D. Gómez, L. Mihic, J. del Río, A. Castillo	293
Caquexia y cáncer J. M. Argilés	303

revisiones en

CÁNCER

SUMMARY

VOL. 34

No. 5

Prophylaxis and antithrombotic therapy in cancer A. J. Muñoz Martín, M. C. Viñuela Benéitez, M. Arregui Vallés, L. Ortega Morán, M. Ruiz Zamorano	239
Prevention and treatment of emesis in cancer patients P. Sampetro Domarco, S. Cameselle García, J. García Gómez	253
Management of toxicity associated with target therapies S. Hernando Polo	266
Survivors and lifestyle. Recommendations and evidence A. Ruiz Casado, M. Romero Elías, M. Méndez Otero, J. M. Blanco Canseco	279
Oncology nursing role in the cancer patients care M. Montealegre Sanz	289
Sleep conciliation in cancer patient P. Jiménez-Fonseca, D. Contreras, D. Gómez, L. Mihic, J. del Río, A. Castillo	293
Cachexia and cancer J. M. Argilés	303

Profilaxis y terapia antitrombótica en cáncer

A. J. MUÑOZ MARTÍN¹, M. C. VIÑUELA BENÉITEZ², M. ARREGUI VALLÉS¹, L. ORTEGA MORÁN¹,
M. RUIZ ZAMORANO²

¹Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. ²Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid

RESUMEN

La enfermedad tromboembólica venosa es una complicación frecuente en los pacientes con cáncer que se asocia a un incremento de la mortalidad, morbilidad, costes de salud y deterioro de la calidad de vida. En las últimas décadas se ha observado un notable incremento de la incidencia de esta enfermedad siendo un problema clínico de primer orden que requiere una consideración específica. Recientemente se han ampliado las indicaciones de tromboprofilaxis, incluyendo actualmente a los pacientes ambulatorios que reciben terapia antitumoral sistémica. Los anticoagulantes orales de acción directa han demostrado su eficacia y seguridad tanto en el contexto de profilaxis como tratamiento y se han incorporado junto a las heparinas de bajo peso molecular al arsenal terapéutico de la trombosis asociada a cáncer

PALABRAS CLAVE: Trombosis. Cáncer. Tromboprofilaxis. Anticoagulación. Heparinas de bajo peso molecular. Anticoagulantes orales de acción directa.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es una complicación frecuente en los pacientes con cáncer que se asocia a un incremento de la morbilidad, de la mortalidad y de los costes en salud y, más recientemente, a un deterioro en la calidad de vida (1). La ETV es una enfermedad compleja que se origina por la combinación de factores genéticos y ambientales adquiridos, con una heredabilidad significativa

ABSTRACT

Venous thromboembolic disease is a frequent complication in cancer patients that is associated with increased mortality, morbidity, health costs, and deterioration in quality of life. In recent decades, a notable increase in the incidence of this disease has been observed and has become a challenging clinical problem that needs a specific consideration. Recently, the indications for thromboprophylaxis have been expanded including ambulatory patients receiving systemic anti-cancer therapy. Direct-acting oral anticoagulants have demonstrated their efficacy and safety both in the context of prophylaxis and treatment and have been incorporated into the therapeutic arsenal of cancer-associated thrombosis

KEYWORDS: *Thrombosis. Cancer. Thromboprophylaxis. Anticoagulation. Low-molecular-weight heparins. Direct oral anticoagulants.*

que puede alcanzar el 60 % (2). Los factores de riesgo de ETV se han dividido tradicionalmente en factores de riesgo dependientes del paciente, del tumor y del tratamiento oncológico específico (Tabla I). Recientemente diversos marcadores moleculares procedentes del tumor usados en la práctica clínica habitual (3) y diversos marcadores genómicos del individuo relacionados con la coagulación (4) se han posicionado como factores de riesgo de primer orden en esta enfermedad.

TABLA I
FACTORES DE RIESGO DE ETV EN PACIENTES CON CÁNCER

<i>Factores dependientes del cáncer</i>	<i>Factores dependientes del tratamiento oncológico</i>	<i>Factores dependientes del paciente</i>
Tipo de tumor	Quimioterapia	Edad avanzada
Estadio de la enfermedad	Hormonoterapia	Obesidad
Histología	Cirugía	Sexo femenino, raza afroamericana
Grado histológico	Hospitalización	Historia personal o familiar de ETV
Alteraciones moleculares: traslocación ALK, ROS-1	Catéter venoso central (<i>port-a-cath</i> , PICC)	Tabaquismo
Compresión vascular tumoral	Trasfusiones de hemoderivados	Embarazo
Periodo inicial tras el diagnóstico oncológico (3-6 meses)	Agentes estimulantes de la eritropoyesis	Trauma mayor, inmovilización y baja actividad física
	Agentes antiangiogénicos	Pobre <i>performance status</i>
	Fármacos biológicos	Variantes genéticas (factor V Leiden, protrombina, otros)
		Comorbilidades (enfermedad pulmonar, infección, etc.)

PICC: catéter venoso central colocado por vía periférica.

PROFILAXIS DE LA ETV EN LOS PACIENTES CON CÁNCER

TROMBOPROFILAXIS DEL PACIENTE ONCOLÓGICO INGRESADO POR UNA COMPLICACIÓN MÉDICA

Los pacientes con cáncer que ingresan por una complicación médica aguda presentan un alto riesgo de desarrollar un evento tromboembólico venoso a corto plazo. Se estima que el riesgo de padecer ETV en los pacientes hospitalizados con cáncer es hasta diez veces superior al riesgo que presentan los pacientes sin cáncer (5). Además, la mortalidad de los pacientes oncológicos hospitalizados con ETV se duplica frente a los pacientes con cáncer sin trombosis (6). En los últimos 25 años se ha observado un notable incremento de esta complicación en los pacientes oncológicos ingresados, con una incidencia de ETV del 3,6 % en 1995, alcanzando una incidencia del 8,3 % en 2012 (7). A pesar de todos estos datos, no existe ningún ensayo clínico que haya evaluado específicamente el papel de la tromboprofilaxis en pacientes con cáncer.

Tres ensayos clínicos aleatorizados de fase III (Medenox [8], Prevent [9] y Artemis [10]) demostraron una reducción significativa de la ETV con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o fondaparinux en comparación con placebo en la población de pacientes ingresa-

dos por una complicación médica aguda. A pesar del incremento del riesgo y el notable impacto en mortalidad de esta complicación, la única evidencia disponible en pacientes con cáncer es el análisis de subgrupos de los tres ensayos clínicos mencionados (Tabla II).

En 2014, Marc Carrier del grupo de Ottawa (11) publicó un metaanálisis de los subgrupos de pacientes con cáncer de los tres ensayos clínicos con resultados contradictorios, sin que se mostrara una reducción significativa en la incidencia de ETV en los pacientes con cáncer tratados con anticoagulantes profilácticos (riesgo relativo [RR] 0,91; IC 95 %, 0,21-4,0). Este resultado se debe principalmente al ensayo clínico Artemis, con una incidencia del 17,0 % en la rama de fondaparinux frente al 3,0 % con placebo. No existe una explicación convincente para esta paradójica mayor incidencia de ETV observada en el grupo de tromboprofilaxis en comparación con el de placebo. Si se analizan exclusivamente los dos ensayos que utilizan HBPM (enoxaparina y dalteparina), sí se observa una reducción notable del riesgo de ETV, que oscila entre el 50-63 %, con un número de pacientes necesarios a tratar para evitar un evento (NNT) que oscila entre 10-18.

A pesar de estas limitaciones en cuanto a la evidencia disponible, las principales guías clínicas tanto nacionales como internacionales recomiendan que a los pacientes

ENSAYOS CLÍNICOS DE TROMBOPROFILAXIS EN EL PACIENTE MÉDICO INGRESADO Y ANÁLISIS DE SUBGRUPOS DE PACIENTE ONCOLÓGICO

Ensayo clínico	Número de pacientes	Pacientes con cáncer (%)	Fármacos del estudio	Eventos tromboembólicos en la población global	Riesgo relativo	Sangrado mayor	NNT	Eventos tromboembólicos en el subgrupo de pacientes con cáncer
MEDENOX (7)	866	12,4 %	Enoxaparina sc 40 mg/24 h frente a placebo	5,5 frente a 14,9 % p < 0,001	0,37	1,7 frente a 1,1 %, p = NS	11	9,7 frente a 19,5 %, RR 0,50 NNT 10
PREVENT (8)	3706	5,1 %	Dalteparina sc 5000 UI/24 h frente a placebo	2,8 frente a 5,0 % p = 0,0015	0,55	0,5 frente a 0,2 %, p = NS	45	3,1 frente a 8,3 %, RR 0,37 NNT 18
ARTEMIS (9)	849	15,4 %	Fondaparinux sc 2,5 mg/24 h frente a placebo	5,6 frente a 10,5 % p = 0,029	0,47	0,2 frente a 0,2 %, p = NS	20	17,0 frente a 3,9 %, RR 4,3 NNH 8

Sc: subcutánea; RR: riesgo relativo; NNT: número de pacientes necesarios a tratar para evitar un evento; NNH: número de pacientes necesarios para dañar.

con cáncer activo hospitalizados por una complicación médica aguda o movilidad reducida debe ofrecérseles tromboprofilaxis farmacológica en ausencia de sangrado u otras contraindicaciones (12-14). Los fármacos preferidos en este contexto son las HBPM.

La evidencia disponible con anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) es muy limitada y, actualmente, no se recomiendan estos fármacos en este contexto oncológico. Los niveles de plaquetas para recomendar tromboprofilaxis en las principales guías oscilan entre 50000-80000 (12,15). Se recomienda mantener una dosis profiláctica estándar con niveles de aclaramiento de creatinina ≥ 30 mL/min (15); por debajo de esa cifra de aclaramiento debe de individualizarse. Existen diversas opciones, como heparina no fraccionada (HNF), HBPM con baja bioacumulación o reducción de dosis o la posibilidad de métodos mecánicos exclusivamente.

La tromboprofilaxis en pacientes oncológicos ingresados en unidades de cuidados paliativos con pobre *performance status* parece ofrecer muy escaso o dudoso beneficio (16). La implementación de un programa de alerta electrónica ha demostrado ayudar a los médicos a evaluar el riesgo trombótico de cada paciente y a un mejor uso de la tromboprofilaxis, con la consiguiente reducción en la incidencia de ETV entre los pacientes hospitalizados (17). Un número significativo de eventos ocurre inmediatamente tras el alta hospitalaria, al igual que ocurre en el paciente quirúrgico. Estudios recientes han sugerido que hasta el 75 % de los eventos trombóticos ocurren más allá del alta hospitalaria, con una mediana de tiempo al diagnóstico de ETV de 19,5 días (18). Extender la tromboprofilaxis más allá de la hospitalización debe considerarse una cuestión de importancia; sin embargo, aún no hay evidencia suficiente para recomendar esta práctica de forma rutinaria.

Por último, diversos modelos predictivos no desarrollados específicamente en el paciente oncológico se han aplicado en la práctica clínica para estratificar el riesgo de estos pacientes. Recientemente se han hecho públicos dos modelos específicamente desarrollados en el paciente con cáncer ingresado por una complicación médica aguda. El primero de ellos, el índice de Khorana, procedente del contexto de paciente ambulatorio, ha sido validado específicamente en diferentes estudios y sugiere un punto óptimo de corte de tromboprofilaxis de 2 puntos (OR 1,82; 1,23-2,69) (19,20).

El segundo índice, denominado CANclot, se presentó en el congreso de la American Society of Hematology (ASH) 2017 (21) y analiza el riesgo basándose en variables clínicas sencillas (raza, historia de ETV, tipo de tumor, cirugía, enfermedad metastásica, tratamiento del cáncer y catéter venoso central). A cada una de estas variables se le asigna una puntuación específica, con lo que se obtiene una puntuación de entre 0 y 11 puntos. Al comparar las áreas bajo la curva (AUC) de diferentes modelos de ries-

go, CANclot ≥ 3 puntos fue superior al índice de Padua ≥ 4 puntos ($p = 0,01$), al de Caprini ≥ 5 puntos ($p = 0,01$) y al Improve ≥ 2 ($p = 0,02$). En el estudio, el 25 % de los pacientes tenían una puntuación CANclot ≥ 3 . Este modelo está pendiente de validación y por el momento no puede recomendarse en la práctica clínica asistencial.

TROMBOPROFILAXIS DEL PACIENTE ONCOLÓGICO AMBULATORIO QUE RECIBE TERAPIA SISTÉMICA ANTITUMORAL

La mayoría de los eventos tromboembólicos venosos se diagnostican actualmente en un medio ambulatorio. Los pacientes que reciben tratamiento farmacológico sistémico son los que mayor riesgo afrontan.

La incidencia de ETV en estos pacientes varía ampliamente, por lo que es importante identificar a los pacientes que tienen mayor riesgo de desarrollar esta complicación, para quienes la tromboprofilaxis puede proporcionar un beneficio clínico significativo y un potencial ahorro de costes.

La incidencia de ETV de algunos tipos de tumores sobrepasa el 30 %, como ocurre en los pacientes con cáncer de páncreas (22,23) o en subtipos moleculares de cáncer de pulmón no microcítico con reordenamiento ALK (24) o ROS-1 (25). Habitualmente los pacientes con cáncer no son conscientes del riesgo de ETV que presentan (26). La educación y la concienciación pueden contribuir a evitar o a diagnosticar precozmente estos eventos y a evitar las consecuencias clínicas más graves. En este sentido, el desarrollo de modelos predictivos puede ser útil tanto para seleccionar qué pacientes deben recibir tromboprofilaxis ambulatoria como para desarrollar programas de educación dirigida.

El modelo de Khorana fue el primer modelo predictivo de riesgo validado para identificar a los pacientes de alto riesgo de padecer ETV que reciben quimioterapia en un medio extrahospitalario (27). Este modelo utiliza exclusivamente variables clínicas, como el tipo de tumor, el índice de masa corporal, el uso de agentes estimulantes de la eritropoyetina, los niveles de plaquetas, la hemoglobina y los leucocitos.

A pesar de haber sido extensamente validado (28), este índice presenta limitaciones significativas y múltiples estudios han demostrado que no es la herramienta adecuada para seleccionar pacientes candidatos a tromboprofilaxis ambulatoria (23,29,30). En la última década, tras la publicación del índice de Khorana, se han desarrollado diversos modelos predictivos de riesgo, y algunos de ellos validados interna y externamente, mejorando la capacidad de predicción del de Khorana. En la tabla III se recogen las características de los principales modelos predictivos (4,31-37).

Una corriente de investigación paralela ha desarrollado modelos predictivos específicos de tumor; entre estos, destacan el modelo THROLY en linfomas (38),

que ha sido validado externamente, y *scores* específicas para tumores germinales (39) y cerebrales primarios (40). La recomendación actual de las guías es utilizar un modelo predictivo de riesgo validado en la selección de pacientes candidatos a tromboprofilaxis ambulatoria.

Diferentes ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis han evaluado el papel de la tromboprofilaxis primaria con HBPM frente a placebo o no intervención en pacientes ambulatorios que reciben terapia antitumoral sistémica. Entre los ensayos clínicos más relevantes destacan los estudios PROTECHT y SAVE-ONCO, desarrollados en una población multitumor, y los estudios CONKO-004 y FRAGEM-UK, desarrollados exclusivamente en cáncer de páncreas (Tabla IV).

Globalmente todos estos estudios demuestran una reducción significativa de ETV aproximadamente del 50 % sin incrementar el riesgo de sangrado ni la mortalidad. Esta reducción es superior en los pacientes con cáncer de páncreas, hasta alcanzar el 74-82 %, con un número de pacientes con un NNT de 11.

Recientemente se han publicado dos ensayos clínicos con ACOD en esta indicación, que añaden evidencia a la tromboprofilaxis extrahospitalaria (Tabla IV). Ambos ensayos únicamente incluyeron pacientes con criterios de riesgo intermedio-alto basado en el índice de Khorana (≥ 2 puntos). En el estudio AVERT (41), apixabán se asoció con una incidencia significativamente menor de ETV en el análisis por intención de tratar, pero también con una mayor incidencia significativa de episodios hemorrágicos mayores. La supervivencia global fue similar en ambos brazos.

En el ensayo CASSINI (42) la incidencia de ETV no fue significativamente menor con rivaroxabán en comparación con placebo en el análisis por intención de tratar: 6 % de rivaroxabán frente al 8,8 % de placebo (HR 0,66; IC 95 %, 0,40-1,09; $p = 0,1$). Sin embargo, en el análisis por protocolo la incidencia de ETV fue significativamente menor con rivaroxabán que con placebo (2,6 % frente a 6,4 %, HR 0,40; IC 95 % 0,20-0,80). Tampoco se observaron diferencias en hemorragia mayor o muerte.

Merece la pena señalar que, a pesar de que ambos estudios utilizaron una puntuación de Khorana ≥ 2 como criterio de inclusión, la incidencia de ETV en los brazos de placebo fue baja (10,2-8,8 %), lo que sugiere que el índice de Khorana probablemente no sea una herramienta óptima para seleccionar pacientes candidatos a tromboprofilaxis farmacológica ambulatoria. Considerados ambos ensayos en conjunto, se demuestra un beneficio significativo de los ACOD para la prevención de la ETV, con una incidencia aceptable de sangrado mayor.

Al menos dos metaanálisis han evaluado el papel de los ACOD en este contexto clínico. Beccatini y cols. (43) incluyeron tres ensayos clínicos aleatorizados y observaron una reducción significativa de ETV con ACOD (OR 0,49; IC 95 %: 0,33-0,74). En este estudio también se describió una reducción similar de ETV con tromboprofilaxis parenteral (OR 0,43; IC 95 %: 0,33-0,56).

TABLA III
 MODELOS PREDICTIVOS DE RIESGO DE ETV EN PACIENTES ONCOLÓGICOS EN UN MEDIO EXTRAHOSPITALARIO

<i>Modelo predictivo</i>	<i>Número de variables</i>	<i>Biomarcadores</i>	<i>Variables</i>	<i>Validado</i>
<i>Score de Khorana (27)</i>	5	No	Tipo de tumor, nivel de hemoglobina (< 10 g/ dL), uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis, leucocitos (> 11 × 10 ⁹ /L), plaquetas (≥ 350 × 10 ⁹ /L), IMC > 35 kg/m ²	Sí
<i>Score Viena-CATS (31)</i>	7	Sí	Tipo de tumor, nivel de hemoglobina (< 10 g/ dL), uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis, leucocitos (> 11 × 10 ⁹ /L), plaquetas (≥ 350 × 10 ⁹ /L), IMC > 35 kg/m ² , D-dímero (> 1,44 g/L) y P-selectina (> 53,1 g/L)	No
<i>Score PROTECHT (32)</i>	6	No	Tipo de tumor, nivel de hemoglobina (< 10 g/ dL), uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis, leucocitos (> 11 × 10 ⁹ /L), plaquetas (≥ 350 × 10 ⁹ /L), IMC > 35 kg/m ² y quimioterapia basada en gemcitabina o platino	No
<i>Score CONKO (33)</i>	5	No	Tipo de tumor, nivel de hemoglobina (< 10 g/ dL), uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis, leucocitos (> 11 × 10 ⁹ /L), plaquetas (≥ 350 × 10 ⁹ /L), IMC > 35 kg/m ² y ECOG <i>performance status</i> ≥ 2	No
<i>Score Oncothromb extendido (4,34)</i>	4	Sí	<i>Score</i> de riesgo genómico, tipo de tumor, estadio e IMC > 25	Sí
<i>Score COMPASS-CAT (35)</i>	8	No	Plaquetas (≥ 350 × 10 ⁹ /L), estadio del cáncer, historia personal de ETV, hospitalización reciente por una complicación médica aguda, presencia de factores de riesgo cardiovasculares, catéter venoso central, tiempo desde el diagnóstico ≤ 6 meses y tratamiento hormonal en mujeres con cáncer de mama hormonodependiente o tratamiento con antraciclinas	Sí
<i>Score ONKOTEV (36)</i>	8	No	Tipo de tumor, nivel de hemoglobina (< 10 g/ dL), uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis, leucocitos (> 11 × 10 ⁹ /L), plaquetas (≥ 350 × 10 ⁹ /L), IMC > 35 kg/m ² , estadio del cáncer (enfermedad metastásica), compresión macroscópica vascular o linfática, e historia personal de ETV	No
<i>Score CATS-MICA (37)</i>	2	Sí	Tipo de tumor y D-dímero (nomograma)	Sí

IMC: índice de masa corporal.

TABLE IV
ENSAYOS CLÍNICOS DE TROMBOFILAXIS AMBULATORIA CON HBPM Y DOACS

Ensayo clínico	Fármaco, dosis y duración	Número de pacientes	Tipo de tumor	Riesgo de trombosis basado en el tipo de tumor	Selección de pacientes basado en RAM	ETV (%) anticoagulación frente a observación/placebo	Sangrado mayor (%) anticoagulación frente a observación/placebo
PROTECHT	HBPM, nadroparina 3800 UI/día durante 4 m	1150	Pulmón, páncreas, estómago, colorrectal, mama, ovario, cabeza y cuello	Alto (páncreas, estómago) Bajo (mama, cabeza y cuello)	No	2,0 frente a 3,9 % (ETV + ETEA); p = 0,02	0,7 frente a 0,0 %; p = 0,18 (No diferencias en supervivencia)
FRAGEM-UK	HBPM, dalteparina 200 UI/kg/24 h x 4 sem seguido de 150 UI/kg/24 h x 8 semanas (total 12 sem)	123	Páncreas	Alto	No	3,4 frente a 23,0 %; RR 0,145; p = 0,002	3,4 frente a 3,2 % (no diferencias) (No diferencias en supervivencia)
CONKO-004	HBPM, enoxaparina 1 mg/kg/24 h x 3 m, seguido de 40 mg/24 h x 3 m (total 6 m)	312	Páncreas	Alto	No	1,2 frente a 9,9 %; HR 0,12; p = 0,001	4,8 frente a 3,3 % HR 1,4; p = 1,0 (No diferencias en supervivencia)
SAVE ONCO	HUBPM, semuloparin 20 mg/24 h hasta cambio de régimen de QT	3212	Pulmón, colorrectal, estómago, páncreas, riñón y ovario	Moderado-alto	No	1,2 frente a 3,4 %; HR 0,36, p < 0,001	1,2 frente a 1,2 % HR 1,05; p = NS (No diferencias en supervivencia)

(Continúa en la página siguiente)

TABLA IV (CONT.)
ENSAYOS CLÍNICOS DE TROMBOPROFILAXIS AMBULATORIA CON HBPM Y DOACS

AVERT	DOAC, apixabán 2,5 mg/12h x 6 m	574 (solo QT)	Todo tipo de tumores, incluyendo tumores cerebrales Tumores más frecuentes: linfoma, cáncer ginecológico y páncreas	Todo tipo de tumores	Sí Score de Khorana ≥ 2	4,2 frente a 10,2 % (mITT), HR 0,41, IC 95 % 0,26-0,65; p < 0,001	3,5 frente a 1,8 % (mITT), HR 2,00, IC 95 % 1,01-3,95; p = 0,046 Análisis en el periodo de tratamiento 2,1 frente a 1,1 %, HR 1,89, IC 95 % 0,39-9,24;p = NS Sangrado no mayor clínicamente relevante 7,3 frente a 5,5 %, HR 1,28, IC 95 % 0,89-1,84; p = NR (Sin diferencias en mortalidad)
CASSINI	DOAC, rivaroxabán 10 mg/24 h, x 6 m	841 (tratamiento antineoplásico sistémico)	Todo tipo de tumores, Tumores más frecuentes: páncreas, gastroesofágico y pulmón	Todo tipo de tumores	Sí Score de Khorana $\geq 2^{**}$	ITT (objetivo primario del estudio), 6,0 frente a 8,8 % HR 0,66, IC 95 % 0,40-1,09; p=0,10 Análisis en el periodo de intervención 2,0 frente a 1,0 %, HR 1,96, IC 95 % 0,59-6,49 Sangrado no mayor clínicamente relevante 2,72 frente a 1,98 %, HR 1,34, IC 95 % 0,54-3,32; p = 0,53 (Sin diferencias en mortalidad)	

*El end point primario del estudio era la suma de ETV + ETEA.

**Se requirió cribado de ETV antes de la aleatorización (criterio de entrada en el estudio) y posteriormente se realizó cribado periódico cada 8 semanas durante el estudio.

HBPM: heparina de bajo peso molecular; HUBPM: heparina de ultra-bajo peso molecular; DOAC: anti-coagulante oral de acción directa; QT: quimioterapia; RAM: modelo predictivo de riesgo de ETV; sem: semanas; m: meses; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; ETEA: enfermedad tromboembólica arterial; mITT: análisis por intención de tratamiento modificado; NR: no reportado.

TABLA V
TRATAMIENTO DE LA ETV: ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS CON ACOD

Ensayo clínico	Número de pacientes	Tratamientos del estudio	Objetivo primario del estudio	Recurrencia ETV ACOD frente a HBPM	Sangrado mayor y otros sangrados ACOD frente a HBPM	Mortalidad y otros objetivos del estudio ACOD frente a HBPM
Estudio HOKUSAI Cancer VTE (57)	1050	Edoxabán 30-60 mg / 24 h frente a dalteparina (esquema CLOT*) durante al menos 6 meses con una duración máxima de 12 meses	Objetivo primario compuesto: incidencia de recurrencia ETV más sangrado mayor a los 12 meses (no inferioridad)	7,9 frente a 11,3 %, HR 0,71 (IC 95 % 0,48-1,06); p = 0,09 Análisis a 6 meses 6,5 frente a 8,8 %, HR 0,75 (IC 95 % 0,48-1,17); p = 0,21	Sangrado mayor 6,9 frente a 4,0 %, HR 1,7 (IC 95 % 1,03-3,04); p = 0,04 SNMCR 14,6 frente a 11,1 % HR 1,38 (IC 95 % 0,98-1,94); p = NR Sangrado mayor & SNMCR 18,6 frente a 13,9 % HR 1,40 (IC 95 % 1,03-1,89); p = NR Análisis a 6 meses sangrado mayor 5,6 frente a 3,2 %, HR 1,74 (IC 95 % 0,95-3,18); p = 0,07	39,5 frente a 36,6 %, HR 1,12 (IC 95 % 0,92-1,37); p = NR Análisis a 6 meses 26,8 frente a 24,2 %, HR 1,14, (IC 95 % 0,90-1,45); p = NR SLE 55,0 frente a 56,5 % HR 0,93 (IC 95 % 0,77-1,11), p = NR
Estudio SELECT-D (51)	406	Rivaroxabán 15 mg / 12 h durante 3 semanas, posteriormente 20 mg / 24 h dalteparina (esquema CLOT) durante 6 meses	Recurrencia ETV (se cumple la no inferioridad)	4 frente a 11 %, HR 0,43 (IC 95 % 0,19-0,99); p = NR	Sangrado mayor 6 frente a 4 % HR 1,83 (IC 95 % 0,68-4,96); p = NR SNMCR 13 frente a 4 % HR 3,76 (IC 95 % 1,63-8,69); p = NR	25 frente a 30 %, p = NR

(Continúa en la página siguiente)

TABLA V (CONT.)
TRATAMIENTO DE LA ETV: ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS CON ACOD

Estudio ADAM (53)	300	Apixabán 10 mg / 12 h durante 7 días seguido de 5 mg / 12 h frente a dalteparina (CLOT régimen) Durante 6 meses	Sangrado mayor	0,7 frente a 6,3 %, HR 0,099 (IC 95 % 0,013-0,780); p = 0,0281	Sangrado mayor 0,0 % frente a 1,4 %; HR not estimable; p = 0,138	16 frente a 11 %, HR 1,40, IC 95 % 0,82-2,43; p = 0,3078
Estudio Caravaggio (52)	1168	Apixabán 10 mg / 12 h durante 7 días seguido de 5 mg/12 h frente a dalteparina (CLOT régimen) Durante 6 meses	Recurrencia ETV (objetivamente confirmada, adjudicación ciega de los eventos)	5,6 frente a 7,9 %, HR 0,63 (IC 95 % 0,37-1,07); p < 0,001 para no inferioridad; p = 0,09 para superioridad	Sangrado mayor 3,8 frente a 4 % HR 0,82 (IC 95 % 0,40-1,60); p = 0,60	23,4 frente a 26,4 %, HR 0,82 (IC 95 % 0,62-1,09); p = NR
					SNMCR 9,0 frente a 6,0 % HR 1,42 (IC 95 % 0,88-2,30); p = NR	SLE 73,3 frente a 68,6 % HR 1,36 (IC 95 % 1,05-1,76), p = NR
					Sangrado mayor y SNMCR 12,2 frente a 9,7 % HR 1,16 (IC 95 % 0,77-1,75); p = NR	

ACOD: aniticoagulante oral de acción directa; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; SNMCR: sangrado no mayor clínicamente relevante; SLE: supervivencia libre de evento; INR: internacional normalized ratio; NR: no reportado.
*Esquema CLOT: dalteparina subcutánea 200 IU/kg de peso corporal una vez al día durante un mes seguido de dalteparina 150 IU/kg de peso corporal una vez al día cinco meses hasta completar un total de seis meses.

El segundo metaanálisis, de Li y cols. (44), demostró un RR con ACOD para la incidencia global y sintomática de ETV a los 6 meses de 0,56 (0,35-0,89) y 0,58 (0,29-1,13), respectivamente. No se observaron diferencias en la hemorragia mayor (RR 1,96; IC 95 %: 0,80-4,82) ni en la hemorragia no mayor clínicamente relevante (RR 1,28; IC 95 %: 0,74-2,20) durante el tratamiento.

Por el momento, estos dos estudios no han comunicado datos en relación con las interacciones farmacológicas. Actualmente no se recomienda el uso concomitante de los ACOD con inhibidores o inductores potentes de la glicoproteína P o del citocromo P450 3A4.

No existe ningún modelo predictivo específico del paciente oncológico que valore el riesgo de sangrado. La valoración del riesgo únicamente se basa en el análisis de los diferentes factores clínicos de riesgo. Últimamente la presencia de tumor primario no resecaado con afectación mucosa está posicionándose como uno de los factores de riesgo de sangrado más notables tanto en el ámbito de la profilaxis como en el del tratamiento de la ETV.

Como resumen de la tromboprofilaxis ambulatoria, las principales guías clínicas actualmente recomiendan (12-14):

1. La evaluación del riesgo de ETV en todos los pacientes con cáncer en el ámbito ambulatorio al inicio de la terapia sistémica y durante toda la evolución del tratamiento y de la enfermedad. Para evaluar el riesgo se recomienda el empleo de un modelo predictivo de riesgo validado. Se recomienda educar específicamente sobre la ETV a los pacientes oncológicos en el momento del diagnóstico del tumor y durante toda la evolución del cáncer, incluyendo los factores de riesgo y los síntomas, que permitan realizar un diagnóstico precoz.
2. No se recomienda la tromboprofilaxis de rutina o sistemática en pacientes ambulatorios con cáncer. La tromboprofilaxis farmacológica con HBPM o ACOD debe de considerarse en pacientes con cáncer ambulatorio de alto o intermedio riesgo basado en el índice de Khorana (≥ 2) y bajo riesgo de sangrado. Algunas guías han sugerido diferentes perfiles de pacientes en los que debe de considerarse la tromboprofilaxis de rutina: pacientes con cáncer de páncreas (guías ITAC [13] y SEOM [14]) y pacientes con cáncer de pulmón no microcítico con reordenamiento ALK o ROS-1 (guía SEOM [14]).

TROMBOPROFILAXIS DE PACIENTES CON CÁNCER PORTADORES DE UN CATÉTER VENOSO CENTRAL (CVC)

Los CVC se asocian a trombosis venosa profunda (TVP) de las extremidades superiores y embolia de pulmón (EP) y se consideran factores de riesgo independientes de ETV. Sigue existiendo controversia con respecto a la verdadera incidencia de la ETV asociada a CVC, ya que muchos eventos siguen siendo subclínicos. Los datos más

recientes sugieren que, si bien la incidencia de ETV sintomática asociada al CVC como máximo solo asciende al 4-5 %, los eventos asintomáticos pueden llegar al 27-66 %, dependiendo del método de detección utilizado.

Los ensayos clínicos más recientes y de mayor tamaño no detectaron una protección clínicamente significativa frente a la trombosis venosa de las extremidades superiores asociada por catéter utilizando warfarina en dosis bajas o HBPM en pacientes con cáncer. Un reciente metaanálisis de la Cochrane publicado en 2018 (45) de 13 estudios y 3420 pacientes no confirma ni excluye un beneficio o perjuicio de los antagonistas de la vitamina K a dosis bajas sobre la mortalidad, la ETV sintomática relacionada con el CVC, el sangrado mayor, el sangrado menor o la retirada prematura del CVC. Sin embargo, sí encontró evidencia con un grado de certeza moderada de que las HBPM reducen la trombosis relacionada con el CVC en comparación con no profilaxis (RR 0,43, IC 95 %, 0,22-0,81), sin aumento de hemorragia mayor o menor.

Otra revisión sistemática y metaanálisis (46) demostró que los CVC insertados centralmente se asociaron con una disminución de la ETV en comparación con los CVC insertados periféricamente (PICC) (OR 0,45; IC 95 %, 0,32-0,62). En el momento actual, las principales guías clínicas no recomiendan la tromboprofilaxis rutinaria de los CVC (13,14).

TRATAMIENTO DE LA ETV EN LOS PACIENTES CON CÁNCER

TRATAMIENTO INICIAL DE LA ETV EN LOS PACIENTES CON CÁNCER

Desde la publicación del estudio CLOT (47) en 2003 en *New England Journal of Medicine*, las HBPM a dosis ajustada al peso corporal se han convertido en el fármaco de elección para el tratamiento inicial de la ETV en pacientes con cáncer (48).

Según los resultados de varios ensayos controlados aleatorios y grandes metaanálisis, la HBPM ha reemplazado a la HNF como tratamiento inicial en la mayoría de los pacientes con ETV aguda. La HBPM administrada por vía subcutánea es al menos tan segura y eficaz como la UFH administrada por vía intravenosa y, por lo general, la HBPM no requiere control de laboratorio y permite un manejo ambulatorio precoz. Además, la HBPM se asocia con un riesgo reducido de desarrollar trombocitopenia inducida por heparina (TIH) y osteoporosis.

Cabe mencionar dos revisiones recientes de la Cochrane. En la primera, publicada por Hakoumy cols. (49), se demuestra una tendencia a una disminución de la mortalidad a los tres meses (RR 0,66; IC 95 %, 0,40-1,10) y recurrencia de la ETV (RR 0,69; IC 95 %, 0,27-1,76) con HBPM frente a la HNF. En comparación tanto con las HBPM o con HNF, el fondaparinux

no fue estadísticamente diferente en todos los criterios de valoración, incluidas la mortalidad, la recurrencia de ETV y la hemorragia. En el segundo metaanálisis (50), en un análisis de subgrupos de pacientes con cáncer se observó una reducción significativa de la mortalidad con HBPM en comparación con la HNF (OR 0,53; IC 95 %, 0,33-0,85; $p = 0,009$).

El tratamiento de entrada con ACOD mostró una eficacia similar en comparación con el tratamiento con HBPM en los ensayos clínicos SELECT-D (51) (rivaroxabán), Caravaggio (52) y ADAM (53) (ambos con apixabán). El rivaroxabán se asoció con una mayor incidencia de hemorragia mayor y hemorragia no mayor clínicamente relevante, particularmente descrita en cánceres gastrointestinales (GI) y genitourinarios (GU). En cambio, apixabán mostró un perfil más seguro, con tasas de sangrado similares en comparación con la HBPM, incluso en el tracto gastrointestinal en ambos ensayos clínicos. Las últimas actualizaciones de las guías clínicas (54) recomiendan el uso de HBPM ajustada al peso corporal o ACOD (rivaroxabán o apixabán) como tratamiento inicial de la ETV en los pacientes con cáncer. Rivaroxabán debería considerarse en pacientes de bajo riesgo de sangrado por el incremento observado de hemorragia en el tracto GI y GU. Antes de emplear un ACOD, debe de realizarse una valoración específica de las posibles interacciones farmacológicas.

TRATAMIENTO A LARGO PLAZO DE LA ETV EN LOS PACIENTES CON CÁNCER

Desde hace más de una década, al menos cinco ensayos clínicos y múltiples metaanálisis han demostrado que el tratamiento de la trombosis asociada a cáncer con HBPM es más eficaz y, al menos, igual de seguro que el tratamiento basado en anti vitamina K.

El estudio que originó este estándar de tratamiento fue el estudio CLOT (47), que aleatorizó 672 pacientes a dalteparina o a un derivado cumarínico con un objetivo de INR de 2,5. En este ensayo, la dalteparina se administró a una dosis completa (200 UI/kg) durante el primer mes, seguida de una reducción del 25 % en la dosis (150 UI/kg) de tratamiento durante los cinco meses restantes. Este estudio alcanza el objetivo primario y demuestra una reducción significativa del riesgo de recurrencia de ETV sintomática de aproximadamente el 50 %, sin aumentar el riesgo de sangrado mayor. No hubo diferencia significativa en la tasa de mortalidad en la población global del estudio, aunque en un subanálisis posteriormente publicado se observó una significativa menor mortalidad a 12 meses en la rama de dalteparina en los pacientes sin metástasis (dalteparina, 20 %, frente a fármaco anti-vitamina, 36 %; HR 0,50, IC 95 %, 0,27-0,95; $p = 0,03$) (55). Los otros cuatro estudios muestran una reducción del riesgo consistente y similar, aunque no siempre se alcanza la significación estadística (56).

El tratamiento con ACOD a largo plazo en pacientes con cáncer ha sido evaluado en cuatro grandes ensayos clínicos aleatorizados que compararon ACOD frente a HBPM.

El estudio HOKUSAI VTE Cancer (57) aleatorizó a 1050 pacientes a recibir edoxabán después de un ciclo inicial de al menos 5 días de HBPM frente a dalteparina según el régimen CLOT. Fue diseñado como un ensayo de no inferioridad. El objetivo primario del estudio era compuesto y era la combinación de ETV recurrente más sangrado mayor hasta 12 meses después de la aleatorización. Edoxabán se administró a una dosis fija de 60 mg al día, excepto en pacientes con aclaramiento de creatinina de 30-50 ml por minuto, peso corporal de 60 kg o menos o en aquellos que recibían tratamiento concomitante con inhibidores potentes de la glicoproteína P, que recibían una dosis reducida de edoxabán de 30 mg al día. Aproximadamente una cuarta parte de la población del estudio cumplió los criterios para recibir edoxabán 30 mg. La duración del estudio fue de al menos 6 meses y con un máximo de 12 meses.

Durante el estudio, la exposición media al fármaco fue superior con edoxabán en comparación con dalteparina: 211 frente a 84 días. Cabe señalar que la dosificación inconveniente (decisión del paciente) fue el motivo de la suspensión permanente del fármaco del estudio en 1 de cada 7 pacientes del grupo de dalteparina en comparación con 1 de cada 25 pacientes del grupo de edoxabán. Todos los tipos de cáncer estuvieron representados en el ensayo, incluidos los tumores cerebrales primarios o metastásicos, y se permitieron todas las terapias sistémicas contra el cáncer. Se alcanzó el objetivo primario del estudio: edoxabán no fue inferior a la dalteparina para la combinación de ETV recurrente y sangrado mayor (edoxabán, 12,8 % frente a dalteparina, 13,5 %, HR 0,97; IC 95 %, 0,70-1,36; $p = 0,006$ para no inferioridad).

En los objetivos secundarios del estudio, se observó una tendencia a una reducción de la ETV recurrente en favor de edoxabán sin alcanzar la significación estadística (7,9 % frente a 11,3 %; HR 0,71, IC 95 %: 0,48-1,06; $p = 0,09$) junto con un aumento significativo de los sangrados mayores (6,9 % frente a 4,0 %, HR 1,77; IC 95 %, 1,03-3,04; $p = 0,04$). La localización del sangrado más frecuente con edoxabán fue el tracto GI, en particular en el tracto GI superior. También los sangrados del tracto GU fueron más frecuentes con la anticoagulación oral.

Un análisis *post hoc* del estudio (58) mostró que los tumores asociados con sangrado mayor eran predominantemente cánceres del tracto GI (hemorragia mayor en cánceres GI tratados con edoxabán 12,5 % frente a dalteparina 3,5 %, HR 4,0, IC 95 % 1,5-10,6, $p = 0,005$). La supervivencia libre de eventos y la tasa de mortalidad fueron similares en los dos brazos, y debe señalarse que la principal causa de muerte estuvo relacionada con el cáncer (34,7 % en el brazo experimental y 32,8 % con dalteparina) y solo

una minoría de las muertes se relacionaron con la ETV (1,1 % con edoxabán y 0,8 en el brazo de HBPM).

SELECT-D (51) es un estudio piloto sin una hipótesis estadística establecida a priori que aleatorizó a 406 pacientes a rivaroxabán frente a dalteparina (según el régimen CLOT). El rivaroxabán se administró por vía oral 15 mg dos veces al día durante tres semanas, y posteriormente 20 mg una vez al día hasta completar seis meses de tratamiento. El objetivo primario del estudio fue la recurrencia de ETV, aunque no se estableció ninguna hipótesis formal.

Se planificó una segunda aleatorización después de seis meses para continuar con rivaroxabán frente a placebo, pero se cerró debido a un reclutamiento deficiente (también el tamaño de la muestra original se redujo finalmente a 406 pacientes por este mismo motivo).

Después de un análisis intermedio previamente planificado, se excluyó el cáncer de esófago y el gástrico debido a una mayor incidencia de sangrado mayor con rivaroxabán en comparación con HBPM (36 % frente a 11 %). La recurrencia de ETV a los 6 meses fue significativamente menor con rivaroxabán en comparación con dalteparina (4 frente a 11 %; HR 0,43; IC 95 %, 0,19-0,99).

De nuevo, como se describió en el ensayo Hokusai, hubo un incremento del sangrado mayor con ACOD en comparación con el tratamiento con HBPM subcutánea (incidencia acumulada de sangrado mayor a los seis meses para rivaroxabán [6 %] frente a 4 % para dalteparina; HR 1,83; IC 95 %, 0,68-4,96). También se demostró un aumento significativo en la tasa de sangrado no mayor clínicamente relevante (CRNMB) con rivaroxabán (13 frente a 4 %; HR 3,76; IC 95 %, 1,63-8,69). La mayoría de los sangrados mayores y CRNMB ocurrieron en el tracto GI y GU.

El estudio ADAM VTE asignó al azar a 300 pacientes a la pauta estándar de apixabán 10 mg dos veces al día durante siete días seguido de 5 mg dos veces al día o dalteparina (régimen del ensayo CLOT) durante seis meses. El objetivo primario del estudio en este caso fue el sangrado mayor según los criterios de la International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). A diferencia de los otros grandes ensayos clínicos en ETV y cáncer, se permitió la inclusión de trombosis esplácnicas, cerebrales o de miembros superiores (trombosis habituales no incluidas en los ensayos clínicos). La incidencia de sangrado mayor fue similar en ambos brazos (apixabán, 0,0 frente a 1,4 % de dalteparina; HR no estimable; $p = 0,138$) y se describió una reducción significativa en la tasa de recurrencia de ETV con apixabán (0,7 frente a 6,3 %; HR 0,099, IC 95 %, 0,013-0,780; $p = 0,0218$).

El objetivo secundario de seguridad compuesto, sangrado mayor más CRNMB, fue comparable en ambos brazos (6 % en ambos grupos). La calidad de vida mostró resultados globalmente mejores para el apixabán, incluida la preocupación por el exceso de hematomas,

el estrés, la irritación, la carga del parto y la satisfacción general con la terapia anticoagulante. La mortalidad a los seis meses fue similar al comparar apixabán con dalteparina (15,9 frente a 10,6 %; HR 1,36, IC 95 %, 0,79-2,35, $p = 0,3078$).

Por último, el estudio más reciente en ser publicado ha sido el estudio Caravaggio (52). Hasta el momento es el ensayo con el mayor número de pacientes publicado sobre el tratamiento de la ETV en pacientes con cáncer. Este ensayo es un ensayo de no inferioridad, a iniciativa del investigador, con adjudicación central ciega de los resultados. Se asignó al azar a 1168 pacientes diagnosticados de trombosis venosa profunda proximal aguda sintomática o incidental o embolia pulmonar a los mismos regímenes de apixabán y dalteparina utilizados en el ensayo ADAM durante seis meses.

El objetivo primario del estudio fue la ETV recurrente confirmada objetivamente y el objetivo de seguridad principal fue la incidencia de sangrado mayor. Todos los tipos de cáncer fueron elegibles para participar en el estudio, excepto el carcinoma de piel de células basales o de células escamosas, el tumor cerebral primario, las metástasis intracerebrales conocidas o la leucemia aguda. Se permitieron todas las terapias sistémicas contra el cáncer, incluidas la inmunoterapia y los fármacos biológicos.

El protocolo del estudio limitaba el número de pacientes reclutados con eventos incidentales al 20 % de la población total del ensayo. Los días de exposición al fármaco fueron superiores en el brazo de ACOD, media con apixabán 143,5 / mediana 178 (IQR 106-183) y la media con dalteparina 134,8 / mediana 175 (IQR 79-183). Doce pacientes retiraron el consentimiento en el grupo de apixabán y 41 en el grupo de dalteparina.

El objetivo primario del estudio se objetivó en el 5,6 % de la rama de apixabán en comparación con el 7,9 % de dalteparina (HR 0,63; IC 95 %, 0,37-1,07; $p < 0,001$ para no inferioridad, $p = 0,08$ para superioridad).

El objetivo primario de seguridad, el sangrado mayor según la definición de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), aconteció en el 3,8 % del brazo de apixabán en comparación con el 4,0 % del brazo de dalteparina ($p = 0,60$). Se demostró un sangrado gastrointestinal mayor en 11 pacientes (1,9 %) en el grupo de apixabán y en diez pacientes (1,7 %) en el grupo de dalteparina. Debe señalarse que este criterio de valoración no fue un resultado de ensayo preespecificado. El CRNMB fue numéricamente más alto en el grupo de apixabán en comparación con el grupo de dalteparina (9,0 % frente a 6,0 %; HR 1,42; IC 95 %, 0,88-2,30). No hubo episodios hemorrágicos mortales en el brazo de apixabán y dos en el brazo de dalteparina.

En el análisis por protocolo se describieron hallazgos superponibles en cuanto a eficacia y seguridad a los descritos en el análisis previo. La tasa de mortalidad fue similar en ambos brazos: apixabán (23,4 %) frente a dalteparina (26,4 %).

Como se observó en el ensayo Hokusai, la principal causa de muerte estuvo relacionada con el cáncer (85,2 % en el brazo de apixabán y 88,2 % con dalteparina), con una minoría de muertes causadas por la ETV (3,0 % con apixabán y 2,8 con HBPM). La supervivencia libre de eventos (SLE) se definió como la ausencia de tromboembolismo venoso recurrente, hemorragia mayor o muerte. La SLE a seis meses fue significativamente superior para el apixabán en comparación con la dalteparina, 73,3 frente al 68,6 % (HR 1,36; IC 95 %, 1,05-1,76). Todos los eventos adversos, incluidos los eventos adversos graves y relacionados con el fármaco, fueron numéricamente más altos con dalteparina en comparación con apixabán.

Los resultados de estos ensayos clínicos han originado que las principales guías reconozcan a los ACOG como tratamiento estándar de la ETV en pacientes con cáncer teniendo en cuenta las potenciales interacciones farmacológicas y el incremento del riesgo de sangrado observado con algunos de estos fármacos (12-14). Las mismas recomendaciones de tratamiento que se proponen para los eventos sintomáticos se sugieren para los eventos incidentales. El tratamiento de la embolia pulmonar subsegmentaria aislada o de la trombosis de las venas esplácnicas o viscerales diagnosticados de manera incidental debe de individualizarse considerando los posibles riesgos y beneficios de la anticoagulación (12).

Persiste la controversia sobre el manejo óptimo de la trombosis asociada al catéter y todas las recomendaciones se basan en datos muy limitados, generalmente extrapolados de la experiencia de trombosis de las extremidades inferiores y embolia de pulmón. La clave del tratamiento de la trombosis asociada a CVC es la terapia anticoagulante y la anticoagulación sin eliminación de CVC es el enfoque preferido en este contexto. Se recomienda el mismo tipo e intensidad de tratamiento anticoagulante de las trombosis en otras localizaciones, con una duración de al menos tres meses, y debe de continuarse mientras el catéter esté colocado.

En episodios de trombosis asociada a CVC y EP masivos o que comprometan la vida o la extremidad, debe considerarse la terapia trombolítica. El CVC puede mantenerse en su lugar si es funcional, está bien colocado y no está infectado, con una buena resolución de los síntomas bajo una estrecha vigilancia mientras se administra la terapia anticoagulante. Se recomienda retirar el CVC si ya no es necesario o la anticoagulación está contraindicada (13,14).

CORRESPONDENCIA:

Andrés J. Muñoz Martín
Servicio de Oncología Médica
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Calle del Dr. Esquerdo, 46
28007 Madrid
e-mail: andresmunmar@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Marín-Barrera L, Muñoz-Martín AJ, Ríos-Herranz E, et al. A Case-Control Analysis of the Impact of Venous Thromboembolic Disease on Quality of Life of Patients with Cancer: Quality of Life in Cancer (Qca) Study. *Cancers (Basel)* 2019;12(1):75.
2. Souto JC, Almasy L, Borrell M, et al. Genetic susceptibility to thrombosis and its relationship to physiological risk factors: the GAIT study. *Genetic Analysis of Idiopathic Thrombophilia. Am J Hum Genet* 2000;67(6):1452-9.
3. Zer A, Moskovitz M, Hwang DM, et al. ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer Is Associated with a High Rate of Venous Thromboembolism. *Clin Lung Cancer* 2017;18(2):156-61.
4. Muñoz Martín AJ, Ortega I, Font C, et al. Multivariable clinical-genetic risk model for predicting venous thromboembolic events in patients with cancer. *Br J Cancer* 2018;118(8):1056-61.
5. Schuurman B, den Heijer M, Nijs AM, et al. Thrombosis prophylaxis in hospitalised medical patients: does prophylaxis in all patients make sense? *Neth J Med* 2000;56(5):171-6.
6. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24(3):484-90.
7. Lyman GH, Culakova E, Poniewierski MS, et al. Morbidity, mortality and costs associated with venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. *Thromb Res* 2018;164(Suppl.1):S112-8.
8. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. N Engl J Med* 1999;341(11):793-800.
9. placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004;110(7):874-9.
10. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomized placebo-controlled trial. *BMJ* 2006;332(7537):325-9.
11. Carrier M, Khorana AA, Moretto P, et al. Lack of evidence to support thromboprophylaxis in hospitalized medical patients with cancer. *Am J Med* 2014;127(1):82-6.e1.
12. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients with Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020;38(5):496-520.
13. Farge D, Frere C, Connors JM, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2019;20(10):e566-81.
14. Muñoz Martín AJ, Gallardo Díaz E, García Escobar I, et al. SEOM clinical guideline of venous thromboembolism (VTE) and cancer (2019). *Clin Transl Oncol* 2020;22(2):171-86.
15. Di Nisio M, Carrier M, Lyman GH, et al; Subcommittee on Haemostasis and Malignancy. Prevention of venous thromboembolism in hospitalized medical cancer patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2014;12(10):1746-9.
16. White C, Noble SIR, Watson M, et al. Prevalence, symptom burden, and natural history of deep vein thrombosis in people with advanced cancer in specialist palliative care units (HIDDEN): a prospective longitudinal observational study. *Lancet Haematol* 2019;6(2):e79-e88.
17. Lecumberri R, Marqués M, Díaz-Navarraz MT, et al. Maintained effectiveness of an electronic alert system to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *Thromb Haemost* 2008;100(4):699-704.
18. Heit JA, Crusan DJ, Ashrani AA, et al. Effect of a near-universal hospitalization-based prophylaxis regimen on annual number of venous thromboembolism events in the US. *Blood* 2017;130(2):109-14.

19. Patell R, Rybicki L, McCrae KR, et al. Predicting risk of venous thromboembolism in hospitalized cancer patients: Utility of a risk assessment tool. *Am J Hematol* 2017;92(6):501-7.
20. Parker A, Peterson E, Lee AYY, et al. Risk stratification for the development of venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2018;16(7):1321-6.
21. Angelini DE, Greene MT, Wietzke JN, et al. A Novel Risk Assessment Model to Predict Venous Thromboembolism (VTE) in Cancer Inpatients: The Canclot Score. *Blood* 2016;128:1181. DOI: 10.1182/blood.V128.22.1181.1181
22. Epstein AS, Soff GA, Capanu M, et al. Analysis of incidence and clinical outcomes in patients with thromboembolic events and invasive exocrine pancreatic cancer. *Cancer* 2012;118(12):3053-61.
23. Muñoz Martín AJ, García Alfonso P, Rupérez Blanco AB, et al. Incidence of venous thromboembolism (VTE) in ambulatory pancreatic cancer patients receiving chemotherapy and analysis of Khorana's predictive model. *Clin Transl Oncol* 2014;16(10):927-30.
24. Zugazagoitia J, Biosca M, Oliveira J, et al. Incidence, predictors and prognostic significance of thromboembolic disease in patients with advanced ALK-rear- ranged non-small cell lung cancer. *Eur Respir J* 2018;51(5):1702431.
25. Nichetti F, Lo Russo G, Prelaj A, et al. ALK/ROS1 rearrangements: A real hallmark for thromboembolic events in cancer patients? *Thromb Res* 2020;194:176-7.
26. Aggarwal A, Fullam L, Brownstein AP, et al. Deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE): awareness and prophylaxis practices reported by patients with cancer. *Cancer Invest* 2015;33(9):405-10.
27. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111(10):4902-7.
28. Thaler J, Ay C, Ingrid Pabinger I. Venous thromboembolism in cancer patients - risk scores and recent randomised controlled trials. *Thromb Haemost* 2012;108(6):1042-8.
29. Mansfield AS, Tafur AJ, Wang CE, et al. Predictors of active cancer thromboembolic outcomes: validation of the Khorana score among patients with lung cancer. *J Thromb Haemost* 2016;14(9):1773-8.
30. Van Es N, Franke VF, Middeldorp S, et al. The Khorana score for the prediction of venous thromboembolism in patients with pancreatic cancer. *Thromb Res* 2017;150:30-2.
31. Ay C, Dunkler D, Marosi C, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* 2010;116(24):5377-82.
32. Verso M, Agnelli G, Barni S, et al. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: the Protecht score. *Intern Emerg Med* 2012;7(3):291-2.
33. Pelzer U, Sinn M, Stieler J, et al. Primary pharmacological prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with advanced pancreatic cancer treated with chemotherapy? *Dtsch Med Wochenschr* 2013;138:2084-8.
34. Muñoz A, Ay C, Gritz E, et al. A clinical-genetic risk score to predict cancer-associated venous thromboembolism: a development and validation study in two independent prospective cohorts. Oral communication OC 15.5. In: *ISTH 2019: the XXVII congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis*, Melbourne, Australia. 2019.
35. Gerotziafas GT, Taher A, Abdel-Razeq H, et al. A predictive score for thrombosis associated with breast, colorectal, lung, or ovarian cancer: the prospective compass-cancer-associated thrombosis study. *Oncologist* 2017;22(10):1222-31.
36. Cella CA, Di Minno G, Carlomagno C, et al. Preventing venous thromboembolism in ambulatory cancer patients: the ONKOTEV study. *Oncologist* 2017;22(5):601-8.
37. Pabinger I, van Es N, Heinze G, et al. A clinical prediction model for cancer-associated venous thromboembolism: a development and validation study in two independent prospective cohorts. *Lancet Haematol* 2018;5(7):e289-98.
38. Antic D, Milic N, Nikolovski S, et al. Development and validation of multivariable predictive model for thromboembolic events in lymphoma patients. *Am J Hematol* 2016;91(10):1014-9.
39. Bezan A, Posch F, Ploner F, et al. Risk stratification for venous thromboembolism in patients with testicular germ cell tumors. *PLoS ONE* 2017;12(4):e0176283.
40. Thaler J, Ay C, Kaider A, et al. Biomarkers predictive of venous thromboembolism in patients with newly diagnosed high-grade gliomas. *Neuro Oncol* 2014;16(12):1645-51.
41. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2019;380(8):711-9.
42. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med* 2019;380(8):720-8.
43. Becattini C, Verso M, Muñoz A, et al. Updated meta-analysis on prevention of venous thromboembolism in ambulatory cancer patients. *Haematologica* 2020;105(3):838-48.
44. Li A, Kuderer NM, García DA, et al. Direct oral anticoagulant for the prevention of thrombosis in ambulatory patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2019;17(12):2141-51.
45. Kahale LA, Tsolakian IG, Hakoum MB, et al. Anticoagulation for people with cancer and central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;6(6):CD006468.
46. Lv Y, Hou Y, Pan B, et al. Risk associated with central catheters for malignant tumor patients: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2018;9(15):12376-88.
47. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349(2):146-53.
48. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:454S-545S.
49. Hakoum MB, Kahale LA, Tsolakian IG, et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;1(1):CD006649.
50. Robertson L, Jones LE. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2(2):CD001100.
51. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018;36(20):2017-23.
52. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med* 2020;382(17):1599-607.
53. McBane RD 2nd, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: the ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost* 2020;18(2):411-21.
54. e-Update SEOM clinical guideline of venous thromboembolism (VTE) and cancer. Available from: https://seom.org/images/e_UPDATE_SEOM_GUIDELINES_2020_161020.pdf
55. Lee AY, Rickles FR, Julian JA, et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol* 2005;23(10):2123-9.
56. Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, et al. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314(7):677-86.
57. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378(7):615-24.
58. Kraaijpoel N, Di Nisio M, Mulder FI, et al. Clinical impact of bleeding in cancer-associated venous thromboembolism: results from the Hokusai VTE cancer study. *Thromb Haemost* 2018;118(8):1439-49.

Prevención y tratamiento de la emesis en el paciente oncológico

P. SAMPEDRO DOMARCO, S. CAMESELLE GARCÍA, J. GARCÍA GÓMEZ

Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense. Ourense

RESUMEN

La emesis es uno de los síntomas más prevalentes y que más altera la calidad de vida de los pacientes con cáncer. Puede aparecer en cualquier etapa de la enfermedad, pero su incidencia es mayor en las etapas finales. Existen múltiples causas que dan lugar a emesis. Una de las más importantes es la quimioterapia antineoplásica.

Para el tratamiento preventivo de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia tenemos diferentes grupos de fármacos. Los más importantes son los antagonistas del receptor de la serotonina, los antagonistas del receptor de neuroquinina-1 y los corticoides.

PALABRAS CLAVE: Emesis. Cáncer. Antagonistas de receptor de serotonina. Antagonistas de neuroquinina-1. Corticoides.

ABSTRACT

Emesis is one of the most prevalent symptoms and the one that worsens the quality of life of cancer patients. It can appear at any stage of the disease, but its incidence is higher in its final stages. There are multiple causes that lead to emesis, one of the most important is antineoplastic chemotherapy.

In the preventive treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting, we have different groups of drugs, the most important being the serotonin receptor antagonists, the neurokinin-1 receptor antagonists and the corticosteroids.

KEYWORDS: *Emesis. Cancer. Serotonin receptor antagonists. Neurokinin-1 receptor antagonists. Corticosteroids.*

INTRODUCCIÓN

La mayoría de los pacientes con cáncer experimentan múltiples síntomas, cuya frecuencia y repercusión dependerán del tipo de tumor, del estadio, de la presencia de otros factores de morbilidad y de los tratamientos recibidos (1).

Las náuseas y los vómitos son síntomas frecuentes y a menudo infratratados en pacientes con enfermedades graves. Hasta un 30 % de pacientes con cáncer presentan náuseas. Esta frecuencia se eleva hasta el 70 % en su última semana de vida. La emesis puede ser resultado

de la propia enfermedad oncológica o bien ser secundaria a las terapias utilizadas en su tratamiento (2,3).

La náusea es una sensación desagradable que se percibe habitualmente en el estómago y que anticipa la inmediatez del vómito. El vómito es la expulsión forzada del contenido gástrico a través de la boca, que suele ir precedido de arcadas (fase preexpulsiva) y que se acompaña de temblores leves e hipersalivación. Las náuseas pueden presentarse sin culminar en arcadas y vómitos; por otro lado, los vómitos pueden presentarse sin precederse de náuseas. En el origen de ambos síntomas se reconocen múltiples factores (4).

ETIOLOGÍA

Entre las causas de náuseas y vómitos en pacientes con cáncer avanzado podemos encontrar: tratamiento farmacológico (quimioterapia, opioides...), hipertensión endocraneal secundaria a tumores cerebrales, metástasis cerebrales o diseminación meníngea, alteraciones bioquímicas y electrolíticas como la hipercalcemia, la hiponatremia, el hipertiroidismo, infecciones, disfunción vestibular (cinetosis), causas relacionadas con dismotilidad gastrointestinal (ascitis, hepatomegalia, neuropatía paraneoplásica, estreñimiento, obstrucción intestinal...) o trastornos emocionales (ansiedad) (3,5).

FISIOPATOLOGÍA DE LA EMESIS

Las náuseas con o sin vómitos resultan de la interacción de los múltiples sistemas que forman el sistema nervioso central, el sistema nervioso periférico, el sistema endocrino y el aparato digestivo. El estímulo emético se originará a nivel visceral, vestibular o en la zona gatillo quimiorreceptora. Desde estas localizaciones y a través del núcleo del haz solitario es dirigido hacia el centro del vómito.

El centro del vómito puede recibir estímulos procedentes de las siguientes localizaciones:

1. Aparato digestivo: mediante fibras aferentes vagales, glossofaríngeas o de los nervios esplácnicos.
2. Receptores de movimiento: mediante fibras del sistema vestibular y cerebelosas.

3. Zona gatillo quimiorreceptora: situada en el área postrema, es estimulada por la presencia de tóxicos en sangre en una localización no protegida por la barrera hematoencefálica.
4. Corteza cerebral y sistema límbico: permite la elaboración de respuesta emocional y cognitiva a los estímulos eméticos.

Los neurotransmisores principalmente implicados en la señalización y en la respuesta del estímulo emético incluyen dopamina, serotonina, acetilcolina, GABA, cannabinoides endógenos, sustancia P e histamina.

El sistema endocrino también contribuye a la producción de náuseas y vómitos. Los niveles de vasopresina se relacionan con la intensidad de las náuseas, aumentan antes de los vómitos y conducen a una disminución de la eliminación del agua corporal y a una vasoconstricción en el aparato digestivo. El factor liberador de corticotropina promueve la actividad inhibitoria en el núcleo motor dorsal del vago, lo que da lugar a un retraso en el vaciado gástrico y a la producción de náuseas (2,4).

Las respuestas en el aparato digestivo incluyen relajación del estómago, alteración del ritmo gástrico, descenso de los niveles de grelina, flujo retrógrado del contenido intestinal y disminución de la motilidad gastrointestinal.

Las respuestas del sistema nervioso autónomo que acompañan a las náuseas son: sudores, frialdad, hipersalivación, palidez, pérdida de apetito y ansiedad (6) (Fig. 1).

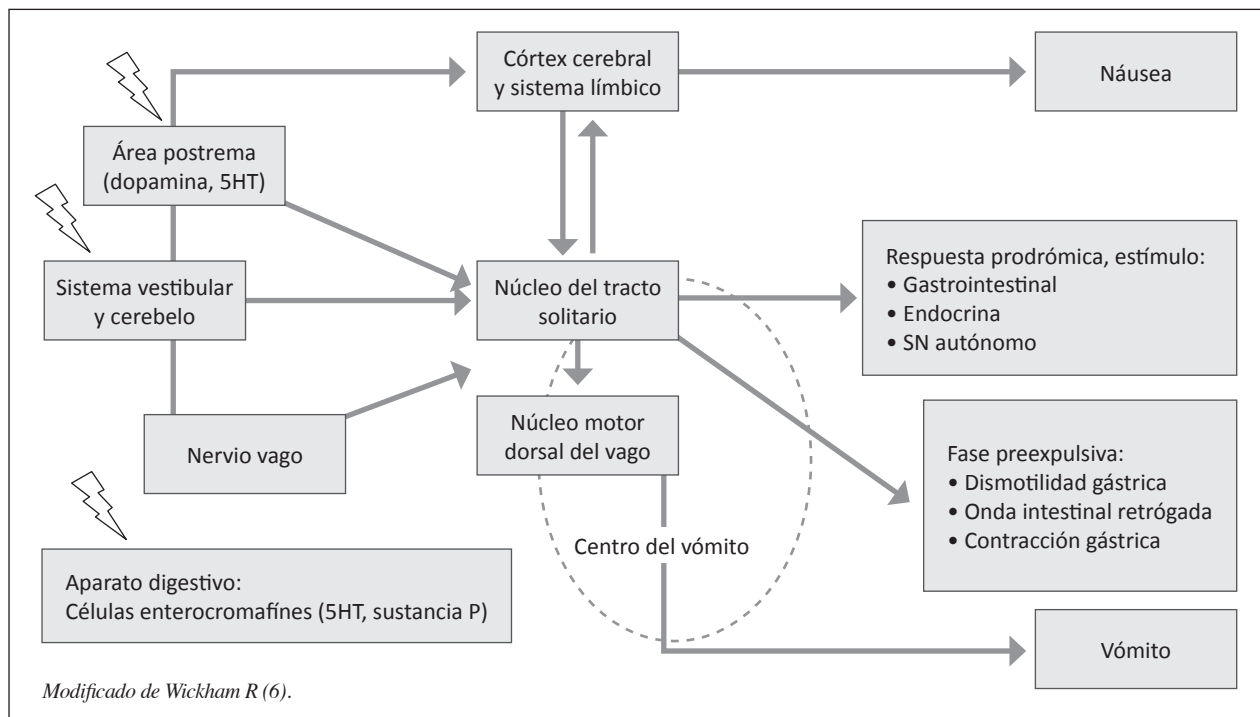


Fig. 1. Fisiopatología de la emesis.

EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA EMESIS NO RELACIONADA CON LA QUIMIOTERAPIA

Las náuseas y los vómitos deberían medirse mediante una escala visual analógica de 0 a 10 (en la que 0 es ausencia de náuseas y 10, las máximas náuseas posibles). Deberían registrarse la frecuencia, las actividades a las que se asocian y el patrón temporal, si existiese.

Debe investigarse la presencia de modificación del apetito y la pérdida de peso. El examen físico debería descartar/confirmar la presencia de dolor abdominal o la sensibilidad abdominal a fin de confirmar posibles causas orgánicas, como obstrucción intestinal, enteritis y gastroparesia. Debería reflejarse la presencia o no de distensión abdominal, anormalidad de los ruidos intestinales, ascitis, hepatomegalia y esplenomegalia. Una exploración neurológica podría determinar la presencia de signos focales neurológicos, papiledema y nistagmo.

Existe poca evidencia basada en estudios clínicos sobre el uso de antieméticos en pacientes con cáncer no relacionados con la quimioterapia o la radioterapia. Las recomendaciones de tratamiento se basan en la etiología de la emesis o bien en el mecanismo de producción implicado. Las intervenciones terapéuticas incluirán desde la cirugía y la radioterapia hasta medidas farmacológicas (1,7) (Tabla I).

EMESIS INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA (EIQ)

Las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia (naviq) constituyen uno de los eventos adversos más frecuentes y que más alteran la calidad de vida de los pacientes con cáncer que reciben este tratamiento (8).

CLASIFICACIÓN DE NÁUSEAS Y VÓMITOS ASOCIADOS A QUIMIOTERAPIA

Si atendemos a la intensidad, y siguiendo los *common terminology criteria for adverse events v.5*, del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, podemos clasificar las náuseas y vómitos en leves, moderados, severos y amenazantes para la vida (9) (Tabla II).

No obstante, si atendemos a un criterio temporal, distinguiremos:

- Emesis aguda: ocurre durante las primeras 24 horas tras la infusión de la quimioterapia, con la máxima frecuencia de presentación entre las 2 y las 6 horas tras la infusión.
- Emesis diferida: ocurre después de 24 horas de haberse administrado la quimioterapia. La máxima frecuencia de presentación ocurre entre las 48 y las 72 horas y de forma característica se presenta asociada a fármacos como el cisplatino, el carboplatino, la ciclofosfamida y las antraciclinas.

TABLA I
EMESIS EN PACIENTES CON CÁNCER NO RELACIONADA CON EL TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO

<i>Causas</i>	<i>Intervenciones terapéuticas</i>
Metástasis cerebrales	Radioterapia, dexametasona
Gastritis / enfermedad por reflujo	Inhibidores de bomba protones, snti-H2
Deshidratación	Fluidoterapia intravenosa
Hiponatremia	Fluidoterapia intravenosa, espironolactona
Hipercalcemia	Fluidoterapia intravenosa, diuréticos de asa, bifosfonatos
Gastroparesia	Metoclopramida
Fármacos	Revisión, cambio o supresión del fármaco responsable
Obstrucción intestinal	Octreótido, fármacos antieméticos
Disfunción vestibular	Meclozina
Acúmulo de secreciones	Anticolinérgicos
Ascitis	Paracentesis, espironolactona
Náuseas crónicas	Olanzapina, haloperidol, metoclopramida
Ansiedad	Lorazepam, alprazolam
Depresión	Antidepresivos

Modificado de Navari RM (7).

TABLA II
CLASIFICACIÓN DE LAS NÁUSEAS Y VÓMITOS ASOCIADOS A QUIMIOTERAPIA

	<i>Grado 1 Leve</i>	<i>Grado 2 Moderada</i>	<i>Grado 3 Severa</i>	<i>Grado 4</i>	<i>Grado 5</i>
Náuseas, sensación de malestar o ganas de vomitar	Pérdida de apetito. Sin alteración de los hábitos alimentarios	Ingesta oral disminuida, pero sin pérdida significativa de peso, deshidratación o malnutrición	Aporte oral inadecuado de calorías y de líquidos. Se indica el uso de sondas de alimentación, nutrición parenteral u hospitalización		
Vómitos, acto reflejo de expulsión del contenido gástrico a través de la boca	No se indica intervención	Requiere hidratación endovenosa en régimen ambulatorio; se indica tratamiento médico	Se requiere sonda de alimentación, nutrición parenteral u hospitalización	Cuadro que amenaza la vida	Muerte

Modificado de CTEP, CTCAE v5 (9).

- Emesis anticipatoria: acontece en las horas previas a recibir el tratamiento citostático, como respuesta condicionada a emesis en ciclos previos (10).

Si consideramos la respuesta obtenida a la profilaxis antiemética, podemos definir:

- Emesis imprevista: ocurre a pesar de haber recibido profilaxis antiemética.
- Emesis refractaria: aquella que acontece en posteriores ciclos de quimioterapia a pesar de profilaxis antiemética y medicación de rescate (8).

FISIOPATOLOGÍA DE LA EMESIS INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA

Diferentes neurotransmisores, que incluyen la dopamina, la serotonina y la sustancia P, se han identificado como mediadores de las náuseas. La quimioterapia puede causar náuseas y vómitos mediante el estímulo directo en el área postrema (vía central). Además, se han identificado otros receptores en las aferencias terminales del nervio vago en la proximidad de las células enterocromafines intestinales (vía periférica). El estímulo originado en el aparato digestivo se transmite al tronco del encéfalo, donde se procesa e integra el reflejo emético y se envían señales eferentes a diferentes sistemas y órganos para inducir el vómito.

La vía periférica se activa en las primeras 24 horas después de la administración del tratamiento.

La quimioterapia provoca la liberación de serotonina de las células enterocromafines intestinales, y esta activa los receptores serotoninérgicos de las aferencias vagales.

La vía central se localiza en el sistema nervioso central. Se activa después de las primeras 24 horas de haber recibido la quimioterapia y se asocia con la denominada *emesis diferida*. El neurotransmisor implicado principalmente es la sustancia P que activa los receptores de neuroquinina-1 (8).

FACTORES DE RIESGO

Los factores que condicionan la aparición de náuseas y vómitos podemos agruparlos en: factores dependientes del paciente, potencial emético de los fármacos y adecuación de la profilaxis antiemética a las guías de práctica clínica.

Factores dependientes del paciente

Mosa y cols. publicaron una revisión sistemática y un metaanálisis que confirman que la historia previa de náuseas y vómitos, la hiperémesis gravídica, la cinetosis, la edad, el sexo (mujer), la ansiedad y la ingesta de alcohol son factores que se relacionan con el riesgo de náuseas y vómitos (11).

Potencial emético de los fármacos

Para poder realizar una adecuada profilaxis antiemética es fundamental conocer el potencial emético de los distintos fármacos antineoplásicos empleados.

En 1997, Hesketh y cols. presentaron la primera clasificación de los distintos fármacos antineoplásicos en cinco grupos en función de su potencial emético agudo. Esta clasificación tuvo una amplia aceptación y permi-

tió el desarrollo de distintos regímenes de profilaxis con base en los fármacos administrados (12).

En 2004, durante la Conferencia de Consenso de Terapia Antiemética de Perugia, se simplificó la clasificación previa y se estableció una división en cuatro grupos. Desde entonces, esta clasificación ha sido revisada y actualizada de forma periódica para incluir los nuevos fármacos que han ido apareciendo a lo largo de los últimos años (13).

La clasificación vigente mantiene cuatro categorías para los distintos agentes antineoplásicos (Tablas III y IV):

TABLA III
POTENCIAL EMÉTICO DE LOS FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS INTRAVENOSOS

Alto	Antraciclina-ciclofosfamida Carmustina Cisplatino Ciclofosfamida $\geq 1500 \text{ mg/m}^2$ Dacarbazina Mecloretamina Estreptozocina.	
Moderado	Alemtuzumab Azacitidina Bendamustina Carboplatino Clofarabina Ciclofosfamida $< 1500 \text{ mg/m}^2$ Citarabina $> 1000 \text{ mg/m}^2$ Daunorrubicina Doxorrubicina	Epirubicina Idarrubicina Ifosfamida Irinotecán Oxaliplatino Romidepsina Temozolamida Tiotepa Trabectedina
Bajo	Aflibercept Belinostat Blinatumomab Bortezomib Brentuximab Cabazitaxel Carfilzomib Catumaxumab Cetuximab Citarabina $< 1000 \text{ mg/m}^2$ Docetaxel Eribulina Etopósido 5-fluorouracilo Gemcitabina	Ipilimumab Ixabepilona Metotrexate Mítomicina Mítoxantrone Nab-paclitaxel Paclitaxel Panitumumab Pemetrexed Doxorrubicina Lip. pegilada Pertuzumab Temsirrolimus Topotecán Trastuzumab-emtansina Vinflunina
Mínimo	Bevacizumab Bleomicina Busulfán 2-clorodeoxiadenosina Cladribina Fludarabina Nivolumab Ofatumumab	Pembrolizumab Pixantrone Pralatrexate Rituximab Trastuzumab Vinblastina Vincristina Vinorelbina

Modificado de Jordan K, Chan A, Gralla RJ, et al. (14).

TABLA IV
 POTENCIAL EMÉTICO DE LOS FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS ORALES

<i>Alto</i>	<i>Hexametilmelamina</i>	<i>Procarbazina</i>
Moderado	Bosutinib Ceritinib Crizotinib Ciclofosfamida	Imatinib Temozolamida Vinorelbina
Bajo	Afatinib Axatinib Capecitabina Dabrafenib Dasatinib Everolimus Etoposido Fludarabina Ibrutinib Idelasib Lapatinib Lenalidomida	Olaparib Nilotinib Pazopanib Ponatinib Regorafenib Sunitinib Tegafur-uracilo Talidomida Vandetanib Vorinostat
Mínimo	Clorambucil Erlotinib Gefitinib Hidroxiurea Melfalán Metotrexate	Pomalidomida Ruxolitinib Sorafenib 6-Tioguanina Vemurafenib Vismodegib

Modificado de Jordan K, Chan A, Gralla RJ, et al. (14).

1. Potencial emético alto (nivel 4): > 90 % de los pacientes experimentarán emesis aguda.
2. Potencial emético moderado (nivel 3): entre el 30-90 % de los pacientes experimentarán emesis aguda.
3. Potencial emético bajo (nivel 2): entre el 10-30 % de los pacientes experimentarán emesis aguda.
4. Potencial emético mínimo (nivel 1): < 10 % de los pacientes experimentarán emesis aguda (14).

Sin embargo, habitualmente se emplean regímenes de poliquimioterapia. Se recomienda identificar el fármaco con mayor potencial emético, que será el que marque el potencial de la combinación.

Adecuación de la profilaxis antiemética a las guías de práctica

Diversos grupos de investigadores han puesto de manifiesto que la adecuación de la profilaxis antiemética a guías de práctica clínica vigentes obtiene mejores resultados en el control de las náuseas que la profilaxis antiemética no adecuada a las guías (15,16).

TRATAMIENTO DE LA EMESIS INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA (EIQ)

El objetivo principal es la prevención de las náuseas basada en fármacos que antagonizan la señal de los neurotransmisores implicados en el proceso. Los fármacos usados en la profilaxis antiemética son:

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE SEROTONINA (5-HT₃)

La introducción de los antagonistas de los receptores de serotonina (AR-5HT₃) en la profilaxis de la EIQ supuso una mejora en la tasa de control de la emesis aguda en regímenes de alto y moderado potencial emético (17).

Los antagonistas del receptor de serotonina se clasifican en dos subgrupos:

- De primera generación: dentro de este grupo cabe destacar el ondansetrón, el granisetron y el dolasetron, que comparten indicación para el control de las náuseas y de los vómitos inducidos por quimioterapia (náuseas) de moderado o alto potencial emético y radioterapia.

Presentan una eficacia similar entre ellos, sin diferencias en toxicidad, y no existen diferencias en eficacia entre las formulaciones orales y las endovenosas (18-20).

— De segunda generación: palonosetrón.

Tiene una afinidad entre 30 y 100 veces mayor por el receptor 5-HT₃ y una vida media significativamente más prolongada (40 horas) en comparación con los antagonistas de primera generación (21).

Schwartzberg y cols. publicaron un análisis combinado de cuatro ensayos clínicos que compararon la eficacia de palonosetrón frente a antagonistas del receptor 5-HT₃ de primera generación. Se analizaron datos de 1787 pacientes. Palonosetrón se mostró más eficaz para el control de naviq en regímenes de alto y moderado potencial emético (22).

Efectos secundarios

Los efectos secundarios más frecuentes son los gastrointestinales (estreñimiento, 10-15 %, y diarrea, 5-7 %) y la cefalea (10-20 %). No existen diferencias de palonosetrón con los fármacos de primera generación.

En septiembre de 2011, la Federal Drug Administration (FDA) emitió una alerta de seguridad sobre la asociación del uso de ondansetrón y la aparición de taquiarritmias potencialmente fatales en pacientes con factores predisponentes (23).

En términos parecidos se ha definido la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. No deberá administrarse una dosis única de ondansetrón por vía intravenosa superior a 16 mg. No debe utilizarse ondansetrón en pacientes con síndrome de QT largo congénito. También debe vigilarse (mediante la realización de EKG) la administración de ondansetrón en pacientes con alteraciones hidroelectrolíticas, insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias o uso concomitante de fármacos que prolonguen el intervalo QT (24).

Palonosetrón se asocia con menos incidencia de mareo y modificación del intervalo QT (25).

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE NEUROQUININA-1 (NK-1)

Los antagonistas de los receptores de neuroquinina-1 (ARNK1) aumentan la efectividad antiemética de los regímenes de profilaxis con antagonistas del receptor 5HT₃ y dexametasona para quimioterapia de alto y moderado potencial emético.

Los receptores de neuroquinina pertenecen a la familia de receptores de la taquinina, e incluyen tres tipos: NK1, NK2 y NK3. Se ha demostrado que la sustancia P

tiene gran afinidad por la unión con NK1, receptor distribuido ampliamente por el sistema nervioso central, el locus ceruleus, el núcleo estriado, el córtex cerebral, el hipocampo y la amígdala.

Los antagonistas NK1 bloquean la unión de la sustancia P con el receptor y su eficacia se relaciona con la capacidad de difusión del fármaco en el SNC y con la saturación de receptores NK1. Tienen una alta afinidad de unión con el receptor NK-1, que es menor por NK-2 y NK-3 (26).

Los ARNK-1 comercializados hasta el momento son el aprepitant, el fosaprepitant (un profármaco de aprepitant, disponible para administración endovenosa), el rolapitant y NEPA (netupitant combinado con palonosetrón).

Aprepitant y fosaprepitant

Aprepitant presenta una selectividad por el receptor NK-1 3000 veces superior a otras enzimas, transportadores, canales iónicos y otros receptores, como los de la dopamina y los de la serotonina.

Se encuentra disponible para administración oral y parenteral. Tiene una vida media de 9-13 horas. Es sustrato del citocromo P450, CYP3A4, y modifica su actividad enzimática. La administración concomitante de dexametasona resulta en un exceso de concentración plasmática de la misma (26).

Disponemos de varios estudios que respaldan su eficacia antiemética en regímenes de quimioterapia de alto potencial emético (27-30).

Fosaprepitant es una prodroga hidrosoluble de aprepitant disponible en formulación para uso endovenoso. Se ha demostrado que fosaprepitant administrado en dosis única endovenosa (150 mg) no es inferior a la formulación oral de aprepitant, tres días, en la profilaxis de pacientes sometidos a quimioterapia con potencial emético alto (31).

Rolapitant

Es un potente antagonista selectivo de NK1R con una vida media plasmática más prolongada que aprepitant (180 horas frente a 13). Es también metabolizado por CYP3A4; sin embargo, no modifica su actividad enzimática. No se precisa ajuste de dosis de dexametasona si se administra de forma conjunta. Rolapitant es un inhibidor moderado de CYP2D6. La administración concomitante con tioridazina está contraindicada, dado que puede provocar una prolongación del intervalo QT e iniciar una taquiarritmia Torsades de Pointes (26).

Su uso mejora el control emético en quimioterapias de alto y moderado potencial emético junto con AR-5HT₃ y la dexametasona (32).

Netupitant-palonosetrón

Netupitant más palonosetrón es una combinación oral de dosis fija que contiene 300 mg de netupitant (un antagonista de NK1R altamente selectivo) y 0,5 mg del antagonista del receptor 5-HT₃, palonosetrón. Tiene una vida media de 96 horas.

Al igual que el aprepitant y el fosaprepitant, el netupitant se metaboliza en el citocromo CYP3A4 y modifica su actividad enzimática, por lo que la dosis de dexametasona administrada por vía oral debe reducirse en un 50 % cuando se administre junto con netupitant-palonosetrón. Puede presentar interacción con otros fármacos por el mismo mecanismo explicado previamente (antibióticos, antifúngicos...) y con quimioterápicos como el irinotecán, el docetaxel o el etopósido, aumentado sus concentraciones y, por tanto, la posibilidad de toxicidad incrementada de dichos fármacos (26).

Su indicación es la prevención de las náuseas y de los vómitos agudos y tardíos asociados a la quimioterapia de moderado y alto potencial emético (33).

Efectos secundarios

Los antagonistas de los receptores NK-1 presentan un perfil de efectos secundario favorable. Los efectos adversos más destacados de este grupo farmacológico, además de las interacciones farmacológicas especificadas en los apartados anteriores, son: fatiga, cefalea (sobre todo en la combinación con palonosetrón), estreñimiento, disminución del apetito, hipo y, en menor medida, erupciones cutáneas (26).

CORTICOIDES

Dexametasona y metilprednisolona son los esteroides más utilizados en la profilaxis antiemética para naviq.

Se desconoce el mecanismo de acción antiemético, pero se plantea que pueda actuar a diversos niveles por su potente efecto antiinflamatorio, la acción central en el núcleo del tracto solitario a nivel del sistema nervioso, la interacción que presenta con los neurotransmisores de serotonina y el receptor de las proteínas NK1 y NK2 y α -adrenérgicos, entre otros, así como por la regulación que ejerce a nivel del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal inhibiendo la síntesis de prostaglandinas (34,35).

Los diferentes corticoides comercializados tienen una eficacia similar si se comparan a dosis equivalentes. Se recomienda la dexametasona por ser el corticoide que cuenta con mayor experiencia clínica y por su práctica ausencia de efecto mineralocorticoide. Tiene una biodisponibilidad oral cercana al 100 %. La dosis recomendada para control de emesis aguda es de 12-20 mg y de 8 mg para control de la emesis diferida (36-39).

Los efectos secundarios asociados al uso de esteroides en profilaxis antiemética incluyen insomnio, dispepsia, agitación, ganancia ponderal y acné (40).

OTROS FÁRMACOS

Olanzapina

Es un antipsicótico de la clase de las tienobenzodiazepinas, que bloquean múltiples neurotransmisores como dopamina en los receptores cerebrales de D1, D2, D3 y D4; serotonina en los receptores de 5-HT_{2a}, 5-HT_{2c}, 5-HT₃ y 5-HT₆; catecolaminas en los receptores adrenérgicos α -1; acetilcolina en los receptores muscarínicos e histamina en los receptores de H1. Los eventos adversos descritos incluyen somnolencia, ganancia ponderal y aumento del riesgo de diabetes con la administración prolongada. Ha demostrado actividad antiemética tanto en profilaxis para quimioterapia de alto potencial emético como en el tratamiento de la emesis imprevista. La dosis recomendada es de 5, 10 mg al día (41-43).

Metoclopramida

Se trata de una benzamida sustituida que a dosis bajas tiene un efecto antagonista dopaminérgico y a dosis altas (superiores a 30 mg/día) ejerce un efecto antiserotoninérgico. Su utilidad está restringida por reacciones extrapiramidales (más frecuentes en niños y ancianos) y según la dosis puede producir hipercinesia o nerviosismo. Se recomienda en la profilaxis de regímenes de bajo o mínimo potencial emético y para el tratamiento de náuseas y vómitos por cáncer avanzado.

Butirofenonas

Haloperidol es un antagonista potente de los receptores dopaminérgicos cerebrales. Tiene una vida media larga 12-35 horas y es metabolizado parcialmente a través del citocromo-P450. Puede producir sedación, reacciones extrapiramidales, hipotensión y prologación del intervalo QTc (45).

Benzodiazepinas

Son agonistas alostéricos de los receptores GABA. Se utilizan en el tratamiento de la emesis anticipatoria y en la ansiedad que pueda aumentar la percepción nauseosa (46).

Cannabinoides

La revisión de la literatura muestra que los cannabinoides son más eficaces que el placebo y comparables

a antieméticos como proclorperazina y ondansetrón. La mejoría en el control de naviq no resultó significativa en diversos estudios y se ha descrito un exceso de eventos adversos (47).

PROFILAXIS ANTIEMÉTICA, RECOMENDACIONES DE LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

A continuación se muestran los regímenes recomendados por diferentes sociedades y organizaciones científicas para la profilaxis antiemética asociada a quimioterapia. En la tabla V se recogen las dosis recomendadas de los distintos fármacos.

PROFILAXIS ANTIEMÉTICA PARA TRATAMIENTOS CON POTENCIAL EMÉTICO ALTO

Guía de ASCO (36)

Regímenes que contienen cisplatino: combinación de 4 fármacos.

- Día 1: AR 5HT3 + AR NK1 (aprepitant/fosaprepitant) + dexametasona v.o./i.v. + Olanzapina.
- Días 2, 3 y 4: dexametasona v.o. + aprepitant v.o. (si elegido como AR NK1) + olanzapina.

Regímenes tipo AC: combinación de cuatro fármacos en el día +1.

- Día 1: AR 5HT3 + AR NK1 (aprepitant/fosaprepitant) + dexametasona v.o./i.v. + olanzapina.
- Días 2, 3 y 4: olanzapina + aprepitant v.o. (si elegido como AR NK1).

Guía NCCN (37)

Opción A:

- Día 1: AR 5HT3 + AR NK1 (aprepitant/fosaprepitant) + dexametasona v.o./i.v. + olanzapina v.o.
- Días 2, 3 y 4: dexametasona v.o. + aprepitant v.o. (si elegido como AR NK1) + olanzapina v.o.

Opción B:

- Día 1: olanzapina v.o. + palonosentron i.v. + dexametasona v.o./i.v.
- Días 2, 3 y 4: olanzapina v.o.

Opción C:

- Día 1: AR 5HT-3 + AR NK1 + dexametasona v.o./i.v.
- Días 2, 3 y 4: dexametasona v.o. + aprepitant v.o. (si elegido como AR NK1).

Guía MASCC/ESMO (38)

Regímenes tipo no AC:

- Día 1: AR 5HT3 + AR NK1 (aprepitant/fosaprepitant) + dexametasona v.o./i.v. ± lanzapina.

- Días 2, 3 y 4: dexametasona mg v.o. ± metoclopramida + aprepitant v.o. (si elegido como AR NK1) ± olanzapina.

Regímenes tipo AC:

- Día 1: AR 5HT3 + AR NK1 (aprepitant/fosaprepitant) + dexametasona v.o./i.v. ± olanzapina.
- Días 2, 3 y 4: aprepitant v.o. (si elegido como AR NK1) +/- olanzapina.

Guía SEOM (39)

- Día 1: AR 5HT3 + AR NK1 (aprepitant/fosaprepitant/NEPA) + dexametasona v.o./i.v.
- Días 2, 3 y 4: dexametasona v.o. + aprepitant v.o. (días 2-3 si elegido como AR NK1).

Opción B:

- Día 1: olanzapina v.o. + palonosentron i.v. + dexametasona v.o./i.v.
- Días 2, 3 y 4: olanzapina v.o.

PROFILAXIS ANTIEMÉTICA PARA TRATAMIENTOS CON POTENCIAL EMÉTICO MODERADO

Guía de ASCO (36)

Regímenes que contienen carboplatino AUC \geq 4 mg/ml/min: combinación de 3 fármacos.

- Día 1: AR 5HT3 + AR NK1 (aprepitant/fosaprepitant) + dexametasona v.o./i.v.

Regímenes con ciclofosfamida, doxorubicina, oxaliplatino y otros agentes que provocan emesis diferida.

- Día 1: AR 5HT3 + dexametasona v.o./i.v.
- Días 2 y 3: dexametasona v.o.

Regímenes que no contienen carboplatino AUC \geq 4 mg/ml/min, no ciclofosfamida, no doxorubicina, no oxaliplatino:

- Día 1: AR 5HT3 + dexametasona v.o./i.v.

Guía NCCN (37)

Opción A:

- Día 1: AR 5HT3 (se recomienda palonosetrón) + dexametasona v.o./i.v.
- Días 2 y 3: dexametasona v.o. o AR 5HT3 v.o.

Opción B:

- Día 1: olanzapina v.o. + palonosentrón i.v. + dexametasona v.o./i.v.
- Días 2 y 3: olanzapina v.o.

Opción C:

- Día 1: AR 5HT-3 + AR NK1 + dexametasona v.o./i.v.
- Días 2 y 3: dexametasona v.o. + aprepitant v.o. (si elegido como AR NK1).

Guía MASCC/ESMO (38)

Regímenes que contienen carboplatino: combinación de tres fármacos.

- Día 1: AR 5HT3 + AR NK1 (aprepitant/fosaprepitant) + dexametasona v.o./i.v.
- Días 2 y 3: aprepitant v.o. (días 2-3 si elegido como AR NK1).

Regímenes con ciclofosfamida, doxorubicina, oxaliplatino.

- Día 1: AR 5HT3 + dexametasona v.o./i.v.
- Días 2 y 3: considerar uso de dexametasona v.o.

Regímenes que no contienen carboplatino, no doxorubicina, no ciclofosfamida, no oxaliplatino:

- Día 1: AR 5HT3 + dexametasona v.o./i.v.

Guía SEOM (39)

- Día 1: AR 5HT3 (se recomienda palonosetrón) + dexametasona v.o./i.v.
- Días 2 y 3: dexametasona v.o.

PROFILAXIS ANTIEMÉTICA PARA TRATAMIENTOS CON POTENCIAL EMÉTICO BAJO O MÍNIMO

En este grupo de pacientes tenemos escasa evidencia. De forma general, se recomienda la administración de un agente antiemético único, como la dexametasona, un antagonista del receptor 5-HT3 o un antagonista del receptor de dopamina como profilaxis en pacientes tratados con quimioterapia de bajo riesgo emetógeno. No se recomienda la administración de ningún antiemético para la prevención de náusea de tratamientos con mínimo potencial emético.

Guía de ASCO (36)

- Día 1: AR5-HT3 o dexametasona v.o.

Guía NCCN (37)

- Día 1: AR5-HT3 o dexametasona o antidopaminérgico.

Guía MASCC/ESMO (38)

- Día 1: AR5-HT3 o dexametasona o antidopaminérgico.

Guía SEOM (39)

- Día 1: AR5-HT3 o dexametasona o antidopaminérgico.

PROFILAXIS DE LA EMESIS INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA ORAL

El potencial emético de los antineoplásicos orales aparece reflejado en la tabla IV. Se identifican dos grandes grupos:

1. Alto-moderado potencial emético: se recomienda la administración en dosis única de un AR 5HT3 de primera generación (granisetron, ondansetrón o dolasetron).
2. Bajo-mínimo de riesgo emetógeno: no se recomienda profilaxis. En caso de precisar, puede recomendarse el empleo de cualquiera de los siguientes fármacos: metoclopramida, un AR 5HT3 de primera generación o proclorperazina.

Los pacientes tratados con fármacos antineoplásicos incluidos dentro del grupo de bajo-mínimo riesgo que presenten náusea deberán ser tratados como de alto-moderado en el ciclo siguiente (37).

TRATAMIENTO ANTIEMÉTICO TRAS FALLO DE PROFILAXIS. EMESIS IMPREVISTA

El control de los vómitos tras el fracaso de la profilaxis es una situación compleja. Para su adecuado manejo, es fundamental excluir otras causas de náuseas y vómitos tales como obstrucción intestinal, hipercalcemia, sobredosificación de opioides, metástasis cerebrales, etc. Una vez excluidas dichas causas, debería revisarse si el esquema empleado ha sido el adecuado y, si es así, asociar un fármaco antiemético con un mecanismo de acción distinto a los previamente empleados (lorazepam, inhibidores de la bomba de protones, olanzapina, haloperidol, etc.).

En caso de no haber recibido olanzapina previamente, hay que considerarla de elección durante un periodo de tres días (42,36-39).

PROFILAXIS DE LA EMESIS INDUCIDA POR RADIOTERAPIA

El principal factor de riesgo de la emesis inducida por radioterapia (EIR) es la localización de la zona irradiada y su asociación con la administración de fármacos antineoplásicos. Según el riesgo emético de la irradiación distinguimos:

- Alto (irradiación corporal total) y moderado (tracto digestivo alto, craneoespinal) riesgos: se recomienda la administración de un AR5HT3 de primera generación con dexametasona.
- Bajo (tórax, cabeza y cuello, pelvis y cráneo) riesgo: se recomienda profilaxis o medicación de rescate con dexametasona, un fármaco antagonista de los receptores de la dopamina o un fármaco AR 5HT3.

TABLA V
DOSIS RECOMENDADAS DE FÁRMACOS ANTIEMÉTICOS

<i>Antagonistas del receptor de serotonina. AR5-HT3</i>	<i>Vía administración</i>	<i>Dosis</i>
Ondansetrón	i.v.	8 mg o 0,15 mg/kg
	Oral	16 mg (8 mg/12h)
Granisetrón	i.v.	1 mg o 0,01 mg/kg
	Oral	1-2 mg
Dolasetrón	Oral	100 mg
Tropisetrón	i.v.	5 mg
	Oral	5 mg
Palonosetrón	i.v.	0,25 mg
	Oral	0,5 mg
<i>Antagonistas del receptor de neuroquinina-1. ARNK1</i>		
Aprepitant	Oral	125 mg (emesis aguda) día 1 80 mg (emesis diferida) días 2 y 3
Fosaprepitant	i.v.	150 mg día 1
Rolapitant	Oral	180 mg día 1
Netupitant (NEPA)	Oral	300 mg netupitant / 0,5 mg palo día 1
<i>Corticoides</i>		
Dexametasona	Oral	Potencial emético alto. Emesis aguda 20 mg/día (12 mg si se asocia aprepitant/fosaprepitant/NEPA) Emesis diferida 16 mg/día (8 mg si se asocia aprepitant/fosaprepitant/NEPA) los días 2-4 Potencial emético moderado Emesis aguda 8 mg/día Emesis diferida 8 mg/día los días 2-3 Potencial emético bajo Emesis aguda 4-8 mg/día

Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, et al (38).

- Mínimo (extremidades, mama) riesgo: no se recomienda profilaxis antiemética. En caso de presentar EIR, se recomienda tratamiento como un bajo riesgo.

En caso de que la radioterapia se administre de forma concomitante con un agente antineoplásico, el tratamiento vendrá marcado por el potencial emético del agente antineoplásico (36-39).

TRATAMIENTO DE LA EMESIS ANTICIPATORIA

La emesis anticipatoria (EA) es una respuesta condicionada por una experiencia previa negativa con el tratamiento y que aparece antes de recibir el siguiente

ciclo. La EA la experimentan hasta un 20 % de los pacientes (48).

La forma más eficaz de controlar la EA es su prevención mediante el uso de una profilaxis antiemética adecuada antes de la administración del tratamiento antineoplásico.

La ansiedad es uno de los factores que predisponen a la aparición de EA, por lo que su control es muy complejo. Una vez que aparece deben establecerse las medidas conductuales adecuadas, como técnicas de relajación, hipnosis o la desensibilización sistemática. El empleo de benzodiazepinas también puede ayudar a su control; el lorazepam es el fármaco de elección (49). Se recomienda su uso la noche anterior y entre una y dos horas antes de la administración del tratamiento (37).

CORRESPONDENCIA:

Jesús García Gómez
 Servicio de Oncología Médica
 Complejo Hospitalario Universitario de Ourense
 C/ Ramón Puga, 56
 32005 Orense
 e-mail: jesus.garcia.gomez@sergas.es

BIBLIOGRAFÍA

- Henson LA, Maddocks M, Evans C, et al. Palliative Care and the Management of Common Distressing Symptoms in Advanced Cancer: Pain, breathlessness, nausea and vomiting, and fatigue. *J Clin Oncol* 2020;38:905-14.
- Malec M, Shega JW. Management of Gastrointestinal Symptoms (Nausea, Anorexia and Cachexia, Constipation) in advanced illness. *Med Clin N AM* 2020;104:439-54.
- Walsh D, Davis M, Ripamonti C, et al. 2016 Updated MASCC/ESMO consensus recommendations: Management of nausea and vomiting in advanced cancer. *Supportive Care in Cancer* 2017;25:333-40.
- Navari RM. Managing Nausea and Vomiting in Patients with Cancer: What Works. *Oncology (Williston Park)* 2018;32:121-5.
- Gordon P, LeGrand SB, Walsh D. Nausea and vomiting in advanced cancer. *Eur J Pharmacol* 2014;722:187191.
- Wickham RJ. Revisiting the physiology of nausea and vomiting, challenging the paradigm. *Supportive Care in Cancer* 2020;28:13-21.
- Navari RM. Nausea and Vomiting in Advanced Cancer. *Curr Treat Options in Oncol* 2020;21:14.
- Navari RM, Aapro M. Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting. *NEJM* 2016;374:1356-67.
- https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5Quick_Reference_5x7.pdf [acceso: 23-10-2020].
- Hesketh PJ. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *NEJM* 2008;358:2482-94.
- Mosa ASM, Hossain AM, Lovoie BJ, et al. Patient-Related risk factors for chemotherapy-induced nausea and vomiting: A systematic Review. *Front. Pharmacol* 2020;11:329.
- Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15(1):103-9.
- Grunberg SM, Osoba D, Hesketh PJ, et al. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity-an update. *Support Care Cancer* 2005;13(2):80-4.
- Jordan K, Chan A, Gralla RJ, et al. 2016 Updated MASCC/ESMO consensus recommendations: Emetic risk classification and evaluation of the emetogenicity of antineoplastic agents. *Supportive Care in Cancer* 2017;25:271-5.
- Aapro M, Molassiotis A, Dicato M, et al. The effect of guideline-consistent antiemetic therapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): the PAN European Emesis Registry. *Ann Oncol* 2012;23:1986-92.
16. consistency and incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting in US community oncology practice: INSPIRE Study. *J Oncol Pract* 2014;10:68-74.
- Hesketh PJ. Comparative review of 5-HT₃ receptor antagonists in the treatment of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer Invest* 2000;18:163-73.
- Del Giglio A, Soares HP, Caparroz C, et al. Granisetron is equivalent to ondansetron for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting: results of a meta-analysis on randomized trials. *Cancer* 2000;89:2031.
- Gandara DR, Roila F, Warr D, et al. Consensus proposal for 5HT₃ antagonists in the prevention of acute emesis related to highly emetogenic chemotherapy. Dose, schedule, and route of administration. *Support Care Cancer* 1998;6:237.
- Hesketh PJ. Comparative review of 5-HT₃ receptor antagonists in the treatment of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer Invest* 2000;18:163-73.
- Grunberg SM, Koeller JM. Palonosetron: a unique 5-HT₃-receptor antagonist for the prevention of chemotherapy-induced emesis. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:2297-303.
- Schwartzbert L, Barbour SY, Morrow GR, et al. Pooled analysis of phase III clinical studies of palonosetron versus ondansetron, dolasetron, and granisetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV). *Support Care Cancer* 2014;22:469-77.
- <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm310190.htm>
- http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/Ni-MUH_FV14-2012.htm [acceso 11-5-2013]
- Popovic M, Warr DG, DeAngelis C, et al. Efficacy and safety of palonosetron for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a systematic review a meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer* 2014;22:1685-97.
- Karhaus M, Schiel X, Ruhlmann C, et al. Neurokinin-1 receptor antagonists: review of their role for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adults. *Expert Review of Clinical Pharmacology* 2019;12:661-80.
- Schmoll HJ, Aapro MS, Poli-Bigelli S, et al. Comparison of Aprepitant regimen with a multiple-day ondansetron regimen, both with dexamethasone, for antiemetic efficacy in high dose cisplatin treatment. *Ann Oncol* 2006;17:1000-6.
- Gralla RJ, de Wit R, Herrstedt J, et al. Antiemetic efficacy of the neurokinin-1 antagonist, aprepitant plus a 5-HT₃ and a corticosteroid in patients receiving anthracyclines or cyclophosphamide in addition to high dose cisplatin. Analysis of combined data from two phase III randomized trials. *Cancer* 2005;104:864-8.
- Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:2822-30.
- Herrstedt J, Muss HB, Warr DG, et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and emesis over multiple cycles of moderately emetogenic chemotherapy. *Cancer* 2005;104:1548-55.
- Grunberg S, Chua D, Maru A, et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: randomized, double-blind study protocol-EASE. *J Clin Oncol* 2011;29:1495.
- Rapoport BL. Delayed Chemotherapy-Induced nausea and vomiting: pathogenesis, incidence, and current management. *Front Pharmacol* 2017;8:19.
- Schwartzberg L, Karhaus M, Rossi G, et al. Fixed combination of oral NEPA (netupitant-palonosetron) for the prevention of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving multiple cycles of chemotherapy: efficacy data from 2 randomized, double-blind phase III studies. *Cancer Med* 2019;8(5):2064-73.
- Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, et al. Recommendations for the use of antiemetics: Evidence-based, clinical practice guidelines. *Am Soc Clin Oncol* 1999;17:2971-94.
- Chu CC, Hsing CH, Shieh JP, et al. The cellular mechanisms of the antiemetic action of dexamethasone and related glucocorticoids against vomiting. *Eur J Pharmacol* 2014;722:48-54.
- Hesketh PJ, Kris KG, Basch E, et al. Antiemetics: ASCO guideline Update. *J Clin Oncol* 2020;38:2782-97.
- Ettinger DS, et al. NCCN Guidelines: Antiemesis, Version 2.2020. April 23, 2020.
- Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, et al. 2016 MASCC/ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy-and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol* 2016;27:v119-33.
- De Las Peñas R, Blasco A, de Castro J, et al. SEOM Clinical Guideline update for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (2016). *Clin Transl Oncol* 2016;18(12):1237-42.

40. Vardy J, Chiew KS, Galica J, et al. Side effects associated with the use of dexamethasone for prophylaxis of delayed emesis after moderately emetogenic chemotherapy. *Br J Cancer* 2006;94:1011-5.
41. Navari RM, Qin R, Ruddy KJ Liu H, et al. Olanzapine for the prevention of Chemotherapy-Induced nausea and vomiting. *NEJM* 2016;375:134-42.
42. Navari RM, Nagy CK, Gray SE. The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer* 2013;21:1655-63.
43. Zhou JG, Huang L, Jin SH, et al. Olanzapine combined with 5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonist (5-HT3RA) plus dexamethasone for prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in high and moderate emetogenic chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *ESMO Open* 2020; 5:e000621. DOI: 10.1136/esmoopen-2019-000621
44. Navari RM. Nausea and Vomiting in Advanced Cancer. *Curr Treat Options in Oncol* 2020;21:14.
45. García Gómez J, Pérez López ME, Álvarez Llosa RC. Emesis y quimioterapia. Más allá de los setrones y los antagonistas del receptor NK1. *Rev. Cancer* 2014;28:175-83.
46. García Gómez J, Pérez López ME, Álvarez Llosa RC. Emesis y quimioterapia. Más allá de los setrones y los antagonistas del receptor NK1. *Rev. Cancer* 2014;28:175-83.
47. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313:2456.
48. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313:2456.
49. Aapro MS, Molassiotis A, Olver I. Anticipatory nausea and vomiting. *Support Care Cancer* 2005;13(2):117-21.

Manejo de la toxicidad asociada a terapias dirigidas

S. HERNANDO POLO

Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón, Madrid

RESUMEN

A finales del siglo XX se descubrieron los oncogenes, lo que supuso el inicio de un rápido desarrollo de la oncología molecular. Actualmente disponemos de una gran variedad de terapias dirigidas que actúan de forma más selectiva que la quimioterapia clásica sobre dianas moleculares presentes en las células tumorales o en el sistema inmunológico.

Sin embargo, estas nuevas terapias también asocian eventos adversos que inicialmente suelen ser leves y reversibles, pero que si no se detectan precozmente dejarán secuelas a largo plazo. El beneficio de estos tratamientos depende en muchos casos de que se administren de forma muy prolongada, por lo que es fundamental evitar suspensiones inadecuadas.

Predominan los efectos tóxicos cutáneo-mucosos, digestivos, endocrinológicos, respiratorios y generales, como son astenia y artromialgias. Es importante la monitorización periódica de determinados parámetros clínicos y analíticos. Su tratamiento habitualmente requiere descansos terapéuticos (preferiblemente transitorios) y reducciones del nivel de dosis. En la toxicidad relacionada con la inmunoterapia, tiene especial relevancia el tratamiento inmunosupresor, inicialmente corticoideo.

PALABRAS CLAVE: Terapia dirigida. Inmunoterapia. Toxicidad. Eventos adversos. Inhibidores de *checkpoint*. Eventos inmunomediados.

ABSTRACT

At the end of the twentieth century oncogenes were discovered, which is the beginning of a rapid development of molecular oncology. We currently have a wide variety of targeted therapies, which act based on tumor molecular abnormality or immune check point, compared with traditional chemotherapies.

However, these new therapies also associate adverse events, which are initially mild and reversible, but if they are not detected early, they will leave long-term sequelae. The efficacy of these treatments depends in many cases on them being administered very long, so it is essential to avoid inadequate suspensions

The most common toxicities are cutaneous, digestive, endocrinological, respiratory or general effects such as asthenia and arthromialgia. Therapeutic monitoring of certain clinical and analytical parameters is very important. Their treatment usually requires therapeutic breaks and dose level reductions. In immune related toxicity, we often need immunosuppressive treatment, preferably corticoid therapy.

KEYWORDS: Targeted therapy. Immunotherapy. Toxicity. Adverse events. Checkpoint inhibitors. Immunologic related adverse effects.

INTRODUCCIÓN

La oncología, a lo largo del siglo xx, ha desarrollado numerosos fármacos quimioterápicos para el tratamiento del cáncer. Estos fármacos no actúan exclusivamente sobre las células tumorales, por lo que conllevan una elevada toxicidad.

En 1989, Varmus y Bishop recibieron el Premio Nobel de Medicina por el descubrimiento del origen celular de los oncogenes retrovirales (1). A partir de ese momento, los conocimientos sobre el genoma y sobre las mutaciones asociadas al cáncer crecieron de forma exponencial, lo que contribuyó al desarrollo de la oncología molecular en las últimas décadas (2).

En 1983 se describió el oncogén *her2/neu* y en 1998 la FDA aprobó el trastuzumab para el tratamiento del cáncer de mama metastásico como primera terapia dirigida (3). Desde ese momento se inició la carrera hacia la medicina personalizada con el desarrollo de numerosas terapias (4).

La oncología ha dado un giro de 360°, así como la toxicidad asociada a sus tratamientos. La terapia dirigida tiene un mejor perfil de toxicidad, pero no es un tratamiento inocuo. Además, son tratamientos a menudo crónicos, por lo que una larga exposición favorece el desarrollo de algunos eventos secundarios, en su mayoría reversibles si son diagnosticados y manejados de forma precoz. El diagnóstico tardío de estos eventos puede suponer la discontinuidad de un tratamiento potencialmente eficaz y la aparición de secuelas permanentes que limiten tratamientos posteriores.

En esta revisión se repasan los principales eventos adversos asociados a los grandes grupos de terapias dirigidas (tanto anticuerpos moleculares como inhibidores de tirosina quinasa) (4), como son los inhibidores de *Her2*, inhibidores de EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), inhibidores de ALK (reordenamiento del gen del linfoma anaplásico), inhibidores de VEGFR (receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular), inhibidores de mTOR (rapamicina en células de mamífero), inhibidores de la proteína de fusión BCR/ABL, inhibidores de PARP (polimerasa pol-ADP-ribosa), inhibidores de BRAF y MEK, inhibidores de IGFR (receptor del crecimiento de fibroblastos), enfortumab vedotina y, por último, los inhibidores de puntos de control del sistema inmune (CTLA4 y PD1) o inmunoterapia.

PAUTAS GENERALES

Los eventos adversos se gradúan del 1 al 4, habitualmente siguiendo la escala CTCAE, que se actualiza periódicamente (5). De acuerdo con el grado de toxicidad pueden facilitarse unas recomendaciones terapéuticas generales, que se recogen en la tabla I.

TABLA I
RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS GENERALES
EN EL MANEJO DE LA TOXICIDAD POR TERAPIA
DIRIGIDA

<i>Grado de toxicidad CTCAE</i>	<i>Descripción</i>	<i>Recomendación terapéutica</i>
Grado 1	Asintomático	Vigilancia estrecha en 3-5 días
		Tratamiento sintomático
		Continúa tratamiento
Grado 2	Moderado-leve	Tratamiento sintomático
		Descanso terapéutico
		Reiniciar a dosis plenas (grado ≤ 1)
Grado 3	Sintomatología grave	Tratamiento sintomático
		Descanso terapéutico
		Reiniciar con reducción de dosis
Grado 4	Riesgo vital	Tratamiento sintomático
		Suspensión definitiva de la terapia dirigida

INHIBIDORES DE *HER2*

HER2 es un oncogén implicado en la regulación del ciclo celular que se sobreexpresa en el 25 % de los cánceres de mama. Su sobreexpresión es un factor predictivo de respuesta a estos fármacos. Disponemos de varios, como el trastuzumab, el pertuzumab, el lapatinib y el anticuerpo conjugado ado-trastuzumab emtansina. Se trata de fármacos con buen perfil de toxicidad en los que destaca la cardiotoxicidad como efecto adverso más relevante, fundamentalmente asociada de trastuzumab y lapatinib.

La cardiotoxicidad típica supone un descenso de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), habitualmente asintomática. No es dosis dependiente y es reversible, a diferencia de la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas (6).

Se han descrito factores predisponentes, como el tratamiento previo (y, sobre todo, concomitante) con antraciclinas, la presencia de HTA, la diabetes y cardiopatía previa.

Recomendaciones de seguimiento: se recomienda medición de FE basal (preferiblemente mediante ecocardiograma, aunque también puede calcularse mediante angiografía radioisotópica o MUGA) y repetir trimestralmente mientras dure el tratamiento con trastuzumab; semestralmente durante los siguientes dos años y anualmente hasta completar cinco años si se administran también antraciclinas.

El tratamiento debe interrumpirse en cualquiera de estos tres supuestos:

1. Sintomatología de insuficiencia cardíaca.
2. FEVI menor de 55 %.
3. Disminución de la FEVI de al menos el 10 % respecto a la basal o del 5 % si es sintomático.

La FE debe reevaluarse tres semanas después y hay que reiniciar el tratamiento en función del equilibrio riesgo-beneficio (7).

En casos de insuficiencia cardíaca sintomática (incidencia del 1 %), debe tratarse de la forma habitual, incluyendo diuréticos, IECA o ARA II y betabloqueantes. Se encuentra en estudio la administración preventiva de estos fármacos antes del tratamiento con trastuzumab (3).

También se han descrito la aparición de arritmias y prolongación del intervalo QT, especialmente cuando se administran con otros fármacos que potencien estos efectos.

Otros eventos comunes, sobre todo con el lapatinib, incluyen toxicidad de tipo digestivo (diarrea y transaminitis) y de tipo cutáneo (eritrodisestesia palmo-plantar y reacción acneiforme). El manejo de la toxicidad cutánea se describe en detalle en el apartado de inhibidores de EGFR.

Asociadas a la administración de pertuzumab, se han objetivado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilácticas y tormenta de citoquinas (se describe posteriormente en el apartado de inmunoterapia) (8).

INHIBIDORES DE EGFR

El factor de crecimiento epidérmico es clave en la proliferación de las células tumorales y uno de los primeros estudiados como diana terapéutica. Disponemos de dos tipos de fármacos:

- Los TKI (inhibidores tirosina quinasa) son fármacos indicados en el tratamiento del cáncer de pulmón no de células pequeñas con mutaciones activadoras del EGFR. Disponemos de varios fármacos: los de primera generación (gefitinib y erlotinib) y los de segunda y sucesivas (afatinib, osimertinib y dacomitinib) (9).
- Los anticuerpos moleculares contra EGFR, indicados en el tratamiento de tumores digestivos sin mutación en *KRAS* y de cabeza y cuello; entre ellos, el cetuximab y el panitumumab (10).

En ambos grupos farmacológicos predominan la toxicidad cutánea y la digestiva tipo diarrea. Como diferencia fundamental entre ambos grupos, destaca la posibilidad, aunque infrecuente, de reacciones de hipersensibilidad y tormenta de citoquinas con los anticuerpos anti-EGFR, y que se describe en detalle en el apartado de inmunoterapia (8).

TOXICIDAD CUTÁNEA

Es el evento adverso más precoz (dos semanas) y el más frecuente, descrito hasta en el 80 % de los casos. Se ha estudiado su papel como factor predictivo de respuesta.

La alteración cutánea más frecuente es el *rash* acneiforme y de forma algo más tardía, xerosis, paroniquia y tricomelia.

Podemos distinguir tres grados de toxicidad (11, 12):

- Leve: eritema y sequedad mínimamente sintomática.
- Moderada: eritema, pápulas y pústulas. Limita parcialmente la actividad diaria. Uñas: eritema y dolor con supuración periungueal.
- Severa: intolerable para el paciente por extensión y sintomatología. Resulta imprescindible realizar un descanso terapéutico hasta la mejoría de la toxicidad.

Al ser un evento tan frecuente, se recomienda el inicio de un tratamiento preventivo ante síntomas mínimos (eritema, picor o sequedad), en los que debe adiestrarse al paciente.

Las medidas básicas de prevención incluyen:

- Uso diario de loción hidratante con emolientes, y preferiblemente con antimicrobianos, que sustituyan al jabón.
- Aplicación de vaselina en la zona periungueal y adecuado cuidado e higiene de las uñas, evitando manicuras y pedicuras.
- Crema solar con SFP 50 debido a que la radiación ultravioleta empeora el acné y para evitar daños (debido a la fotosensibilidad asociada a las tetraciclinas).
- Ante mínima sintomatología, deberá iniciarse tratamiento con corticoides tópicos y con tetraciclinas orales y mantenerlo un mínimo dos semanas. Además, podrá asociarse antihistamínico como tratamiento sintomático para el prurito.

ENTERITIS

Es uno de los eventos adversos más comúnmente asociados a cualquier tipo de tratamiento oncológico y su diagnóstico y su tratamiento no difieren del asociado a la diarrea producida por quimioterápicos clásicos. Más frecuente con afatinib y dacomitinib.

Habitualmente aparece en grado leve y suele controlarse con medidas dietéticas y fármacos como loperamida.

OTROS

Se describen otros eventos adversos, entre los que destacan la astenia, la transaminitis y la neumonitis. Más adelante en este artículo se describe el manejo de estos eventos, comunes a otros fármacos.

INHIBIDORES ALK

Los inhibidores de ALK están indicados en el tratamiento de cáncer de pulmón no de células pequeñas con reordenamientos aberrantes del gen ALK.

Disponemos de varios fármacos de este grupo, como crizotinib, alectinib, brigatinib, ceritinib y lorlatinib (13). Su perfil de toxicidad es en muchos aspectos superponible al de los TKI anti-EGFR. Destacan los siguientes eventos:

ENTERITIS

Cursa con diarrea y malestar digestivo. Destaca por frecuencia e intensidad la diarrea asociada a ceritinib, que puede condicionar el abandono terapéutico hasta en el 9 % de los casos.

Su manejo es similar al de cualquier diarrea tóxica, con loperamida, hidratación y reposo digestivo. En caso de persistencia de grado 2 o superior, se recomienda suspender el tratamiento hasta la mejoría y reiniciar con reducción de dosis (13).

HEPATOTOXICIDAD

Es un evento frecuente, en la mayoría de las ocasiones reversible y leve, al menos inicialmente (14).

Seguimiento recomendado: realizar bioquímica hepática quincenal durante los primeros dos meses de la terapia y posteriormente de forma mensual.

El tratamiento debe suspenderse de forma definitiva si las transaminasas superan entre tres y cinco veces el límite de la normalidad (LSN) en función de si asocia o no elevación de la bilirrubina ($2 \times$ LSN).

NEUMONITIS

Evento infrecuente, pero grave, más destacado con brigatinib, con incidencias del 3-9 %. Se describe en detalle en el apartado de anti-VEGFR.

CARDIOTOXICIDAD

Importante por su relevancia, aunque mayoritariamente ocurre de forma asintomática. Se ha descrito la aparición de bradicardia sinusal y prolongación del intervalo QT hasta en el 10-20 % de las ocasiones según el fármaco implicado. Resulta más frecuente con brigatinib, ceritinib y crizotinib (15).

Recomendación de seguimiento: realizar electrocardiograma basal y repetir posteriormente en caso de desarrollo de bradicardia o clínica cardiológica, especialmente cuando de forma concomitante el paciente reciba otros fármacos que potencien estos efectos, como los betabloqueantes.

Interrupción del tratamiento: en caso de bradicardia o alteración del QT sintomática o asintomática de grado 3. Reintroducir sin reducción en grado 2; en grados superiores, puede mantenerse la dosis si existiera otro factor precipitante que pueda eliminarse (como, por ejemplo, betabloqueantes).

HTA

Sobre todo con el brigatinib (16). Se relaciona potencialmente con cardiotoxicidad. Se describe su manejo en el apartado de terapia anti-VEGFR.

MIALGIAS

Se ha descrito este efecto con alectinib y brigatinib; incluso puede cursar con daño muscular, motivo por el que se recomienda control analítico con CPK durante el primer mes de tratamiento. Se recomienda asociar analgesia de forma individualizada.

TERAPIA ANTIANGIOGÉNICA (ANTI-VEGFR)

El factor de crecimiento del endotelio vascular es clave en la producción de angiogénesis tumoral y, de forma secundaria, en la proliferación y en la diseminación de células tumorales. Disponemos de dos tipos de fármacos:

- TKI anti-VEGFR. Son habitualmente inhibidores multiquinasa indicados fundamentalmente en cáncer renal, tiroideo y tumores neuroendocrinos. Incluyen, entre otros, sorafenib, sunitinib, pazopanib, axitinib, vandetanib, regorafenib, lenvatinib y cabozantinib (17).
- Anticuerpos moleculares contra VEGFR, entre los que figura el bevacizumab, con diversas indicaciones clínicas para el tratamiento del cáncer de cérvix, de ovario, renal, colorrectal y de glioblastoma, entre otras (18). Existen otros anticuerpos

que actúan en esta vía, como ramucirumab y aflibercept (19).

Son efectos tóxicos de clase los relacionados con el sistema cardiovascular (20). Entre otros, podemos destacar:

HTA

Definida como TA > 130/80 mmHg de forma mantenida. Es un evento frecuente, precoz y dosis dependiente.

Recomendación de seguimiento: monitorización basal de TA y, posteriormente, de forma semanal.

Prevención: se recomienda tener un buen control basal de los factores de riesgo cardiovascular, incluyendo HTA previa.

Recomendación terapéutica: Con HTA de grado 2 o superior (> 140/90 mmHg) se recomienda una dieta baja en sal y tratamiento antihipertensivo, que deberá ir asociándose en este orden: IECA o ARA II, diuréticos, betabloqueantes (precaución con pazopanib por riesgo de interacción y prolongar intervalos QT/PR) y calcioantagonistas dihidropirimidínicos como el amlodipino y nitratos, especialmente con antecedentes de cardiopatía isquémica.

Interrupción del tratamiento antiangiogénico: debe suspenderse en los grado 3 y 4 o en grado 2 persistente, intentando reintroducir a dosis plenas.

PROTEINURIA

Se desarrolla en el 65 % de los casos, sobre todo asociada a bevacizumab. Suele preceder al desarrollo de hipertensión.

Recomendaciones: debe realizarse estudio de orina basal y antes de cada ciclo. Si se alcanza proteinuria de grado 2, debe realizarse estudio de orina de 24 horas.

Interrupción del tratamiento: se indica descanso terapéutico transitorio en proteinuria de grados 2 y 3 y definitivamente si se desarrolla un síndrome nefrótico (> 3,4 g/orina de 24 horas).

CARDIOTOXICIDAD

Infrecuente en su forma sintomática (1-2 %), pero llega a frecuencias del 25 % en asintomáticos, en los que se objetiva descenso de la FEVI. También se han descrito arritmias y prolongación de intervalos PR y QT (6,21).

Recomendación de seguimiento: en pacientes con cardiopatía previa o con factores de riesgo cardiovascular, debe realizarse estudio basal con electrocardiograma y ecocardiograma, que se repetirán trimestralmente.

Recomendaciones terapéuticas: se recomiendan medidas habituales de manejo de la insuficiencia cardíaca o arritmias. Se recomienda una estrecha colaboración con el servicio de cardiología, especialmente en casos graves.

Interrupción del tratamiento: debe suspenderse cuando la FE sea inferior a 50 % o se objetive una disminución de al menos un 20 % respecto al control previo. En casos de toxicidad de grado 4, debe suspenderse definitivamente.

FENÓMENOS TROMBOEMBÓLICOS

Se asocian eventos tromboticos arteriales, principalmente tromboembolismo pulmonar (TEP) y trombosis venosa profunda (aunque la relación con el tratamiento antiangiogénico está más en duda en los eventos venosos). Especialmente asociados con bevacizumab y aflibercept, en personas mayores de 65 años y con antecedentes previos de eventos tromboticos (22).

Recomendaciones terapéuticas: el tratamiento fundamental es la anticoagulación, fundamentalmente con heparinas de bajo peso molecular. Además, tratamiento sintomático, asociando oxigenoterapia, soporte hemodinámico y medidas antiedema.

Interrupción del tratamiento: transitoria en casos de trombosis venosa y definitiva en caso de TEP severo y en eventos arteriales de otro tipo. Individualmente puede valorarse su reintroducción en función del riesgo-beneficio.

HEMORRAGIAS

Asociadas a la terapia antiangiogénica es frecuente la aparición de epistaxis y la gingivorragia; otros tipos de sangrado son menos frecuentes. Como recomendaciones terapéuticas debe valorarse taponamiento local y corrección de factores precipitantes como trombopenia o coagulopatía.

PERFORACIÓN GASTROINTESTINAL Y FÍSTULAS VISCERALES

Son una urgencia quirúrgica y tienen una elevada mortalidad, de hasta el 50 %. Están relacionadas fundamentalmente con el bevacizumab. Son factores predisponentes la cirugía o la radioterapia abdominal reciente, así como la presencia de carcinomatosis peritoneal.

Recomendación: debe instruirse al paciente en la sintomatología de alarma (dolor abdominal brusco, fiebre y vómitos) para solicitar precozmente atención médica urgente.

El diagnóstico se realiza ante cuadro de abdomen agudo asociado a elevación de reactantes de fase aguda y confirmación en TAC abdominal.

Tratamiento: medidas de estabilización hemodinámica, antibioterapia de amplio espectro, reposo digestivo y cirugía reparadora urgente.

HEMATOTOXICIDAD

A diferencia de la clásica toxicidad hematológica, las nuevas terapias producen fundamentalmente linfopenia, lo que favorece las infecciones por gérmenes oportunistas e infecciones virales.

Recomendaciones: en caso de linfopenia febril, debe descartarse infección viral activa e iniciar tratamiento antiviral si existe. Este efecto merece especial atención en el contexto actual de pandemia por la COVID.

HIPOTIROIDISMO

Es un efecto de clase, fundamentalmente asociado a los TKI.

Recomendaciones: realizar estudio tiroideo basal y monitorizar posteriormente cada 4-12 semanas. Su tratamiento es superponible al recomendado en el hipotiroidismo asociado a inmunoterapia, comentado posteriormente en este artículo.

HEPATOTOXICIDAD

Evento asociado a los TKI, especialmente con el pazopanib. Recomendación: realizar bioquímica hepática basal y repetirla quincenal o mensualmente según el fármaco implicado.

Tratamiento: se actuará según el grado de toxicidad, de forma similar a lo recomendado en el apartado de los inhibidores de ALK.

LEUCOENCEFALOPATÍA POSTERIOR REVERSIBLE

Se trata de una toxicidad neurológica aguda de baja incidencia que cursa con cefalea, convulsiones, pérdida de agudeza visual, HTA y lesiones simétricas hiperintensas en la RMN cerebral.

Prevención: tratamiento adecuado de la hipertensión arterial.

Tratamiento: debe suspenderse el tratamiento antiangiogénico y reiniciarse a dosis plenas tras la recuperación.

TOXICIDAD CUTÁNEA (SÍNDROME MANO-PIE)

Es un efecto de clase asociado a los TKI que consiste en la aparición de ampollas y, posteriormente, de lesiones

hiperqueratósicas dolorosas en zonas de presión y flexuras. Aparece precozmente, en las primeras semanas de tratamiento (12,23).

Recomendación: es importante instruir al paciente y recomendarle el uso de ropa y de calzado cómodo y flexible, además de una adecuada higiene personal. Antes del inicio del tratamiento se recomienda la eliminación de lesiones hiperqueratósicas previas en una unidad de podología; sin embargo, no se recomienda la eliminación de estas lesiones una vez iniciada la terapia.

Recomendaciones terapéuticas: deben emplearse cremas hidratantes con agentes queratolíticos como la urea o el ácido acetilsalicílico, corticoterapia tópica y analgesia de forma individualizada.

Interrupción del tratamiento: con toxicidad de grado 2 puede continuarse el tratamiento con reducción de dosis hasta la recuperación y posteriormente reescalar al nivel inicial de dosis. En grado 3 o superior es necesario realizar descanso terapéutico y posteriormente reintroducirlo con dosis reducidas.

DECOLORACIÓN DE PIEL Y DEL PELO

Aunque no pone en riesgo la salud del paciente, por su relevancia estética es conveniente dar información adecuada (24). Es reversible y no requiere ningún tratamiento específico.

INHIBIDORES DE mTOR

Son fármacos que bloquean la proliferación celular y están indicados en el tratamiento del cáncer renal, en los tumores neuroendocrinos y en el cáncer de mama. Actualmente disponemos del everolimus y el temsirolimus. Entre sus efectos secundarios destaca la toxicidad metabólica y los siguientes:

EVENTOS METABÓLICOS

Se ha descrito hiperglucemia (25), dislipemia, hipofostatemia y elevación asintomática de enzimas pancreáticas. Se recomienda la realización de analítica antes de cada ciclo para monitorizar estos aspectos, pero el seguimiento de enzimas pancreáticas no es necesario.

La hiperglucemia, más frecuente en pacientes previamente diabéticos, debe tratarse de acuerdo con las guías habituales de manejo de pacientes diabéticos. Se recomienda dieta cardiosaludable, ejercicio físico y tratamiento con antidiabéticos orales o insulina.

La hipertrigliceridemia es un evento con menor riesgo de complicaciones agudas. Su tratamiento con fármaco hipolipemiente, para evitar complicaciones cardiovasculares a largo plazo, debe indicarse en función

de la supervivencia esperable del paciente. Sin embargo, sí debe tratarse una hipertrigliceridemia severa, por encima de 500 mg/dl, por su relación con episodios de pancreatitis aguda.

La hipofosfatemia ocurre en el 8 % de los casos. Deben monitorizarse mensualmente los niveles de fósforo, de magnesio y de calcio y suplementarse oralmente en caso de déficit. En hipofosfatemias severas, inferiores a 1 mg/dl, debe suspenderse el tratamiento y administrarse suplementos endovenosos.

NEUMONITIS INTERSTICIAL

Trastorno inflamatorio difuso de la vía aérea inferior. Aparece entre los dos y los cuatro meses desde el inicio del tratamiento, mayoritariamente subclínica.

Su diagnóstico y su tratamiento son superponibles al de la neumonitis inmunomediada, descrita posteriormente en este artículo.

TOXICIDAD CUTÁNEA (RASH MACULOPAPULAR EN ZONAS EXPUESTAS) Y MUCOSA (MUCOSITIS ORAL)

Se recomiendan medidas preventivas, como evitar tóxicos y fotoexposición, así como tratamiento de apoyo con corticoterapia tópica, antihistamínicos y enjuagues orales con formulaciones que contengan dexametasona, antimicrobianos y anestésicos (26).

INHIBIDORES DE PARP

Disponemos de cuatro fármacos IPARP, indicados en tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario y en desarrollo en otros tumores, con mutación somática o germinal en genes *BRCA* 1 o 2. Estos cuatro fármacos son olaparib, niraparib, rucaparib y veliparib (27).

Aunque presentan un perfil de toxicidad favorable, pueden presentar toxicidad de grados 3-4, fundamentalmente hematológica (28).

TOXICIDAD HEMATOLÓGICA

Afecta de forma más relevante a la serie roja y a las plaquetas. Suele ocurrir dentro del primer mes de tratamiento y el fármaco que produce mayor toxicidad hematológica es el niraparib. En los estudios iniciales se describió una mayor incidencia de síndrome mielodisplásico o leucemia aguda; sin embargo, en estudios posteriores no se encontraron diferencias con la rama control.

Se observa anemia en el 35-50 % de los casos, trombopenia en el 60 % y neutropenia en el 30 % de los pacientes tratados con niraparib. Aproximadamente

la mitad de los casos son de grado 3-4. Con otros IPARP el porcentaje de toxicidad hematológica, especialmente de grado severo, es considerablemente inferior.

Debido a la importante toxicidad hematológica asociada a niraparib, se recomienda:

- Hemograma semanal durante el primer mes y cada vez que se reinicie el fármaco tras un descanso terapéutico. Con los otros fármacos IPARP puede realizarse un control mensual desde el inicio.
- Ajustar la dosis inicial a criterios radar (dosis de 200 mg/día si el peso es menor de 77 kg o el recuento plaquetario basal < 150000). De esta forma, evitaremos eventos adversos e interrupciones de dosis sin comprometer la eficacia del tratamiento (29).
- En caso de trombopenia de grado 2 y neutropenia y anemia de grado 3 o superiores, debe suspenderse el tratamiento hasta la normalización del recuento y reiniciar con reducción de dosis. En caso de toxicidades hematológicas inferiores, puede reiniciarse con la misma dosis.

TOXICIDAD DIGESTIVA

Predominantemente náuseas y vómitos, que suelen ser manejables con procinéticos y mejoran si se recomienda una toma nocturna en los fármacos de administración única diaria.

TRANSAMINITIS

Con rucaparib se han descrito elevaciones transitorias y precoces de las transaminasas, sin datos de colestasis (fosfatasa alcalina y bilirrubina normales). En este caso, las transaminitis de grado 2 y 3 pueden manejarse con una suspensión transitoria del tratamiento, que se reinicia posteriormente sin reducción de dosis en menos de dos semanas. Si no es posible reiniciar en dos semanas o en casos de toxicidad de grado 3 con signos de colestasis, la reintroducción debe realizarse con descenso de dosis.

INSUFICIENCIA RENAL

Descrita con olaparib y rucaparib. En ocasiones ocurren elevaciones transitorias y autolimitadas de la creatinina, que pueden manejarse con descansos terapéuticos transitorios.

OTRAS

HTA (se recomienda control tensional mensual), astenia, mialgias.

INHIBIDORES DE BRAF Y MEK

Engloban una serie de fármacos indicados fundamentalmente en el tratamiento del melanoma. Su toxicidad predominante es de tipo cutáneo (30).

Hasta en un 20 % de los casos se objetiva la aparición de segundos tumores cutáneos (carcinoma escamoso y queratoacantomas), cuyo tratamiento es quirúrgico (31).

No se ha encontrado mayor incidencia de melanomas, pero sí aparición de lesiones hiperpigmentadas y variaciones en las ya existentes que hay que vigilar estrechamente.

La combinación entre inhibidores BRAF con inhibidores de MEK disminuye la toxicidad cutánea de los primeros, además de aumentar la eficacia en el tratamiento del melanoma.

SÍNDROME MANO-PIE

30 % con inhibidores de BRAF. Descrito previamente en el apartado de terapia antiangiogénica.

RASH MACULOPAPULAR

Especialmente asociado en casos de pacientes previamente tratados con inmunoterapia. Se trata de una respuesta inflamatoria inespecífica que requiere realizar descanso terapéutico e iniciar tratamiento con corticoides tópicos. Tras su resolución, habitualmente puede reiniciarse el tratamiento sin reducción de dosis.

ALOPECIA

Aparece en el 20 % de los casos, con menor frecuencia en tratamientos combinados. Puede tratarse con minoxidil.

INHIBIDORES DE FGFR

Se trata de un grupo farmacológico de nuevo desarrollo para el tratamiento de carcinomas uroteliales y colangiocarcinomas que presenten mutación en el gen *FGFR*. Disponemos de erdatinib y pemigatinib.

Como efecto de clase de este tipo de fármacos destaca la hiperfosfatemia, que se produce en el 60 % de los casos, habitualmente leve-moderada y precoz tras el inicio del tratamiento como resultado de la inhibición de la excreción de fósforo en túbulo proximal.

Se recomienda dieta baja en fósforo y quelantes del mismo. Si no hay un adecuado control, el fármaco debe suspenderse transitoriamente.

Entre otros de sus efectos secundarios destacan la hiponatremia y las toxicidades mucocutáneas como síndrome de mano-pie, ya descrito previamente en este artículo (32).

ENFORTUMAB VEDOTIN

Es un anticuerpo monoclonal que se une a la proteína Nectin-4, en desarrollo para el tratamiento de carcinomas uroteliales metastásicos (33). Entre sus eventos adversos más relevantes destaca la neuropatía periférica (está indicado suspender el fármaco en grado 2 o superior) y la toxicidad ocular (se recomienda de forma preventiva adecuada hidratación ocular y evitar el uso de lentillas; una vez presentada, requiere tratamiento con corticoides tópicos y valoración oftalmológica). También es frecuente la toxicidad cutánea.

INMUNOTERAPIA

Existen dos grandes grupos de tratamientos inmunoterápicos (34):

- Anticuerpos anti CTLA4, como el ipilimumab.
- Inhibidores de la vía PD-1 y anti-PDL-1, como nivolumab, pembrolizumab, avelumab y durvalumab.

Han supuesto una revolución en el tratamiento oncológico, con un perfil de toxicidad muy favorable. Sin embargo, tampoco son inocuos: producen los eventos adversos denominados inmunomediados. La tasa de toxicidad es mayor con los anticuerpos anti-CTLA4 y en las combinaciones.

Podemos distinguir un claro perfil temporal en el desarrollo de los eventos adversos relacionados con la inmunoterapia que nos servirá de ayuda a la hora de hacer *screening* activo de los mismos (35) (Fig. 1).

Los eventos cutáneos y las endocrinopatías requieren un tratamiento específico, mientras que el resto se trata siguiendo las siguientes recomendaciones generales (36):

- Grado 1: mínimamente sintomático o asintomático. Puede mantenerse el tratamiento inmunoterápico y realizar seguimiento estrecho.
- Grado 2: síntomas moderados, sin riesgo vital. Debe realizarse tratamiento sintomático y descanso terapéutico hasta la recuperación a grado 1. De forma individualizada puede añadirse corticoterapia a dosis de 0,5 mg/kg al día.
- Grado 3, severo, y grado 4, riesgo vital: requieren hospitalización y suspensión definitiva de la inmunoterapia (en grado 3 hay que individualizar y valorar riesgo-beneficio), tratamiento de soporte e inicio de corticoterapia a dosis de 1-2 mg/kg al día vía endovenosa (metilprednisolona o equivalente). Una vez recuperado a grado 2, hay que iniciar un lento descenso corticoideo en no menos de un mes.

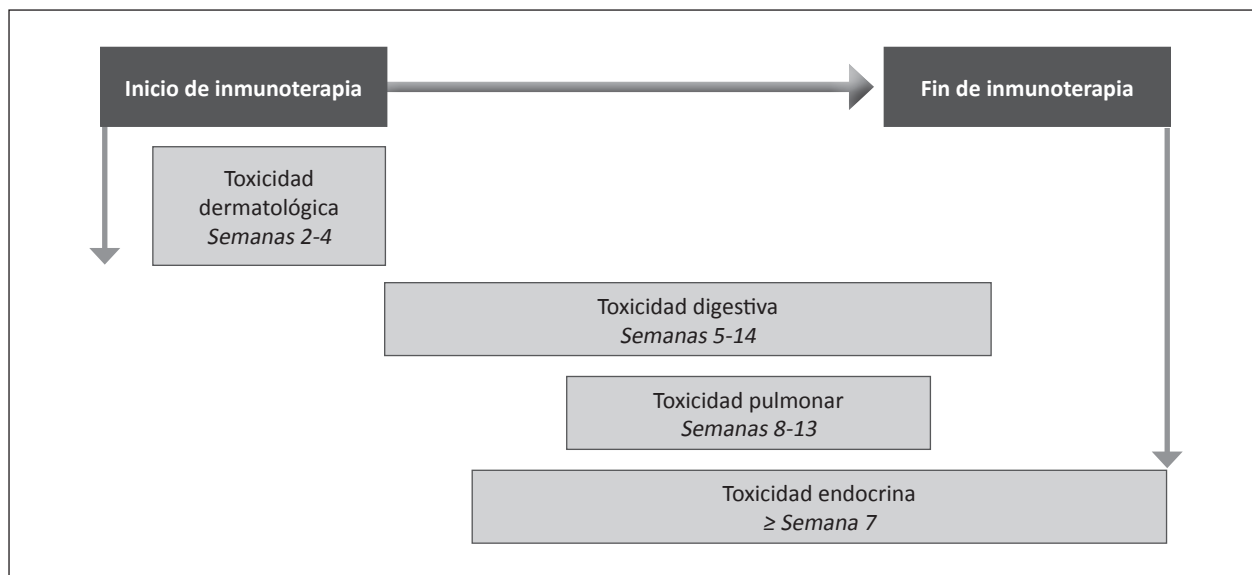


Fig. 1. Perfil temporal eventos inmunomediados.

Si el paciente empeora o no hubiera mejoría en tres días, se recomienda añadir tratamiento inmunosupresor.

REACCIÓN INFUSIONAL

Se trata de una reacción aguda durante la administración de la inmunoterapia, que a menudo es infrecuente y leve. No suele recomendarse premedicación sistemática, salvo en algunos casos, como con la administración de avelumab.

Cursa con manifestaciones cutáneas (prurito, *rash*, eritema, angioedema...), respiratorias (broncoespasmo, disnea...), cardíacas (hipo o hipertensión arterial y alteración de la frecuencia cardíaca), gastrointestinales (dolor abdominal, emesis...) y, en el caso de reacciones más severas, angina e incluso la muerte. Nuevos fármacos...

Existen tres tipos de reacciones infusionales:

1. Tormenta de citoquinas: descrita con la terapia de células T CAR, así como con anticuerpos anti-CD20 y, muy infrecuentemente, con algunas terapias dirigidas, como cetuximab o trastuzumab (8). Clínicamente es similar a una reacción anafiláctica y puede llegar a producir fallo multiorgánico. Análíticamente podemos objetivar aumento de IL-6. Para tratarlo se recomienda soporte hemodinámico, antipiréticos, oxigenoterapia y anticuerpos contra la IL-6, como el tocilizumab.
2. Reacciones anafilácticas: mediadas por liberación de sustancias de mastocitos y basófilos. Muy severas, especialmente en caso de reexposición. Infrecuentes con inmunoterapia. Su tratamiento requiere adrenalina, corticoides y antihistamínicos.
3. Reacciones infusionales: más leves, sin necesitar adrenalina habitualmente.

TOXICIDAD GENERAL

Astenia, cuadro pseudogripal y artromialgias.

Son efectos comunes, principalmente las artromialgias, con una incidencia de hasta el 12 % con los inhibidores de PD1. No existe un tratamiento específico. Se recomienda hidratación, analgesia y descartar otras patologías, como enfermedad reumática, progresión o endocrinopatía.

TOXICIDAD DIGESTIVA

Enteritis

Más infrecuente a nivel de tracto digestivo superior (esofagitis y gastroduodenitis) y más común en forma de enterocolitis, que cursa con diarrea, dolor abdominal y, en casos más severos, hematoquecia y fiebre (37). Más asociada con los inhibidores de CTLA4 (30 % en cualquier grado, 16 % en grados 3-4).

Recomendaciones diagnósticas: analítica, estudio de heces (coprocultivo, toxina clostridioides y calprotectina fecal) y colonoscopia en casos severos. Recomendaciones terapéuticas: seguir recomendaciones generales (Tabla III), hidratación, reposo digestivo y fármacos antimotilidad intestinal (loperamida).

Hepatitis tóxica

Es un efecto común (25 %) y mayoritariamente asintomático, siempre que se realice una adecuada monitorización con bioquímica hepática antes de la administración de cada ciclo (38).

TABLA II
MANEJO DE ENDOCRINOPATÍAS INMUNOMEDIADAS

	<i>Hipofisitis</i>	<i>Tiroiditis</i>	<i>Hipotiroidismo</i>	<i>Hipertiroidismo</i>	<i>Insuficiencia suprarrenal</i>
Pruebas complementarias	Estudio hormonal completo	Estudio hormonal tiroideo	Estudio hormonal tiroideo	Estudio hormonal tiroideo	Cortisol, ACTH, aldosterona y renina
	RMN cerebral	Ecografía de tiroides			
Corticoides	1-2 mg/kg al día	No, salvo casos graves	No requiere	No requiere, salvo en enfermedad de Graves Basedow	Hidrocortisona Fludrocortisona
Hormona sustitutiva	Sí, las deficitarias		Levotiroxina	No	No, salvo los corticoides ya descritos
Suspender inmunoterapia	Sí, transitoriamente	No, salvo riesgo vital	No, salvo en riesgo vital	No, salvo en enfermedad de Graves Basedow	Sí, transitoriamente

TABLA III
RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS GENERALES EN EL MANEJO DE LA TOXICIDAD INMUNOMEDIADA

<i>Grado de toxicidad CTCAE</i>	<i>Descripción</i>	<i>Recomendación terapéutica</i>
Grado 1	Asintomático	Vigilancia estrecha en 3-5 días Tratamiento sintomático Continúa tratamiento
Grado 2	Moderado-leve	Tratamiento sintomático Descanso terapéutico y reiniciar al recuperar (grado ≤ 1) Valorar corticoides 0,5 mg/kg al día o corticoterapia tópica según localización
Grado 3	Sintomatología grave	Tratamiento sintomático Suspensión definitiva (valorar riesgo-beneficio) Corticoides 1-2 mg/kg al día Si no mejora, añadir inmunosupresor
Grado 4	Riesgo vital	Tratamiento sintomático Suspensión definitiva Corticoides 2 mg/kg al día Si no mejora, añadir inmunosupresor

Recomendaciones diagnósticas: analítica con serologías de virus de hepatitis, prueba de imagen hepática y biopsia en casos severos.

Recomendaciones terapéuticas: seguir las recomendaciones generales (Tabla III). En caso de requerir tratamiento inmunosupresor, debe evitarse el uso de influximab por incrementar el riesgo de hepatotoxicidad.

Pancreatitis

Infrecuente (menos del 2 %) y habitualmente asintomática, que cursa con elevación de las enzimas pancreáticas (lipasa y amilasa).

ENDOCRINOPATÍAS

Evento común, descrito hasta en el 30 % de los casos. Afecta al eje hipotálamo-hipofisario-glandular (gónadas, glándula suprarrenal, páncreas y tiroides).

Se recomienda realizar monitorización basal y de las hormonas tiroideas cada 4-12 semanas (39).

A diferencia del resto de toxicidades, no son reversibles y para su tratamiento suele ser suficiente reponer la hormona deficitaria, sin suspender la inmunoterapia ni añadir tratamiento corticoideo. Podemos distinguir los siguientes cuadros:

Patología tiroidea

Es el efecto adverso endocrinológico más frecuente (10 %). Predomina el hipotiroidismo y, sobre todo, asociado a inhibidores de PD-1. Dentro de la patología tiroidea podemos encontrar en este orden:

- Hipotiroidismo, primario o secundario, aproximadamente en el 9 % de los casos. Puede ir precedido de fase de hipertiroidismo inicial o tiroiditis, por lo que en estos procesos siempre debe vigilarse un posible hipotiroidismo residual posterior. Recomendación terapéutica: está indicado iniciar levotiroxina con elevaciones de TSH > 10 mU/L o en hipotiroidismo sintomático (astenia, estreñimiento, bradicardia, aumento de peso e insuficiencia cardíaca).
- Hipertiroidismo primario o secundario (T3 y T4 elevadas con TSH elevada). En general, leve y autolimitada. En casos severos, como la enfermedad de Graves-Basedow, debe iniciarse tratamiento antitiroideo y corticoterapia a dosis altas.
- Tiroiditis, menos frecuente: 5 %. Puede ser asintomática o manifestarse con dolor local y síntomas de hipotiroidismo o hipertiroidismo. En casos graves se recomienda corticoterapia.

Insuficiencia suprarrenal

En relación con adrenalitis, objetivada en el 3-4 % de los pacientes. Cursa con dolor abdominal, náuseas, astenia, hipotensión y fiebre; en grado máximo, crisis suprarrenal con *shock* hipovolémico. A nivel analítico, hiperkaliemia, hipoglucemia e hiponatremia.

- Tratamiento: reposición hormonal (hidrocortisona y fludrocortisona), corrección hidroelectrolítica y reposición hídrica.

HIPOFISITIS

Ocurre en el 2-17 % de los pacientes tratados con anti-CTLA4. Puede cursar astenia, debilidad muscular, cefalea y alteraciones visuales (39).

Puede ocasionar déficits en una o varias hormonas y puede ser una urgencia.

Recomendación terapéutica: reposición de las hormonas deficientes (empezando siempre por la hidrocortisona), suspensión transitoria de la inmunoterapia e iniciar corticoterapia sistémica. Es prioritaria su valoración por el servicio de endocrinología.

DIABETES MELLITUS (DM) INSULINO-DEPENDIENTE

Es un evento infrecuente (menos del 1 %), sobre todo asociado con anti-PD-1 (40).

Se recomienda monitorización de la glucemia antes de cada administración del fármaco.

Recomendación terapéutica: insulino terapia y valoración por endocrinología. Se recomienda evitar el empleo de corticoides y suspender transitoriamente la inmunoterapia (19,26).

NEUMONITIS

Inflamación difusa de vía aérea inferior, sobre todo en relación con anti-PD1 y a partir del segundo mes de tratamiento.

Recomendaciones diagnósticas: TAC de tórax, pruebas de función respiratoria y fibrobroncoscopia con lavado alveolar y, si lo requiere, biopsia (41).

Tratamiento según grado de afectación:

- Grado 1: asintomático. Vigilancia estrecha.
- Grado 2: tos seca y disnea leve, con alteración de la difusión. Inicio de corticoterapia a dosis medias (0,5 mg/kg al día).
- Grados 3 y 4: insuficiencia respiratoria sintomática que limita su actividad diaria y compromete la vida. Tratamiento sintomático: oxigenoterapia/ventilación y antibioterapia empírica. Suspensión de inmunoterapia e inicio de corticoterapia según recomendaciones generales (Tabla III).

OTRAS

Cardiopatía, trastornos neurológicos, insuficiencia renal y alteraciones oftalmológicas. Son toxicidades infrecuentes, pero graves (42). Es fundamental seguir las recomendaciones generales sobre eventos inmuno-mediados y colaborar estrechamente con los servicios clínicos relacionados en cada caso (43).

TOXICIDAD CUTÁNEA Y MUCOSA

Es la toxicidad más común asociada tanto a inmunoterapia (40 %) como al resto de terapias diana. Su desarrollo se ha estudiado como factor pronóstico (44-46). Aunque habitualmente no condicionan un riesgo vital, la toxicidad cutáneo-mucosa limita seriamente la calidad de vida de los pacientes y produce en ellos un gran impacto emocional. Por estos motivos, su prevención o tratamiento precoz es muy relevante.

Su tratamiento sigue las recomendaciones generales de la tabla III y las sintomáticas para las lesiones cutáneas descritas en apartados previos de este artículo.

Podemos describir los siguientes patrones de afectación cutáneo-mucosa, incluyendo anejos (47):

- *Rash* inespecífico maculopapular.
- Lesiones eczematosas/psoriásicas y dermatitis liquenoide.
- Xerosis y prurito.
- Péñfigo, vitíligo y otros trastornos cutáneos autoinmunes.
- Síndrome de Stevens-Johnson, infrecuente, pero que sí supone un riesgo vital.
- Toxicidad sobre mucosa oral: xerostitis y reacción tipo liquenoide.
- Alopecia 2 % (23) y paroniquia (12).

CORRESPONDENCIA:

Susana Hernando
Hospital Universitario Fundación Alcorcón
C/ Budapest, 1
28922 Alcorcón, Madrid
e-mail: shernando@fhalcorcon.es

BIBLIOGRAFÍA

1. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1989/summary/>
2. Mukherjee S. El emperador de todos los males: una biografía del cáncer. Barcelona: Taurus; 2011.
3. Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, et al. The HER-2 receptor and breast cancer: Ten years of targeted Anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *The Oncologist* (Dayton, Ohio) 2009;14(4):320-68.
4. Jackson SE, Chester JD. Personalised cancer medicine. *Int J Cancer* 2015;137(2):262-6.
5. [https://search.datacite.org/works/10.1016/s1470-2045\(17\)30109-2](https://search.datacite.org/works/10.1016/s1470-2045(17)30109-2).
6. Zarifa A, Albittar A, Kim P, et al. Cardiac toxicities of anticancer treatments: Chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy. *Curr Opin Cardiol* 2019;34(4):441-50.
7. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1215-21.
8. Kroschinsky F, Stölzel F, von Bonin S, et al. New drugs, new toxicities: Severe side effects of modern targeted and immunotherapy of cancer and their management. *Critical Care* (London, England) 2017;21(1):89.
9. Ding PN, Lord SJ, GebSKI V, et al. Risk of treatment-related toxicities from EGFR tyrosine kinase inhibitors: A meta-analysis of clinical trials of gefitinib, erlotinib, and afatinib in advanced EGFR -mutated Non-Small cell lung cancer. *J Thoracic Oncol* 2017;12(4):633-43.
10. Beech J, Germetaki T, Judge M, et al. Management and grading of EGFR inhibitor-induced cutaneous toxicity. *Future Oncol* 2018;14(24):2531-41.
11. Beech J, Germetaki T, Judge M, et al. Management and grading of EGFR inhibitor-induced cutaneous toxicity. *Future Oncology* 2018;14(24):2531-41.
12. Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B, et al. Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPPE), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-emptive skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(8):1351-7.
13. Peters S, Camidge R, Shaw AT, et al; ALEX Trial Investigators. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;377(9):829-38.
14. Zhu Q, Hu H, Weng DS, et al. Pooled safety analyses of ALK-TKI inhibitor in ALK-positive NSCLC. *BMC Cancer* 2017;17(1):412.
15. Zaborowska-Szmit M, Krzakowski M, Kowalski DM, et al. Cardiovascular Complications of Systemic Therapy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Med* 2020;9(5):1268.
16. Sabari JK, Santini FC, Schram AM, et al. The activity, safety, and evolving role of brigatinib in patients with ALK-rearranged non-small cell lung cancers. *Onco Targets Ther* 2017;10:1983-92.
17. Dobbin SJH, Cameron AC, Petrie MC, et al. Toxicity of cancer therapy: what the cardiologist needs to know about angiogenesis inhibitors. *Heart* 2018;104(24):1995-2002.
18. Ruan WC, Che YP, Ding L, et al. Efficacy and Toxicity of Addition of Bevacizumab to Chemotherapy in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Comb Chem High Throughput Screen* 2018;21(10):718-24.
19. Noguerido A, Mulet-Margalef N, Matos I, et al. The safety of ramucirumab for the treatment of colorectal cancer. *Expert Opin Drug Saf* 2018;17(9):945-51.
20. Associated with Cabozantinib Therapy in Renal Cell Carcinoma. *Oncologist* 2018;23(3):306-15.
21. Babiker HM, McBride A, Newton M, et al. Cardiotoxic effects of chemotherapy: A review of both cytotoxic and molecular targeted oncology therapies and their effect on the cardiovascular system. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;126:186-200.
22. Abdel-Qadir H, Ethier JL, Lee DS, et al. Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibitors in treatment of malignancy: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2017;53:120-7.
23. Kucharz J, Budnik M, Dumnicka P, et al. Hand-Foot Syndrome and Progression-Free Survival in Patients Treated with Sunitinib for Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Adv Exp Med Biol* 2019;1133:35-40.
24. Freitas-Martinez A, Shapiro J, Goldfarb S, et al. Hair disorders in patients with cancer. *J Am Acad Dermatol* 2019;80(5):1179-96.
25. Vergès B, Cariou B. mTOR inhibitors and diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;110(2):101-8.
26. Rugo HS, Seneviratne L, Beck JT, et al. Prevention of everolimus-related stomatitis in women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer using dexamethasone mouthwash (SWISH): A single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncol* 2017;18(5):654-62.
27. Sachdev E, Tabatabai R, Roy V, et al. PARP Inhibition in Cancer: An Update on Clinical Development. *Target Oncol* 2019;14(6):657-79.

28. LaFargue CJ, Dal Molin GZ, Sood AK, et al. Exploring and comparing adverse events between PARP inhibitors. *Lancet Oncol* 2019;20(1):e15-e28.
29. LaFargue CJ, Dal Molin GZ, Sood AK, et al. Exploring and comparing adverse events between PARP inhibitors. *Lancet Oncol* 2019;20(1):e15-e28.
30. Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Chiarion Sileni V, et al. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;2(2).
31. Bernstein A, Mrowczynski OD, Greene A, et al. Dual BRAF/MEK therapy in BRAF V600E-mutated primary brain tumors: a case series showing dramatic clinical and radiographic responses and a reduction in cutaneous toxicity. *J Neurosurg* 2019;1:1-6.
32. Nishina T, Takahashi S, Iwasawa R, et al. Safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamics of erdafitinib, a pan-fibroblast growth factor receptor (FGFR) tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced or refractory solid tumors. *Invest New Drugs* 2018;36(3):424-34.
33. Osenberg JE, O'Donnell PH, Balar AV, et al. Pivotal Trial of Enfortumab Vedotin in Urothelial Carcinoma After Platinum and Anti-Programmed Death 1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol* 2019;37(29):2592-600.
34. Haanen JB, Robert C. Immune Checkpoint Inhibitors. *Prog Tumor Res* 2015;42:55-66.
35. Hernando Polo S. *Rev Cancer Vol* 2017;31(6):238-46.
36. Haanen J, Carbone F, Robert C, et al. ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(Suppl.4):iv119-42.
37. Soularue E, Lepage P, Colombel JF, et al. Enterocolitis due to immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Gut* 2018;67(11):2056-67. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316948
38. Collins M, Michot J-M, Danlos F-X, et al. Gastrointestinal immune related adverse events associated with programmed-Death 1 blockade. *J Crohns Colitis* 2017;11(Suppl.1):S237.
39. Hofmann L, Forschner A, Loquai C, et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer* 2016;60:190-209.
40. Mellati M, Eaton KD, Brooks-Worrell BM, et al. Anti-PD-1 and anti-PDL-1 monoclonal antibodies causing type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(9):e137-8.
41. Kalisz KR, Ramaiya NH, Laukamp KR, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Therapy-related Pneumonitis: Patterns and Management. *Radiographics* 2019;39(7):1923-37.
42. Wick W, Hertenstein A, Platten M. Neurological sequelae of cancer immunotherapies and targeted therapies. *Lancet Oncol* 2016;17(12):e529-41.
43. Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L, et al. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer* 2016;60:210-25.
44. Freeman-Keller M, Kim Y, Cronin H, et al. Nivolumab in resected and unresectable metastatic melanoma: Characteristics of immune-related adverse events and association with outcomes. *Clin Cancer Res* 2015;22(4):886-94.
45. Sanlorenzo M, Vujic I, Daud A, et al. Pembrolizumab cutaneous adverse events and their association with disease progression. *JAMA Dermatology (Chicago, Ill.)* 2015;151(11):1206-12.
46. Lo JA, Fisher DE, Flaherty KT. Prognostic significance of cutaneous adverse events associated with pembrolizumab therapy. *JAMA Oncol* 2015;1(9):1340-1.
47. Lacouture M, Sibaud V. Toxic Side Effects of Targeted Therapies and Immunotherapies Affecting the Skin, Oral Mucosa, Hair, and Nails. *Am J Clin Dermatol* 2018;19(Suppl.1):31-9.

Supervivientes y estilo de vida. Recomendaciones y evidencias

A. RUIZ CASADO¹, M. ROMERO ELÍAS², M. MÉNDEZ OTERO¹, J. M. BLANCO CANSECO³

¹*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Majadahonda, Madrid.*

²*Departamento de Ciencias del Deporte. Centro de Investigación del Deporte. Universidad Miguel Hernández.*

³*Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Universitario Valle de la Oliva.*

Majadahonda, Madrid

RESUMEN

El estilo de vida es uno de los determinantes de salud más importantes para los supervivientes de cáncer, y es modificable por actividades de promoción de la salud. El estilo de vida incluye hábitos tóxicos (tabaco y alcohol) y hábitos saludables (adherencia a dietas saludables, realización de ejercicio, mantenimiento de un índice de masa corporal apropiado, evitar la exposición excesiva al sol, etc.). El estilo de vida que mantienen los supervivientes tras el diagnóstico y el tratamiento del cáncer tiene un gran impacto en la supervivencia y en la calidad de vida. Las recomendaciones que realizan los profesionales sanitarios y el seguimiento de su adherencia son de gran importancia para conseguir una atención sanitaria de calidad en esta población.

PALABRAS CLAVE: Supervivientes de cáncer. Ejercicio. Dieta. Aptitud física.

SUPERVIVIENTES

Aunque el término *superviviente* no está exento de debate, en general, en la literatura anglosajona, se acepta que el concepto incluye a cualquier persona diagnosticada de cáncer, sea cual sea el momento en la trayectoria de la enfermedad. Además, en la definición teórica de supervivientes se incluye a sus cuidadores. Sin embargo, tanto la literatura científica al hablar de supervivientes como el uso habitual que damos a la palabra suelen hacer referencia a aquellas personas que, tras haber sido diagnosticadas y tratadas, se reincorporan a su vida previa o a una vida activa en la sociedad.

ABSTRACT

Lifestyle is one of most important determinants of health for cancer survivors. Lifestyles are modifiable by health promotion activities. Lifestyle includes toxic habits (such as smoking and alcohol) and healthy habits (such as adherence to healthy diets, exercising, maintaining an appropriate body mass index, avoiding excessive sun exposure, etc). Lifestyles of cancer survivors after diagnosis of cancer and its treatment have an enormous impact in survival and quality of life. Recommendations done by health professionals as well as their follow-up are of utmost importance for achieving a high-quality of cancer care in this population.

KEYWORDS: Cancer survivors. Exercise. Diet. Physical fitness.

En esta revisión, nos referiremos a las personas que han finalizado su tratamiento oncológico.

Los indiscutibles avances en el cribado, el diagnóstico precoz y los tratamientos configuran un escenario con un número progresivamente mayor de supervivientes. La prevalencia de supervivientes es característicamente difícil de determinar, pero se estima que en Estados Unidos habrá más de 26 millones en el año 2040, la gran mayoría de ellos mayores de 60 años (1). La atención a los supervivientes incluye, además del seguimiento y de la identificación de posibles recidivas, la prevención de segundos tumores, así como

la identificación y el manejo de las consecuencias del cáncer y sus tratamientos.

La concienciación acerca de los problemas específicos a los que podrían enfrentarse las personas que han pasado por un tratamiento oncológico comienza con los estudios a largo plazo de los niños que se trataron en los años setenta y que, por primera vez, consiguieron curarse. En muchos casos, se trataba de niños que habían recibido tratamientos para neoplasias hematológicas, pero ese conocimiento ha sido esencial para el desarrollo posterior de lo que es una auténtica disciplina dentro de la oncología y del tratamiento de los tumores sólidos (2).

La mejor atención a los supervivientes vendrá de mano de equipos multidisciplinares que no podrán prescindir de roles como el médico especialista en medicina familiar y comunitaria, la enfermera, el especialista en ejercicio, el fisioterapeuta, el nutricionista, el psicólogo, el trabajador social y, en algunos casos, un asesor legal. El conocimiento que se tiene, así como las peculiaridades de los supervivientes, son muy diferentes en función del tipo de cáncer al que nos refiramos. Como ocurre con otros aspectos, el conocimiento acerca de los problemas que afrontan los supervivientes y las recomendaciones de manejo de dichos problemas son mucho más abundantes en cáncer de mama que en otros tumores. La extrapolación de ese conocimiento a poblaciones con otros tipos de cáncer no es lo ideal, pero en ocasiones es la única evidencia disponible a la que podemos remitirnos.

En epidemiología, el estilo de vida es un conjunto de comportamientos o actitudes que desarrollan las personas y que pueden ser saludables o nocivos para su salud. El estilo de vida es, de hecho, uno de los más importantes determinantes de salud en la vida de los individuos, fácilmente modificable por actividades de prevención primaria o promoción de la salud. La adopción de un estilo de vida saludable puede reducir la mortalidad prematura en la población general hasta en un 74 % (3). En general, cuando hablamos de estilos de vida, nos referimos a la exposición tanto antes como después del diagnóstico del cáncer, a agentes tóxicos (tabaco, alcohol, otras drogas...), a conductas activas o sedentarias y a dietas más o menos saludables. Otro aspecto importante es el patrón de exposición solar. Aunque no forman parte de los estudios clásicos, cada vez se tienen más en cuenta los patrones de sueño y el estrés. La mayor parte del conocimiento relativo a este tema procede de grandes estudios de cohortes realizados en Estados Unidos (Women's Health Initiative [WHI], National Health and Nutrition Examination Survey [NHANES], Nurses' Health Study y Health Professionals Follow-up Study), Europa (European Prospective Investigation in Cancer and Nutrition) y China (Shanghai Breast Cancer Survival Study). Estos estudios, de gran calidad metodológica, con grandes tamaños muestrales y prospectivos, publican periódicamente la información relativa a las personas que desarrollan cáncer a lo largo del seguimiento del estudio. Esto nos permite conocer

de forma fiable aspectos relativos a los factores de riesgo. Del mismo modo, realizan seguimiento a los supervivientes tras el diagnóstico y el tratamiento, lo que proporciona una información muy valiosa. Sin embargo, en muchos casos los estudios se realizan con información reportada por los propios pacientes (y no siempre verificada con los datos objetivos o de la historia clínica), tanto del antecedente de cáncer como de otros aspectos como el peso corporal, la actividad física realizada y la dieta consumida.

El programa NHANES se lleva a cabo por los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) en Estados Unidos y vendría a ser el equivalente de la Encuesta Nacional de Salud en España. Este programa examina anualmente a unas 5000 personas e incluye exámenes fisiológicos. Entre sus objetivos figuran la condición física y la actividad física (que en épocas recientes ha incluido estudios de acelerometría como método objetivo además de los clásicos cuestionarios).

Dentro de los diferentes aspectos de los estilos de vida que pueden afectar a los supervivientes, vamos a revisar de forma detallada los que se consideran clásicos: 1) los tóxicos más frecuentes, 2) el ejercicio físico, 3) la dieta y 4) la composición corporal y condición física. Obviamente, hay otros aspectos del estilo de vida que resultan también muy interesantes pero que, por limitaciones de espacio, no podemos abordar (4).

TÓXICOS: TABACO, ALCOHOL Y OTRAS DROGAS

TABACO

El abandono del tabaco debe considerarse una prioridad para los supervivientes. No solo por el papel que pueda tener en el desarrollo de segundos tumores, sino también por el impacto que tiene en la evolución del tumor tratado (5). Fumar después del diagnóstico aumenta significativamente el riesgo de muerte (tanto por causa cardiovascular como por cáncer o por cualquier causa) en supervivientes de los tumores más prevalentes (6). En Estados Unidos, el 13 % de los supervivientes mantiene el hábito de fumar (7) tras el diagnóstico de cáncer y, en nuestro entorno, ese porcentaje podría alcanzar el 20 % (8). El riesgo de seguir fumando es mayor en mujeres jóvenes y con menos apoyo psicosocial (9). Además, está describiéndose un incremento en el consumo de cigarrillos electrónicos, que, en muchos casos, coexiste con el del tabaco (10).

ALCOHOL

La abstinencia del alcohol es una de las recomendaciones que deben hacerse a las personas con un reciente diagnóstico de cáncer y tras su tratamiento (11). En ese sentido, ha habido en los últimos años un posiciona-

miento enérgico de las sociedades científicas para evitar las actitudes complacientes con el alcohol. Entre los supervivientes de cáncer, el consumo moderado de alcohol (3-14 bebidas/semana en varones y 3-7 en mujeres) es menor al de la población que no ha tenido cáncer. Sin embargo, el patrón de bebedores excesivos (> 14 bebidas/semana en varones y > 7 en mujeres) o que refiere borracheras frecuentes es bastante similar entre ambas poblaciones (12).

En el caso del cáncer de mama, no se ha observado una modificación en el consumo de alcohol tras el diagnóstico (13). Con respecto al pronóstico del tumor primario, los datos publicados son poco consistentes y, aunque en el caso del cáncer de mama el consumo de alcohol tras el diagnóstico podría aumentar el riesgo de recidiva (14), en el del cáncer de colon, por el contrario, no ha podido demostrarse que la ingesta de alcohol tenga una repercusión negativa en supervivencia (15).

OTRAS DROGAS

En este apartado podemos considerar el consumo de sustancias con potencial adictivo, legales e ilegales. Con respecto a fármacos con potencial adictivo, se sabe que los supervivientes consumen más benzodiazepinas y opioides que la población sin cáncer (16). Aunque hay muy pocos datos respecto al consumo de drogas en supervivientes adultos, se sabe que los supervivientes de cáncer infantil consumen menos drogas que las personas de su edad (17): menos del 10 % consume cocaína, heroína o metanfetaminas (18). Probablemente, estos datos no son extrapolables a los adultos y, de hecho, llama la atención la falta de datos fiables a este respecto.

EJERCICIO Y SEDENTARISMO

Los estilos de vida inactivos se han asociado a la epidemia de las llamadas enfermedades no transmisibles (cáncer, enfermedades cardiovasculares, etc.), poniendo el acento no solo en la falta de ejercicio físico, sino en la altísima prevalencia de las conductas sedentarias. La mayor parte de estudios de calidad que abordan estos aspectos ha medido el ejercicio realizado por los supervivientes a través de cuestionarios (información, por tanto, facilitada por el paciente y no verificable). Aunque se sabe que los cuestionarios sobrestiman la actividad física realizada y minusvaloran el sedentarismo (19), siguen siendo una herramienta muy utilizada en los estudios de cohortes, que evalúan grandes poblaciones y en los que no es posible utilizar medidas objetivas, como puede ser la acelerometría.

Existen numerosos trabajos que evidencian una conducta excesivamente sedentaria en los supervivientes de cáncer (20). Un estudio reciente que midió la acti-

vidad física realizada en cerca de 1500 supervivientes de diversos países con diferentes tumores a través de acelerometría, estimó que el 66 % del tiempo (en estos estudios siempre se refieren al tiempo que los individuos están despiertos) mantenían conductas sedentarias y solo el 3 % del tiempo se dedicaba a actividades moderadas-vigorosas. En nuestro entorno, la adherencia a las recomendaciones internacionales podría depender de algunos factores estructurales, como el nivel socio-económico y el educativo de la población (8), pero, en general, los supervivientes que se han evaluado a través de acelerometría muestran sorprendentemente una notable adherencia a las recomendaciones de ejercicio aeróbico (8,21,22).

Los efectos del ejercicio han sido principalmente estudiados en supervivientes de cáncer de mama. Desde que en 2005 Holmes, *et al.* publicaran un provocador artículo con datos del Nurses' Health Study sugiriendo una asociación entre la actividad física realizada tras el diagnóstico de cáncer de mama y un menor riesgo de muerte tanto por cáncer de mama como por cualquier causa, la evidencia no ha dejado de crecer (23). Un metaanálisis con datos de 12000 individuos cuantifica la reducción del riesgo de muerte por cualquier causa en 41 % y de la recaída del cáncer de mama en un 24 % (24).

En el caso del cáncer colorrectal, la evidencia a favor de la actividad física para reducir la mortalidad es extensa. Se han publicado al menos seis metaanálisis confirmando esa asociación, que los estudios más recientes estiman que está en torno a una reducción de un 40 % en el riesgo de muerte a través del ejercicio, con un efecto dosis-respuesta. Pero, además, se ha verificado que el sedentarismo tras el diagnóstico de cáncer de colon aumenta el riesgo de muerte (25).

También se benefician del ejercicio los supervivientes de cáncer de próstata, aunque en este caso la evidencia se limita a la mortalidad debida al cáncer de próstata (y no hay evidencia con respecto a la muerte por cualquier causa). Al menos tres metaanálisis muestran datos consistentes y la reducción del riesgo de muerte por cáncer de próstata está en torno al 40 % (25).

Los detractores del papel del ejercicio físico en la supervivencia invocan el carácter observacional de los estudios, pero la consistencia en los resultados en los diferentes estudios y la relación dosis-respuesta dejan cada vez menos lugar a la duda.

Realmente son muy pocas las contraindicaciones absolutas para el ejercicio (Tabla I). Tener comorbilidades no solo no es una contraindicación, sino que es un motivo más para incorporarse a la práctica de ejercicio seguro. Los efectos tardíos del tratamiento, como la neurotoxicidad, no son una contraindicación, sino que pueden verse compensados con ejercicios de equilibrio que mejoren la propiocepción. Tampoco es una contraindicación en el caso del cáncer de mama la presencia de linfedema. De hecho, el entrenamiento progresivo

de fuerza supervisado por un especialista disminuye las complicaciones (26). Algunas condiciones propias del tratamiento del cáncer pueden hacer requerir un especialista en ejercicio, como es el caso de los pacientes con ostomías o el posoperatorio de una cirugía abdominal. Sin embargo, eso no supone que no puedan hacer ejercicio. Caminar y hacer bicicleta estática son prácticas seguras para casi todos los supervivientes.

TABLA I
CONTRAINDICACIONES PARA REALIZAR
EJERCICIO FÍSICO (58)

1. Un cambio reciente en el electrocardiograma en reposo sugiriendo isquemia significativa o infarto de miocardio reciente (últimos dos días) u otros eventos cardiacos agudos
2. Angina inestable
3. Arritmias cardíacas incontrolables sintomáticas o con compromiso hemodinámico
4. Estenosis aórtica severa sintomática
5. Insuficiencia cardíaca sintomática incontrolada
6. Tromboembolismo pulmonar agudo o infarto pulmonar
7. Miocarditis o pericarditis aguda
8. Aneurisma disecante tanto conocido como sospechado
9. Infecciones agudas

RECOMENDACIONES PARA SUPERVIVIENTES

Desde el año 2012 no se han actualizado las guías de la American Cancer Society para supervivientes. Sin embargo, el American College Sports Medicine (ACSM) ha actualizado recientemente sus recomendaciones relativas al ejercicio que deben realizar las personas que han tenido cáncer (27).

- Se recomienda que los supervivientes realicen semanalmente al menos 150-300 minutos de actividad de intensidad moderada o 75 minutos de actividad vigorosa.
- Deben realizarse al menos 2-3 sesiones semanales de ejercicio de fuerza que incluya los grandes grupos musculares (pecho, hombros, brazos, piernas, dorso y abdomen).

- Deben realizarse también sesiones de estiramientos de los grandes grupos musculares coincidiendo con los otros ejercicios.

Es precisamente en el ejercicio de fuerza y en el objetivo de no perder masa muscular en el que se centran actualmente los esfuerzos didácticos de los especialistas. Este ejercicio proporciona mejoría en la situación funcional, mejora la densidad ósea, mantiene el equilibrio y disminuye el riesgo de caídas, especialmente en los ancianos (28). La tabla II describe los beneficios esperados en función del tipo de ejercicio.

La intensidad de la actividad física puede medirse mediante diferentes métodos (ordenados de mayor a menor objetividad), que se resumen en la tabla III.

Frecuencia cardíaca (FC) durante la práctica de actividad física

Suele expresarse en porcentaje respecto a la máxima frecuencia cardíaca del paciente. Requiere que se haya estimado previamente la condición cardiorrespiratoria del individuo (por prueba de esfuerzo u otras indirectas, como la prueba de la milla o los 6 minutos caminando).

Equivalente metabólico (MET)

Los MET son la razón entre el metabolismo de una persona durante la realización de un trabajo y su metabolismo basal. Un MET se define como el costo energético de estar sentado tranquilamente y es equivalente a un consumo de 1 kcal/kg/h. Se calcula que, en comparación con esta situación, el consumo calórico, por ejemplo, es 3-6 veces mayor en una actividad física ligera.

Percepción subjetiva del esfuerzo (RPE: Rate of perceived exertion)

Es una manera subjetiva de que el paciente valore la intensidad del ejercicio que está realizando. Frecuentemente se usa la versión reducida de la escala de Borg.

Test del habla

Permite conocer de forma sencilla y complementaria la intensidad percibida por el paciente según la capacidad para hablar durante el ejercicio.

Es muy importante recordar que en la consulta hay que preguntar al paciente por el ejercicio que realiza como si se tratase de un signo vital más y recoger la información en la historia clínica. En caso de que el oncólogo considere que no es segura la práctica de ejercicio físico sin supervisión para ese paciente, debe derivarlo a un especialista en ejercicio en supervivientes (29).

TABLA II
BENEFICIOS ESPERADOS EN FUNCIÓN DEL TIPO DE EJERCICIO (27)

<i>Aeróbico</i>	<i>Fuerza</i>	<i>Aeróbico + fuerza</i>
Menos ansiedad	Menos fatiga	Menos ansiedad
Menos depresión	Mejor calidad de vida	Menos depresión
Menos fatiga	Sin riesgo para linfedema	Menos fatiga
Mejor calidad de vida	Mejora subjetiva de la función física	Mejor calidad de vida
Mejora subjetiva de la función física		Mejora subjetiva de la función física

TABLA III
INTENSIDAD DEL EJERCICIO

	<i>Ligera</i>	<i>Moderada</i>	<i>Vigorosa</i>
FC	< 70 % FCmáx	70-85 % FCmáx	> 85 % FCmáx
MET	< 3 MET	3-6 MET Caminar, cuidar el jardín, etc.	> 6 MET Correr, nadar rápido, ciclismo rápido, etc.
RPE Escala de Borg (versión reducida)	0-3	4-6	7-10
Test del habla	Puede hablar sin dificultad	Puede hablar, pero con dificultad	No puede hablar o si lo hace es con mucha dificultad

FC: frecuencia cardíaca. MET: metabolic equivalents; RPE: rate of perceived exertion.

DIETA

Aunque existen numerosas directrices publicadas acerca de las recomendaciones dietéticas para la población general y para la prevención del cáncer, la evidencia empírica del papel de la dieta tras el diagnóstico de cáncer es más limitada que la del ejercicio. Además, hay una limitación inherente en estos estudios y es que la mayor parte de las veces se basan en datos referidos por los pacientes en encuestas y, en consecuencia, no objetivos. Por otra parte, no existe un consenso absoluto acerca de cuál es la dieta ideal y existen varios tipos de dieta que se consideran saludables. A pesar de esos inconvenientes o limitaciones, la evidencia a favor de los beneficios de las dietas saludables tras finalizar el tratamiento es cada vez más sólida.

En general se consideran dietas saludables aquellas que promueven el consumo de frutas, verduras, cereales integrales, legumbres y pescado a la vez que evitan el consumo de carnes rojas, alimentos procesados y bebidas edulcoradas. En algunas poblaciones la adherencia a dietas saludables es menor entre los supervivientes (30).

En el estudio WHI se aleatorizó a casi 50 000 mujeres posmenopáusicas a una intervención que consistió en reducir un 20 % el consumo calórico y en incrementar el de los productos saludables (frutas, verduras y cereales integrales). Tras un seguimiento de casi 20 años se vio que las mujeres que desarrollaron cáncer de mama en el brazo de intervención tuvieron un menor riesgo de muerte tanto por el cáncer de mama (HR 0,79; IC 95 %, 0,64-0,97; $p = ,02$) como por cualquier causa (HR 0,85; IC 95 %, 0,74-0,96; $p = ,01$) (31). Aunque los resultados de este estudio son muy interesantes, hay que señalar que la intervención fue previa al diagnóstico de cáncer de mama y no hay una evidencia similar para el cambio de hábitos tras el diagnóstico (32). En lo que se refiere a la calidad de la dieta tras el diagnóstico, se ha observado una asociación entre la mortalidad y el HEI (Healthy Eating Index), pero no con la dieta mediterránea (33).

En el caso de cáncer de colon, lo que se ha visto es un mayor riesgo de muerte con los patrones de dieta occidental (34). Posteriormente, se ha identificado que son la alta carga glucémica, los carbohidratos (35) y el consumo de carnes rojas los que se asocian con el riesgo de muerte. Como alimentos cuyo consumo haya que promover entre

supervivientes de cáncer de colon, podemos destacar los productos lácteos (36) y los frutos secos (nueces, almendras y avellanas), al haberse descrito una asociación entre su consumo y el menor riesgo de muerte (37).

El consumo de café ha sido debatido en numerosas ocasiones como factor de riesgo para padecer cáncer, pero la evidencia de que juegue algún papel protector o de riesgo en supervivientes es mucho menor, aunque podría disminuir el riesgo de recidiva y muerte en pacientes con cáncer de colon (38). Hay que recordar que la asociación entre café y tabaco es un factor de confusión clásico, pero entre los no fumadores el café podría proteger del riesgo de muerte por cáncer de colon e hígado (39).

Ofrecer este tipo de recomendaciones podría no ser suficiente para los supervivientes y recientemente asistimos a la puesta en marcha de diversas iniciativas para educar a los supervivientes en la cocina saludable. El Healthy Cooking Index evalúa la evitación de malas prácticas, como freír en exceso o preparar la carne roja a temperaturas muy elevadas (se desarrollan sustancias mutagénicas en ambos casos), y la práctica de conductas saludables, como cocinar en casa o utilizar como aditivos hierbas y especias en lugar de sal.

SUPLEMENTOS

El uso de suplementos (tipo vitaminas) entre los supervivientes es especialmente prevalente en la población estadounidense (40), a pesar de las recomendaciones existentes en su contra de forma generalizada. Se recomienda que el consumo de antioxidantes provenga siempre del alimento completo y no de los suplementos, porque su consumo podría tener efectos adversos a largo plazo (41). Su uso podría ser superior en mujeres con cáncer de mama con mayor nivel formativo y es interesante saber que sus médicos no suelen ser conscientes de ese consumo (42). Sin embargo, en presencia o riesgo de carencias, sí que se recomiendan. Así, los supervivientes de cáncer de estómago tienen riesgo de padecer déficit de vitamina B₁₂, hierro y calcio. Del mismo modo, los fumadores y bebedores pueden tener bajos niveles de folato, que habría que suplementar (11).

Recientemente se ha comunicado el beneficio potencial del ginseng en el control de la fatiga asociada a cáncer en población estadounidense (43). También se ha comunicado una menor mortalidad entre las mujeres chinas con cáncer de mama que consumen soja (44), pero faltan estudios confirmatorios y que se extiendan a otras poblaciones.

CONDICIÓN FÍSICA

La condición física es la capacidad para llevar a cabo actividades diarias con vigor y alerta, sin fatiga y con energía para enfrentarse a emergencias imprevistas.

En general, se considera que se integra por 1) la composición corporal, 2) la aptitud cardio-respiratoria y 3) la fuerza muscular.

COMPOSICIÓN CORPORAL

En un metaanálisis realizado en más de un millón de personas, se concluyó que la mayor altura de los individuos se asocia con el riesgo de muerte por cáncer. Se considera que la estatura es el resultado de la interacción entre la genética y exposiciones y experiencias en los primeros momentos de la vida, que incluyen circunstancias fetales, dietéticas, psicológicas y sociales. A pesar del enorme interés de este hallazgo, tiene el gran inconveniente de que no puede modificarse por parte de los supervivientes (45).

El sobrepeso y la obesidad se han convertido en un problema relevante de salud en los países desarrollados, especialmente desde los años noventa. En nuestro entorno, no es un problema menor, pues se ha descrito sobrepeso en la mayor parte de la población de supervivientes (21). Además de conocerse su papel como factor de riesgo para desarrollar cáncer, la obesidad podría predecir peor evolución en algunas patologías e incrementar el riesgo de toxicidad con los tratamientos oncológicos. La mayor parte de estudios se han realizado en supervivientes de cáncer de mama, y se ha encontrado una asociación entre el índice de masa corporal y la mortalidad (46). Además, el sobrepeso se mantiene como indicador de mala adherencia a conductas saludables en entornos socio-económicos más desfavorecidos, a pesar de que consigan cumplir las recomendaciones de actividad física y adherencia a una dieta saludable (8). En un estudio que incluyó 4288 pacientes tratados con adyuvancia para cáncer de colon (NSABP), se concluyó que un índice de masa corporal (IMC) > 35 kg/m² aumentaba el riesgo de muerte por cáncer de colon (47).

Actualmente, se concede gran importancia a la sarcopenia como predictor de evolución en pacientes con cáncer. Queda por demostrar que algún tipo de intervención (como sería el ejercicio de fuerza) pueda modificar el mal pronóstico que confiere. Es decir, no está claro si en esta población la sarcopenia es un marcador de escaso trabajo muscular o es un indicador del daño biológico del tumor sobre el organismo independiente del anterior.

APTITUD CARDIORRESPIRATORIA (ACR)

Refleja la capacidad del sistema cardiovascular para proporcionar oxígeno a los tejidos periféricos y la capacidad de los tejidos de utilizar ese oxígeno. Es una medida subrogada de función respiratoria, cardiovascular y musculo-esquelética y, por tanto, constituye una interesantísima evaluación integral del superviviente. Tiene

un importante componente genético, pero también se ve influida por las consecuencias funcionales de la enfermedad y por el ejercicio realizado recientemente.

Resulta sorprendente el escaso conocimiento que sobre la ACR se tiene en el ámbito clínico, a pesar de ser un muy buen predictor de supervivencia tanto para la población general como para la población con cáncer (48). Muchas guías clínicas han recomendado su inclusión en el ámbito clínico (49). Permite estratificar riesgos, clasificar pacientes y hacer recomendaciones clínicas. Alcanza su valor máximo a los 20-30 años y después tiende a empeorar. Las mujeres tienen valores normativos inferiores debido a su menor masa muscular, menor hemoglobina y menor volumen de sangre. Los individuos obesos, con enfermedad cardiovascular, diabetes, hipertensión arterial y cáncer muestran también valores inferiores. Una buena ACR equilibra los factores de riesgo adversos tradicionales: sobrepeso, obesidad, síndrome metabólico, hipertensión arterial y diabetes *mellitus*. La forma ideal de evaluarlo es a través de una prueba cardiopulmonar de ejercicio que genera valores de consumo máximo y consumo pico de oxígeno (que se miden en ml/kg/min) y el valor del umbral anaerobio. Como estos exámenes son sofisticados y no pueden realizarse de forma generalizada, suelen hacerse pruebas submáximas que correlacionan muy bien con la anterior. El test de la milla o el más conocido test de los seis minutos son ejemplos de pruebas submáximas.

Fuerza muscular

La fuerza muscular que normalmente se evalúa a través de dinamometría (*handgrip*) es también un potente predictor de supervivencia tanto para muerte por causa cardiovascular como para muerte por cáncer y por cualquier causa (50).

ADHERENCIA A ESTILO DE VIDA SALUDABLE

El consumo de tabaco y de alcohol, junto a una dieta de mala calidad, tienden a asociarse en algunas poblaciones. Sin embargo, no ha podido demostrarse que los supervivientes se adhieran a conductas más saludables que la población sin antecedentes de cáncer (51). La adherencia a estilos de vida saludables podría estar asociada con el género y con la percepción de masculinidad (52). Así, las mujeres tienden a cumplir con más frecuencia las recomendaciones dietéticas y los varones, las de actividad física (52). Con datos obtenidos en la última oleada del estudio NHANES, ha podido concluirse que los supervivientes de cáncer (los más representados son los más frecuentes: mama, colorrectal y próstata) que adoptan estilos de vida saludables (abstinencia de tabaco, índice de masa corporal, dieta saludable y estilo

de vida activo) tienen un menor riesgo de muerte por cualquier causa. Curiosamente, en este estudio, el consumo moderado de alcohol tuvo un efecto positivo (53).

En el caso específico de cáncer de colon se ha demostrado que los supervivientes que mantienen un peso saludable, un estilo de vida activo y toman una dieta rica en frutas, verduras y cereales integrales ven disminuido su riesgo de muerte en un 42 %, que alcanza una reducción del 51 % si se incluye la abstinencia alcohólica (54). En nuestro entorno, los supervivientes de cáncer de colon son mayoritariamente no fumadores (90,5 %), se adhieren a una dieta saludable (67 %) y cumplen las recomendaciones internacionales de ejercicio (96 %), pero tan solo el 36 % tiene un IMC < 25 (22).

Es importantísimo que tanto los profesionales de atención primaria como los de atención hospitalaria insistan en la educación y en la vigilancia de hábitos de vida saludables a la población de supervivientes, ya que la recomendación por parte de profesionales sigue siendo uno de los elementos que más condiciona la adherencia.

EDUCACIÓN Y SEGUIMIENTO

Las intervenciones que pretenden modificar conductas comparten algunas premisas:

- El individuo debe tener un papel proactivo en el proceso de cambio.
- Adquirir una nueva conducta es un proceso y a menudo requiere un aprendizaje.
- Factores psicológicos, como creencias y valores, influyen en la conducta.
- Las relaciones y las normas sociales tienen gran importancia.
- Cuanto más beneficiosa o gratificante es una experiencia, más probable es que se repita.

En cualquier caso, se considera que el momento del diagnóstico de cáncer es un momento interesante, de inflexión, que se ha venido a llamar *teachable moment*, dado que los individuos están especialmente dispuestos a modificar sus hábitos (55).

En la consulta debe preguntarse a los pacientes acerca de sus hábitos de vida. Los planes de supervivientes y los informes deberían incorporar recomendaciones por escrito acerca de los estilos de vida saludables. Como mencionamos en el apartado correspondiente a tóxicos, muchos supervivientes no son conscientes del impacto que tiene el tabaco en la evolución del cáncer después del diagnóstico. Por tanto, no debe dejarse de preguntar en la consulta acerca del mantenimiento de la abstinencia del tabaco ni de hacer recomendaciones, ya que también en este caso el conocimiento de esta asociación negativa por parte del paciente se asocia con el abandono del hábito (5). Debe evaluarse el IMC a intervalos regulares e informar a los pacientes de su IMC, especialmente

si es < 18,5 o > 25, aunque para algunos pacientes (más musculosos) el perímetro de la cintura podría ser un mejor indicador. En caso de sobrepeso u obesidad, el paciente debería remitirse a un dietista (idealmente, especializado en pacientes oncológicos). No es un reto menor el abordaje de supervivientes con un peso por debajo del recomendado, especialmente de aquellos pacientes con antecedentes de cirugías asociadas con pérdida de peso (gastrectomías, Whipple, etc.).

Hay que transmitir a los pacientes que el ejercicio no solo es seguro y tolerable, sino imprescindible en la rutina del superviviente. Habría que hablar en la consulta con los pacientes que no cumplan recomendaciones acerca de las barreras que lo limitan. Las entrevistas motivacionales son una herramienta insuficientemente utilizada a pesar de sus excelentes resultados (56). Se sabe que la recomendación por parte del oncólogo es clave para la adherencia a conductas activas. Puede recomendarse el uso de un podómetro, aplicaciones o pulseras que monitorizan la actividad para alcanzar el objetivo de (al menos) 10000 pasos al día (57).

Además de las recomendaciones mencionadas para los estilos de vida más aceptados y tradicionales, hay que informar —especialmente a los pacientes con problemas de sueño— acerca de algunas pautas recomendadas (Tabla IV).

TABLA IV
RECOMENDACIONES PARA LA HIGIENE DEL SUEÑO

1. Mantener un horario regular para irse a la cama y para levantarse
2. Mantener una rutina de ejercicio físico durante la mañana o la tarde evitando el ejercicio físico intenso en las tres horas previas a irse a la cama
3. Incrementar la exposición a la luz durante el día
4. Reducir la exposición a la luz por la noche
5. Evitar las comidas copiosas y la ingesta abundante de líquidos en las tres horas previas a irse a la cama
6. Evitar el alcohol y la nicotina en las horas próximas a acostarse
7. Limitar en general el consumo de cafeína y evitar el consumo de cafeína en las cuatro horas previas a acostarse
8. Cuidar el entorno en el que se duerme (oscuridad, ausencia de ruidos, temperatura apropiada)
9. Evitar mirar el reloj si se despierta por la noche
10. Si es necesario acostarse durante el día, limitarlo a una siesta por la tarde
11. Apagar los aparatos electrónicos o emisores de luz

Los cambios de conducta en el estilo de vida son cruciales para los supervivientes y el oncólogo tiene un papel esencial, ya que los pacientes confían en su conocimiento y en su criterio. El oncólogo se encuentra en la posición ideal para coordinar un equipo multidisciplinar, que se revela como crucial para la atención de esta población que se enfrenta al reto de mantener estilos de vida saludables, con más responsabilidad si cabe que frente a la población general.

CORRESPONDENCIA:

Ana Ruiz Casado
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda
Calle Joaquín Rodrigo, 1
28222 Majadahonda, Madrid
e-mail: arcasado@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

- Shapiro CL. Cancer Survivorship. *N Engl J Med* 2018;379(25):2438-50. DOI: 10.1056/NEJMra1712502
- Armenian SH, Armstrong GT, Aune G, et al. Cardiovascular Disease in Survivors of Childhood Cancer: Insights into Epidemiology, Pathophysiology, and Prevention. *J Clin Oncol* 2018;36(21):2135-44. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.3920
- Li Y, Pan A, Wang DD, et al. Impact of Healthy Lifestyle Factors on Life Expectancies in the US Population. *Circulation* 2018;138(4):345-55. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032047
- Stone CR, Haig TR, Fiest KM, et al. The association between sleep duration and cancer-specific mortality: a systematic review and meta-analysis. *CCC* 2019;30(5):501-25. DOI: 10.1007/s10552-019-01156-4
- Eng L, Alton D, Song Y, et al. Awareness of the Harms of Continued Smoking Among Cancer Survivors. *Support Care Cancer* 2020;28(7):3409-19. DOI: 10.1007/s00520-019-05175-4
- Wang Y, Tao H, Paxton RJ, et al. Post-diagnosis smoking and risk of cardiovascular, cancer, and all-cause mortality in survivors of 10 adult cancers: a prospective cohort study. *Am J Cancer Res* 2019;9(11):2493-514.
- Salloum RG, Huo J, Lee J-H, et al. Tobacco and E-cigarette use among cancer survivors in the United States. *PLoS ONE* 2019;14(12):e0226110. DOI: 10.1371/journal.pone.0226110
- Santos-Lozano A, Ramos J, Álvarez-Bustos A, et al. Cardio-respiratory fitness and adiposity in breast cancer survivors: is meeting current physical activity recommendations really enough? *Support Care Cancer* 2018;26(7):2293-301. DOI: 10.1007/s00520-018-4055-y
- Ehrenzeller MF, Mayer DK, Goldstein A. Smoking Prevalence and Management Among Cancer Survivors. *Oncol Nurs Forum* 2018;45(1):55-68. DOI: 10.1188/18.ONF.55-68
- Little MA, Klesges RC, Bursac Z, et al. Correlates of smoking status in cancer survivors. *J Cancer Surviv* 2018;12(6):828-34. DOI: 10.1007/s11764-018-0720-x
- Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W, et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA Cancer J Clin* 2012;62(4):243-74. DOI: 10.3322/caac.21142
- Lin H-Y, Fisher P, Harris D, et al. Alcohol intake patterns for cancer and non-cancer individuals: a population study. *Transl Cancer Res* 2019;8(Suppl.4):S334-45. DOI: 10.21037/tcr.2019.06.31
- Bidstrup PE, Dalton SO, Christensen J, et al. Changes in body mass index and alcohol and tobacco consumption among breast cancer survivors and cancer-free women: a prospective study in the Danish Diet, Cancer and Health Cohort. *Acta Oncol* 2013;52(2):327-35. DOI: 10.3109/0284186X.2012.746466

14. Simapivapan P, Boltong A, Hodge A. To what extent is alcohol consumption associated with breast cancer recurrence and second primary breast cancer?: A systematic review. *Cancer Treat Rev* 2016;50:155-67. DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.09.010
15. Yang B, Gapstur SM, Newton CC, et al. Alcohol intake and mortality among survivors of colorectal cancer: The Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer* 2017;123:2006-13.
16. Murphy CC, Fullington HM, Álvarez CA, et al. Polypharmacy and patterns of prescription medication use among cancer survivors. *Cancer* 2018;124(13):2850-7. DOI: 10.1002/cncr.31389
17. Marjerrison S, Hendershot E, Empringham B, et al. Smoking, Binge Drinking, and Drug Use Among Childhood Cancer Survivors: A Meta-Analysis. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63(7):1254-63. DOI: 10.1002/pbc.25943
18. Schultz KAP, Chen L, Chen Z, et al. Health and risk behaviors in survivors of childhood acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55(1):157-64. DOI: 10.1002/pbc.22443
19. Ruiz-Casado A, Alejo LB, Santos-Lozano A, et al. Validity of the Physical Activity Questionnaires IPAQ-SF and GPAQ for Cancer Survivors: Insights from a Spanish Cohort. *Int J Sports Med* 2016;37(12):979-85. DOI: 10.1055/s-0042-103967
20. Sweegers MG, Boyle T, Vallance JK, et al. Which cancer survivors are at risk for a physically inactive and sedentary lifestyle? Results from pooled acceleromometer data of 1447 cancer survivors. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2019;16(1):66. DOI: 10.1186/s12966-019-0820-7
21. Ruiz-Casado A, Verdugo AS, Solano MJO, et al. Objectively assessed physical activity levels in Spanish cancer survivors. *Oncol Nurs Forum* 2014;41(1):E12-20. DOI: 10.1188/14.ONFE12-E20
22. Ruiz-Casado A, Ramos J, Álvarez-Bustos A, et al. Ideal cardiovascular health in patients with a recent diagnosis of colorectal cancer. *EMJ Oncol* 2017;5(1):46-7. Abstract Review No. AR6. Available from: <http://viewer.zmags.com/publication/6f2ba9ec-6/#/6f2ba9ec/46>
23. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, et al. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA* 2005;293(20):2479-86. DOI: 10.1001/jama.293.20.2479
24. Ibrahim EM, Al-Homaidh A. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies. *Med Oncol* 2011;28(3):753-65. DOI: 10.1007/s12032-010-9536-x
25. McTiernan A, Friedenreich CM, Katzmarzyk PT, et al. Physical Activity in Cancer Prevention and Survival: A Systematic Review. *Med Sci Sports Exerc* 2019;51(6):1252-61. DOI: 10.1249/MSS.0000000000001937
26. Schmitz KH, Ahmed RL, Troxel A, et al. Weight lifting in women with breast-cancer-related lymphedema. *N Engl J Med* 2009;361(7):664-73. DOI: 10.1056/NEJMoa0810118
27. Campbell KL, Winters-Stone KM, Wiskemann J, et al. Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Med Sci Sports Exerc* 2019;51(11):2375-90. DOI: 10.1249/MSS.0000000000002116
28. Focht BC, Clinton SK, Devor ST, et al. Resistance exercise interventions during and following cancer treatment: a systematic review. *J Support Oncol* 2013;11(2):45-60.
29. Schmitz KH, Campbell AM, Stuijver MM, et al. Exercise is medicine in oncology: Engaging clinicians to help patients move through cancer. *CA Cancer J Clin* 2019;69(6):468-84. DOI: 10.3322/caac.21579
30. 30. survivors and noncancer individuals: Results from a national survey. *Cancer* 2015;121(23):4212-21. DOI: 10.1002/cncr.29488
31. Chlebowski RT, Aragaki AK, Anderson GL, et al. Dietary Modification and Breast Cancer Mortality: Long-Term Follow-Up of the Women's Health Initiative Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2020;38(13):1419-28. DOI: 10.1200/JCO.19.00435
32. Pierce JP, Natarajan L, Caan BJ, et al. Influence of a diet very high in vegetables, fruit, and fiber and low in fat on prognosis following treatment for breast cancer: the Women's Healthy Eating and Living (WHEL) randomized trial. *JAMA* 2007;298(3):289-98. DOI: 10.1001/jama.298.3.289
33. Karavasiloglou N, Pestoni G, Faeh D, et al. Post-Diagnostic Diet Quality and Mortality in Females with Self-Reported History of Breast or Gynecological Cancers: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Nutrients* 2019;11(11). DOI: 10.3390/nu11112558
34. Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Association of dietary patterns with cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer. *JAMA* 2007;298(7):754-64. DOI: 10.1001/jama.298.7.754
35. Meyerhardt JA, Sato K, Niedzwiecki D, et al. Dietary glycemic load and cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(22):1702-11. DOI: 10.1093/jnci/djs399
36. Yang B, McCullough ML, Gapstur SM, et al. Calcium, vitamin D, dairy products, and mortality among colorectal cancer survivors: The Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *J Clin Oncol* 2014;32(22):2335-43.
37. Fadelu T, Zhang S, Niedzwiecki D, et al. Nut Consumption and Survival in Patients with Stage III Colon Cancer: Results from CALGB 89803 (Alliance). *J Clin Oncol* 2018;36(11):1112-20. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.5413
38. Guercio BJ, Sato K, Niedzwiecki D, et al. Coffee intake, recurrence, and mortality in stage III colon cancer: results from CALGB 89803 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015;33(31):3598-607.
39. Gapstur SM, Anderson RL, Campbell PT, et al. Associations of Coffee Drinking and Cancer Mortality in the Cancer Prevention Study-II. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26(10):1477-86. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0353
40. Song S, Youn J, Lee YJ, et al. Dietary supplement use among cancer survivors and the general population: a nation-wide cross-sectional study. *BMC Cancer* 2017;17(1):891. DOI: 10.1186/s12885-017-3885-1
41. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, et al. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;297(8):842-57. DOI: 10.1001/jama.297.8.842
42. Velicer CM, Ulrich CM. Vitamin and mineral supplement use among US adults after cancer diagnosis: a systematic review. *J Clin Oncol* 2008;26(4):665-73. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.5905
43. Barton DL, Liu H, Dakhil SR, et al. Wisconsin Ginseng (*Panax quinquefolius*) to improve cancer-related fatigue: a randomized, double-blind trial, N07C2. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(16):1230-8. DOI: 10.1093/jnci/djt181
44. Shu XO, Zheng Y, Cai H, et al. Soy food intake and breast cancer survival. *JAMA* 2009;302(22):2437-43. DOI: 10.1001/jama.2009.1783
45. Emerging Risk Factors Collaboration. Adult height and the risk of cause-specific death and vascular morbidity in 1 million people: individual participant meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2012;41(5):1419-33. DOI: 10.1093/ije/dys086
46. Chan DSM, Vieira AR, Aune D, et al. Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Ann Oncol* 2014;25(10):1901-14. DOI: 10.1093/annonc/mdu042
47. Dignam JJ, Polite BN, Yothers G, et al. Body mass index and outcomes in patients who receive adjuvant chemotherapy for colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(22):1647-54. DOI: 10.1093/jnci/djj442
48. Schmid D, Leitzmann MF. Cardiorespiratory fitness as predictor of cancer mortality: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2015;26(2):272-8. DOI: 10.1093/annonc/mdu250
49. Ross R, Blair SN, Arena R, et al. Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016;134(24):e653-99. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000461
50. Kim Y, White T, Wijndaele K, et al. The combination of cardiorespiratory fitness and muscle strength and mortality risk. *Eur J Epidemiol* 2018;33(10):953-64.

51. Mowls DS, Brame LS, Martínez SA, et al. Lifestyle behaviors among US cancer survivors. *J Cancer Surviv* 2016;10(4):692-8. DOI: 10.1007/s11764-016-0515-x
52. LeMasters TJ, Madhavan SS, Sambamoorthi U, et al. Health behaviors among breast, prostate, and colorectal cancer survivors: a US population-based case-control study, with comparisons by cancer type and gender. *J Cancer Surviv* 2014;8(3):336-48. DOI: 10.1007/s11764-014-0347-5
53. Karavasiloglou N, Pestoni G, Wanner M, et al. Healthy lifestyle is inversely associated with mortality in cancer survivors: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *PLoS ONE* 2019;14(6):e0218048. DOI: 10.1371/journal.pone.0218048
54. Van Blarigan EL, Fuchs CS, Niedzwiecki D, et al. Association of Survival With Adherence to the American Cancer Society Nutrition and Physical Activity Guidelines for Cancer Survivors After Colon Cancer Diagnosis: The CALGB 89803/Alliance Trial. *JAMA Oncol* 2018;4(6):783-90. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.0126
55. Demark-Wahnefried W, Aziz NM, Rowland JH, et al. Riding the crest of the teachable moment: promoting long-term health after the diagnosis of cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5814-30. DOI: 10.1200/JCO.2005.01.230
56. Spencer JC, Wheeler SB. A systematic review of Motivational Interviewing interventions in cancer patients and survivors. *Patient Educ Couns* 2016;99(7):1099-105. DOI: 10.1016/j.pec.2016.02.003
57. Vallance JKH, Courneya KS, Plotnikoff RC, et al. Randomized controlled trial of the effects of print materials and step pedometers on physical activity and quality of life in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2007;25(17):2352-9. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.9988
58. Newton RU, Hart NH, Clay T. Keeping Patients with Cancer Exercising in the Age of COVID-19. *JCO Oncol Pract*. Published online June 30, 2020:OP2000210. DOI: 10.1200/OP.20.00210

Papel de la enfermería oncológica en el manejo del paciente oncológico

M. MONTEALEGRE SANZ

Unidad de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

El lugar de la enfermería oncológica dentro del equipo multidisciplinar que se encarga del cuidado del paciente oncológico es incuestionable y su labor resulta imprescindible para una atención completa en cualquier servicio de oncología.

La enfermería oncológica está implicada en todo el proceso asistencial del paciente: la consulta específica de enfermería, el hospital de día, el área de hospitalización, etc., garantizando un continuo de asistencia óptima, integral y personalizada para cada caso y momento de la enfermedad.

La investigación es una de las áreas de especial interés para la enfermería oncológica, no ya solo por su contribución al buen desarrollo de los ensayos clínicos, sino también por su dedicación al mundo de la investigación independiente, diseñando proyectos propios que generan conocimiento sobre aspectos de la enfermería que redundarán finalmente en un mejor cuidado del enfermo.

La enfermería oncológica requiere una alta especialización y está considerada una práctica avanzada a nivel internacional, por lo que resulta imprescindible un plan de formación reglado y estandarizado.

PALABRAS CLAVE: Enfermería oncológica. Enfermería de práctica avanzada. Educación en salud.

INTRODUCCIÓN

La atención de los enfermeros al paciente con cáncer es un elemento indisolublemente unido al manejo óptimo de esta enfermedad y su valor es incuestionable.

Los grandes avances logrados en el abordaje del cáncer han requerido una especial dedicación de los

ABSTRACT

Oncology Nursing role is essential for a whole care of cancer patients and its implication in the multidisciplinary team that attend these patients is crucial.

Cancer Nursing is involved in the entire assistant process from different areas (outpatient clinic, inpatient services, etc.) providing an integral and personalized care for each case throughout the evolution of the disease.

Research is a special interest area. Oncology Nursing is critical for the appropriate conduction of clinical trials but moreover it is key the design of nursing independent research projects that generate new knowledge in this field.

Cancer Nursing is defined as an advanced practice nursing internationally and it is urgent a formal and standardized training programme for these professionals.

KEYWORDS: *Oncology nursing. Advanced practice nursing. Health education.*

enfermeros que trabajan con estos pacientes desde hace más de cincuenta años (1).

Esta evolución progresiva ha dado lugar a una enfermería oncológica especializada que en nuestro país es una realidad desde los años ochenta del siglo pasado, con formación académica específica de posgrado, sociedades científicas de enfermería oncológica nacionales

(Sociedad Española de Enfermería Oncológica, SEEO) e internacionales (European Oncology Nursing Society, EONS) que corroboran este peso específico del rol de la enfermería oncológica.

Uno de los aspectos claves en la evolución de la enfermería oncológica es la implicación de la labor de los enfermeros en todo el proceso de la enfermedad mucho más allá de los ingresos puntuales o de las complicaciones que ocasionalmente sufren nuestros pacientes. El tratamiento oncológico supone una gran carga para el paciente y su entorno socio familiar e implica cuestiones éticas que también afectarán a los enfermeros (2,3).

La práctica de la enfermería oncológica se define por la SEEO como la prestación de servicios de enfermería profesionales y competentes al individuo, la familia o la comunidad en todo el *continuum* salud-enfermedad, desde la prevención del cáncer a los cuidados del enfermo en situación terminal (4).

Para ello, la enfermería oncológica desarrolla sus funciones de asistencia, docencia, gestión e investigación, utilizando un método científico que le permite identificar y tratar respuestas humanas (5). La EONS desarrolló el plan estratégico CARE con cuatro aspectos fundamentales de la práctica en enfermería: comunicación, apoyo, investigación y educación (6). Las recomendaciones que presentan se centran en aumentar la autonomía de la enfermería oncológica.

GARANTÍA DE ASISTENCIA ÓPTIMA

La enfermería oncológica es un eslabón imprescindible en todo el proceso asistencial al paciente diagnosticado de cáncer y debe estar presente en todos sus niveles de atención. Dentro de los equipos multidisciplinares, los enfermeros son responsables de la coordinación de cuidados, además de identificarse como los profesionales más cercanos al paciente (7).

Sin duda las características y las necesidades del paciente oncológico pueden llegar a ser muy dispares, no ya solo por la diversidad intrínseca habitual interpaciente dependiente de factores como la edad, el sexo, las comorbilidades, la situación socio-familiar, las creencias, etc., sino que, además, factores oncológicos específicos, como el tipo tumoral diagnosticado, su estadio, los tratamientos previos y en curso, etc., pueden llegar a conformar perfiles de pacientes radicalmente opuestos.

No obstante, la mayor carga asistencial durante el proceso de la enfermedad de nuestros pacientes se centra en su atención ambulatoria. En este contexto, la consulta específica de enfermería oncológica es una pieza clave de todo el proceso en la que cobra especial importancia una enfermería especializada que orienta a los pacientes durante todo su itinerario asistencial (8).

Desarrolla su programa asistencial atendiendo a los tres principios: de prevención, de promoción de la sa-

lud y de educación sanitaria, aplicados al ámbito del paciente oncológico. Es cuando el proceso de atención de enfermería aplica el método científico a la práctica asistencial proporcionando a los pacientes cuidados basados en la evidencia científica encaminados a garantizar su calidad y su continuidad (5). Resulta prioritaria, además, la implantación de sistemas de registro específicos que faciliten esta tarea y posibiliten análisis posteriores más complejos destinados a fines de investigación, evaluación de gestión, etc. (9).

Todo ello culminará en una atención personalizada (10) y protocolizada que permita al paciente afrontar adecuadamente su diagnóstico, prevenir complicaciones, gestionar mejor su autocuidado, minimizar la toxicidad de los tratamientos oncológicos específicos e identificar señales de alarma por las que consultar. El objetivo de nuestras actuaciones será la realización de un plan personalizado de cuidados, implantando intervenciones (NIC) y actividades para alcanzar resultados esperados (NOC), utilizando indicadores de resultados, y poder evaluar los resultados obtenidos (11).

Nuestra atención habrá de ser continua, contemplando un plan de seguimiento específico, coordinado con atención primaria y con el resto de profesionales implicados. Cabe destacar la importancia de disponer de una consulta de telecontinuidad asistencial convertida en una herramienta de innovación y mejora de la calidad asistencial para pacientes con tratamiento oncológico. Mediante seguimiento telefónico garantizamos la continuidad de los cuidados, previniendo e interviniendo en los problemas de salud relacionados con los posibles efectos secundarios derivados de los tratamientos, la mejora en la percepción de la calidad del cuidado y en conseguir una mayor adherencia al tratamiento (12).

En este sentido, la continuidad asistencial vuelve a cobrar importancia, ya que va a permitirnos la resolución de dudas de los pacientes y familiares relacionadas con el tratamiento o el proceso y con el afrontamiento de los problemas de la familia durante el tratamiento, fomentando el apoyo familiar y la identificación de posibles problemas que puedan convertirse en urgencias para un mejor abordaje de la situación.

Desde el punto de vista organizativo, es clave la integración de la consulta de enfermería oncológica con el resto de la actividad en torno a un paciente, colocándolo en el centro de todos los profesionales que formarán parte del equipo multidisciplinar que se encargará de su cuidado (13). De esta manera no se genera un circuito unidireccional rígido que, en ocasiones, puede acabar generando esperas o déficits en la asistencia, sino que se crea un entorno flexible, ágil y eficiente.

En el entorno del paciente hospitalizado la labor asistencial de la enfermería es absolutamente patente, pero cabe resaltar una vez más la idiosincrasia del paciente oncológico y como esta determina motivos de ingreso concretos y evoluciones muy específicas que requieren,

por tanto, de una enfermería oncológica experimentada y adecuadamente formada en esta área.

Igual ocurre en los hospitales de día oncológicos, que se han consolidado como una pieza clave en la asistencia ambulatoria, disminuyendo la presión asistencial en hospitalización convencional. Permiten mantener al paciente dentro de su entorno familiar y social, con lo que aumenta su percepción de calidad de vida, adaptando de forma óptima los recursos a las necesidades (12).

Cabe recordar que durante su proceso asistencial el paciente oncológico podrá necesitar la implicación de otras unidades de enfermería especializadas, como los equipos de terapia intravenosa, unidades de ostomías, enfermería geriátrica (14), enfermería de unidades de paliativos, etc. Esto supone el doble reto de coordinar el trabajo en equipo en los centros de referencia en los que todas ellas estén disponibles, así como suplir desde la enfermería oncológica a las unidades ausentes en centros con menor volumen.

Con la incorporación de las enfermeras gestoras de casos hemos conseguido que un profesional con prácticas avanzadas asuma un papel de liderazgo para el manejo de nuestros pacientes (8); un profesional que integra de manera global los cuidados interniveles y da cobertura a la continuidad de los cuidados de manera específica e individualizada, capacitando toda la movilización de recursos disponibles (15).

IMPLICACIÓN EN INVESTIGACIÓN

La investigación está indisolublemente unida a cáncer y necesariamente a la realidad de los profesionales que se encargan del paciente oncológico, incluyendo a la enfermería.

De una parte, es bien conocida la implicación de la enfermería en el desarrollo de ensayos clínicos y, por ende, su vinculación a la investigación clínica. Esto exige una formación complementaria en “buena práctica clínica” (16), así como formaciones específicas relacionadas con el protocolo concreto de cada ensayo, con responsabilidades bien definidas delegadas en la documentación pertinente. En estas unidades, la labor del personal de enfermería está destinada a la realización de los procedimientos del ensayo, así como a la administración de los tratamientos experimentales. En ocasiones, dependiendo de la organización y del volumen de cada institución, pueden llegar a desarrollarse funciones de coordinación de ensayo, documentación, etc., aunque, en cualquier caso, resultará fundamental la integración con el resto del equipo asistencial e investigador.

Por otra parte, es crucial impulsar el liderazgo de enfermería en investigación independiente, generando proyectos originales de investigación desde el área de enfermería oncológica que permitan aportar nuevo conocimiento sobre aspectos no abordados desde

el ámbito médico o de investigación básica. En este sentido, debe promocionarse la formación en el marco de programas específicos de doctorado para enfermería que aseguren las competencias mínimas necesarias para llevar a cabo este tipo de proyectos y la adecuada tutela dentro de grupos consolidados de investigación (17).

ASPECTOS FORMATIVOS Y DOCENTES

Los roles de la enfermería oncológica han evolucionado durante los últimos años fruto de los grandes avances vividos en el tratamiento del paciente oncológico, del trabajo dentro de un equipo multidisciplinar complejo y de la mayor especialización de cada uno de los profesionales implicados.

Desde el punto de vista formativo se han hecho importantes avances desde la comunidad universitaria, sociedades científicas, etc. para generar programas de entrenamiento reconocidos con contenidos adaptados y programas de formación práctica local e internacional (18), así como opciones de formación continuada que permitan al profesional adquirir las nociones básicas para el desarrollo de una enfermería oncológica. Sin embargo, en nuestro medio son todavía muy pocos los países que reconocen legalmente como especialidad esta disciplina (19).

Aun así, la complejidad del trabajo de la enfermería oncológica en cuanto a la necesidad de adquirir competencias muy específicas encaminadas al cuidado de una población muy concreta, la implicación del equipo multidisciplinar que exige, el desarrollo de actividades más allá de la asistencia que pueden influir en el sistema sanitario mismo, etc. justificarían la consideración de la enfermería oncológica como una especialidad (20), y así está considerándose en nuestro país a través del sistema EIR.

De hecho, según las guías de práctica enfermera avanzada publicadas este año por el International Council of Nurses, la enfermería oncológica debería considerarse una enfermería clínica especializada con formación posgrado, máster y doctorado.

Hechas estas consideraciones, huelga decir que la enfermería oncológica debe vincularse a los programas de formación general pregrado, tanto desde el punto de vista teórico como práctico, con un peso específico adecuado a un área de especial relevancia por su prevalencia, complejidad y opciones de proyección profesional, y debe liderar y coordinar los programas de formación especializada que irán generándose a lo largo de los próximos años.

CONCLUSIONES

La integración de la enfermería oncológica en el equipo multidisciplinar que atiende al paciente oncológico resulta imprescindible. Su diversa labor a lo largo

de todo el proceso asistencial de este tipo de enfermos garantiza su cuidado óptimo y asegura una adecuada coordinación del resto de especialistas.

La investigación forma parte indisoluble de una enfermería oncológica cada vez más implicada en la generación de conocimiento propio desde el ámbito de los cuidados avanzados.

Desde el punto de vista académico, resulta prioritario el impulso de la enfermería oncológica como una especialidad que garantice una adecuada formación en esta área y que permita la adquisición de roles de práctica avanzada que redundarán en un cuidado integral del paciente.

CORRESPONDENCIA:

María Montealegre Sanz
 Unidad de Oncología Médica
 Hospital Clínico San Carlos
 Calle del Prof. Martín Lagos, s/n
 28040 Madrid
 e-mail: maria.montealegre@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

- Smith EL, Skosey C, Armer J, et al. The cancer and leukemia group B oncology nursing committee (1983-2006): a history of passion, commitment, challenge, and accomplishment. *Clin Cancer Res* 2006;12(11Pt 2):3638s-41s.
- Markides M. The importance of good communication between patient and health professionals. *J Pediatric Hematol Oncol* 2011;33(Suppl.2):S123-5.
- Neumann J, Counts V, Jernigan C. The Role of Oncology Nurses as Ethicists: Training, Opportunities, and Implications for Practice. *Clin J Oncol Nurs* 2019;23(1):103-7.
- Standards in Oncologic Nurse Practice. Sociedad Española de Enfermería Oncológica. Disponible en: <https://www.seeo.org/pages/estandares/equipointerdisciplinar.aspx>
- Kennedy Sheldon L, Brown CG. Oncology Nursing Is Evidence-Based Care. *Clin J Oncol Nurs* 2016;20(3):231.
- European Oncology Nursing Society. The strategic CARE plan. Londres: EONS 2013. Disponible en www.cancernurse.eu/about_eons/strategy.html
- Reñones Crego MC, Pérez DF, Fernández Pérez CV, et al. Estrategias para la mejora del cuidado del paciente oncológico: resultado del proyecto SHARE (Sesiones Interhospitalarias de Análisis y Revisión en Enfermería). *Enfer Clin* 2016;26(5):312-20.
- Vila C, Reñones C, Ferro T, et al. Advanced breast cancer clinical nursing curriculum: review and recommendations. *Clin Transl Oncol* 2017;19(2):251-60.
- Palese A, Zanini A, Carlevaris E, et al. Hidden outpatient oncology clinical nursing minimum data set: findings from an Italian multi-method study. *Eur J Oncol Nurs* 2013;17(4):423-8.
- Esfahani K, Elkrief A, Calabrese C, et al. Moving towards personalized treatments of immune-related adverse events. *Nat Rev Clin Oncol* 2020;17 (8):504-15.
- North American Nursing Diagnosis Association. Definiciones y Clasificación 2018-2020 de la NANDA. Disponible en: <https://www.nnnconsult.com>
- Sociedad Española de Oncología Médica. Hospitales de día en oncología. Sociedad Española de Oncología Médica; 2015. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Libro_Hospitales_Dia_en_Oncologia.pdf
- Elwyn G, Cochran N, Pignone M. Shared Decision Making-The Importance of Diagnosing Preferences. *JAMA Intern Med* 2017;177(9):1239.
- Goldberg JJ, Burhenn PS, Ginex PK. Nursing Education: Review of Assessment, Clinical Care, and Implications for Practice Regarding Older Adult Patients with Cancer. *Clin J Oncol Nurs* 2018;22(6):19-25.
- Mertz BG, Dunn-Henriksen AK, Kroman N, et al. The effects of individually tailored nurse navigation for patients with newly diagnosed breast cancer: a randomized pilot study. *Acta Oncol* 2017;56(12):1682-9.
- Note for guidance on Good Clinical Practice, PMP/ICH/135/95. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e6-r2-good-clinical-practice>
- Rosenzweig MQ, Bailey DE, Bush NJ, et al. Mentorship for Nurse Scientists: Strategies for Growth from the Oncology Nursing Society Research Mentorship Task Force. *Oncol Nurs Forum* 2019;46(6):769-74.
- Turner L, Lau V, Neeson S, et al. International Exchange Programs: Professional Development and Benefits to Oncology Nursing Practice. *Clin J Oncol Nurs* 2019;23(4):439-42.
- Crombez P, Sharp L, Ullgren H, et al. Cancer nursing education and recognition in Europe: A survey by the European Oncology Nursing Society. *Ann Oncol* 2020;31 (Suppl.4):S1069-70.
- Ranchal A, Jolley MJ, Keogh J, et al. The challenge of the standardization of nursing specializations in Europe. *Int NursRev* 2015;62(4):445-52.

Conciliación del sueño en paciente con cáncer

P. JIMÉNEZ-FONSECA, D. CONTRERAS, D. GÓMEZ, L. MIHIC, J. DEL RÍO, A. CASTILLO

Departamento de Oncología Médica. Hospital Universitario Central de Asturias. ISPA. Oviedo

RESUMEN

Las alteraciones del sueño, particularmente el insomnio, representan un problema de elevada prevalencia y mayor morbilidad en el paciente oncológico. El abordaje tanto diagnóstico como terapéutico continúa siendo un reto para el oncólogo.

El insomnio tiene un origen multifactorial relacionado con factores intrínsecos del paciente, de su entorno o del propio cáncer que deben identificarse para un manejo óptimo.

El diagnóstico se establece con la clasificación internacional de los trastornos del sueño (ICSD-3) y con métodos objetivos y subjetivos (escalas).

El tratamiento debe ser individualizado, tanto en las medidas no farmacológicas (higiene del sueño y estilos de vida) como en la terapia farmacológica, basada principalmente en antidepresivos y benzodiazepinas, teniendo en cuenta los potenciales efectos adversos, más frecuentes en población oncológica.

Finalmente, hay estudios que demuestran el peor pronóstico que confiere el insomnio a los pacientes con cáncer, con lo que su abordaje cada vez adquiere mayor relevancia.

PALABRAS CLAVE: Benzodiazepina. Hipnótico. Insomnio. Sueño. Somnífero. Somnolencia.

INTRODUCCIÓN

El insomnio se define como una alteración del sueño con dificultad persistente para su inicio o mantenimiento, así como cualquier alteración en su calidad.

Se trata de un síntoma muy frecuente en la consulta de atención primaria. Su prevalencia dependiendo de la definición varía entre un 5 % y un 50 % (1).

ABSTRACT

Sleep disorders, particularly insomnia, represent a problem of high prevalence and greater morbidity in the oncology patient. The approach both diagnostic and therapeutic continues to be a challenge for the oncologist.

Insomnia has a multifactorial origin, related to factors intrinsic to the patient, his environment or the cancer itself that have to be identified for optimal management.

The diagnosis is established with the international classification of sleep disorders (ICSD-3) and with objective and subjective methods (scales).

The treatment must be individualized, as much in the non-pharmacological measures (hygiene of the dream and styles of life), like in the pharmacological therapy, based mainly on antidepressants and benzodiazepines, considering the potential adverse effects, more frequent in oncological population.

Finally, there are studies that show the worst prognosis that insomnia confers on cancer patients, so its approach becomes increasingly relevant.

KEYWORDS: *Benzodiazepine. Hypnotic. Insomnia. Sleep. Somniferous. Drowsiness.*

Dicha prevalencia es superior al 60 % en pacientes en fase de cuidados paliativos, de ahí la importancia de un manejo precoz y adecuado (2-5).

El insomnio se asocia a un impacto negativo en la calidad de vida y en las actividades diarias. Además, es un predictor de desarrollo de trastornos psiquiátricos y usualmente en los pacientes con cáncer se acompaña de otros síntomas como el dolor, la ansiedad, la depresión

y la astenia, que conllevan para el paciente un deterioro en la calidad de vida y el afrontamiento de la neoplasia.

En los pacientes en sus últimos días de vida, puede afectar a su estado funcional, por lo que es importante personalizar el tratamiento según las necesidades de cada individuo.

La elevada frecuencia y el impacto negativo sobre el estado general de todo paciente, y especialmente del paciente oncológico, hacen recomendable su detección y tratamiento precoz, así como la educación del paciente en medidas favorecedoras de la conciliación del sueño.

FACTORES ETIOLÓGICOS

Se ha demostrado que diversos factores pueden contribuir al insomnio, algunos de los cuales son especialmente frecuentes en pacientes con cáncer.

Las causas más comunes de insomnio son (Tabla I):

- Algunos síntomas físicos:
 - El dolor: en un estudio con 70 pacientes ingresados en una unidad de cuidados paliativos, se observó que la principal causa de insomnio fue el dolor (6).
 - La tos es otro síntoma que interrumpe el sueño con mucha frecuencia en los pacientes oncológicos.
- La condición física: según avanza la enfermedad y empeora el estado funcional, el paciente pasa mayor tiempo en cama y presenta mayor sedentarismo, lo que favorece el insomnio.
- Las enfermedades psiquiátricas como el síndrome ansioso-depresivo: en un estudio de 120 pacientes con cáncer en estadio avanzado se observó que los que presentaban insomnio tenían síntomas de ansiedad o depresión con más frecuencia (7).
- El estrés emocional o un mal afrontamiento del cáncer: los pacientes con una neoplasia en estadio avanzado pueden tener miedo, ira o incertidumbre que los mantiene alertas y, en algunos casos, puede presentarse miedo a dormir y no despertar. Los pacientes con un cáncer reseado con intención curativa pueden tener incertidumbre sobre el riesgo de recurrencia, la reinscripción a la vida laboral o preocupaciones relacionadas con la familia o las finanzas que pueden mantener la mente en actividad durante la noche, lo que dificulta la conciliación del sueño. Los acontecimientos estresantes de la vida, como la pérdida de un ser querido, un divorcio o la pérdida del trabajo, también pueden causar insomnio.
- Los factores ambientales como:
 - Los ruidos intensos o los estímulos externos.
 - El uso del ordenador, del televisor, de los teléfonos inteligentes u otras pantallas antes de acostarse puede afectar al ciclo del sueño.

- La ingesta de alimentos poco antes de acostarse, especialmente en pacientes con alteraciones funcionales digestivas, como el reflujo gastroesofágico o con epigastralgia, puede mantenerles despiertos.
- El consumo de bebidas estimulantes como el café, el té, bebidas con cola y otras bebidas con cafeína a última hora del día.
- La nicotina del tabaco, que actúa como estimulante.
- El alcohol puede ayudarte a conciliar el sueño, pero impide que se alcancen las fases del sueño más profundas y, a menudo, hace que el paciente se despierte en medio de la noche. En el caso de pacientes hospitalizados, se relaciona con la exposición a la luz o la administración de medicación durante la noche. La incidencia de insomnio en los pacientes hospitalizados es mayor que la de los pacientes ambulatorios y varía del 30 al 90 % según la serie (8).
- Los malos hábitos de sueño, como los horarios irregulares a la hora de acostarse y las siestas, también se han asociado con el insomnio.
- Algunas enfermedades:
 - Urinarias, como la hiperplasia benigna de próstata, la incontinencia urinaria y las infecciones de orina.
 - Endocrinas, como la diabetes y el hipertiroidismo.
 - Cardiológicas, como coronariopatías, arritmias e insuficiencia cardíaca.
 - Pulmonares, como asma, EPOC y fibrosis quística.
 - Digestivas, como la enfermedad por reflujo gastroesofágico o el colon irritable.
 - Neurológicas, como la enfermedad de Parkinson y el alzhéimer.
 - Reumatológicas, como la artrosis, la artritis y la fibromialgia.
 - Dermatológicas, como la psoriasis y otras patologías que cursen con prurito.
 - La apnea del sueño, que produce pausas respiratorias periódicas durante la noche, lo que interrumpe el sueño.
 - El síndrome de las piernas inquietas, que produce disestesias en las piernas y un deseo casi irresistible de moverlas, lo que puede impedir la conciliación del sueño.
- Diversos fármacos como (9):
 - Antidepresivos.
 - Antihipertensivos.
 - Citotóxicos.
 - Opioides.
 - Psicoestimulantes.
 - Corticoides.
 - Broncodilatadores.

TABLA I
CAUSAS DE INSOMNIO EN PACIENTES CON CÁNCER

<i>Grupo de factores</i>	<i>Factores causales en pacientes con cáncer</i>
<i>Síntomas físicos</i>	Dolor Tos Deterioro general
<i>Síntomas psiquiátricos</i>	Estrés Ansiedad Depresión
<i>Factores ambientales</i>	Ruidos Estímulos externos (ordenador, televisor, teléfono...) Ingesta copiosa antes de acostarse Bebidas estimulantes (café, té, bebidas con cola y otras bebidas con cafeína) Tabaco (nicotina) Alcohol Hospitalización
<i>Malos hábitos de sueño</i>	Horarios irregulares a la hora de acostarse Siesta
<i>Comorbilidad / patología común en pacientes con cáncer</i>	Neoplasia propiamente dicha Hiperplasia benigna de próstata, incontinencia urinaria e infecciones de orina Diabetes Insuficiencia cardíaca EPOC Reflujo gastroesofágico
<i>Fármacos</i>	Opioides y otros analgésicos Corticoides Citotóxicos Antidepresivos Antihipertensivos Psicoestimulantes
<i>Cáncer</i>	Mama Cabeza y cuello Cerebro Pulmón
<i>Otros</i>	Sexo (mujer) Edad (vejez)

- Hormona tiroidea.
- Algunos analgésicos.
- Productos para adelgazar que contienen cafeína y otros estimulantes.

Dado el amplio uso de corticoides en pacientes oncológicos, es importante pautarlos a la mínima dosis necesaria y preferiblemente en una única dosis matutina, especialmente en pacientes que desarrollen insomnio durante su administración.

- El envejecimiento se asocia con cambios en los patrones de sueño, con un sueño más superficial, con mayor probabilidad de que los ruidos despierten al paciente y de que agentes estimulantes interfieran

con su conciliación del sueño. Además, diversos de los factores enumerados previamente son más frecuentes en población anciana que en jóvenes. Asimismo, con la edad, el reloj interno con frecuencia se adelanta, el paciente siente sueño antes y se levanta más temprano por la mañana. Sin embargo, por lo general, las personas mayores necesitan dormir la misma cantidad de horas que las jóvenes.

Además, el insomnio crónico puede estar asociado con el propio cáncer o con el uso de determinados fármacos. La curación del tumor y la finalización del tratamiento antineoplásico logran ayudar a mejorar el sueño, pero el insomnio puede persistir después de que se haya superado la enfermedad.

El estudio NEOcoping (afrentamiento, calidad de vida y toma de decisiones compartidas en el paciente con cáncer en estadio precoz tratado con quimioterapia adyuvante) es un estudio promovido por el Grupo de Cuidados Continuos de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). En dicho estudio se exploraron los aspectos biopsicosociales y tumorales que influyen en el afrontamiento del cáncer y en un subanálisis se evaluó el impacto del insomnio (10).

La calidad del sueño de 750 participantes se midió utilizando la escala de calidad de vida de la EORTC (EORTC QoL Questionnaire C30, EORTC-QLQ-C30), versión 2.0. Los problemas de sueño en pacientes que inician quimioterapia adyuvante presentan una alta prevalencia y son más frecuente en mujeres (65,5 % frente a 51,1 % en hombres), que también presentan más depresión y preocupación ansiosa. Este estudio evaluó un modelo de mediación que plantea la hipótesis de que el insomnio actúa de mediador entre la depresión y la preocupación ansiosa. Así, cuanto mayor es la depresión, mayores son los problemas de sueño que llevan a una mayor preocupación. Los hallazgos apuntan hacia la importancia de desarrollar intervenciones que disminuyan la depresión y los problemas de sueño, lo que podría ayudar a los pacientes en sus estrategias de afrontamiento del cáncer. Otros estudios recogen mayor prevalencia de insomnio en mujeres que en hombres, especialmente en aquellas con cáncer de mama (11).

En cuanto a la incidencia en función de la localización del tumor primario, los pacientes con cáncer de mama, pulmón, cabeza y cuello y con tumores intracraneales son los que reportan mayores tasas de insomnio (12). En cáncer de pulmón, el insomnio se incluye entre los cuatro síntomas más prevalentes junto con el dolor, la astenia y el *distress* (13). La radioterapia administrada a tumores de cabeza y cuello incrementa el riesgo y la gravedad de apnea del sueño y de insomnio (14).

CLÍNICA

El insomnio puede presentar diversidad de manifestaciones clínicas que el médico debe conocer antes de iniciar un tratamiento.

A todo paciente oncológico que refiera mala calidad del descanso nocturno lo primero que debemos preguntarle es si esa falta de sueño tiene una repercusión funcional durante el día. Si el paciente no siente cansancio por la privación de sueño, no es necesario el tratamiento.

Otros aspectos sobre los que debemos interrogar al paciente son:

- Duración: cuándo se inició y tiempo de evolución. Si presenta más de tres meses de evolución, se trata de trastorno de insomnio crónico.
- Frecuencia: cuántas veces sufre el problema: diariamente, ocasionalmente, de forma intermitente, en días puntuales (antes o después de la quimioterapia).
- Historia previa del sueño: cómo dormía previamente al diagnóstico del cáncer.

- Otros síntomas o acontecimientos nocturnos (preguntar a la pareja de dormitorio): ronquidos, apnea, movimientos de extremidades o bruxismo que puedan orientar a la presencia de otro trastorno asociado.

DIAGNÓSTICO

De acuerdo a la clasificación internacional de los trastornos del sueño (ICSD-3), el insomnio se establece si el paciente presenta (15):

- Dificultad para conciliar el sueño: insomnio de conciliación.
- Dificultad para mantenerlo o levantarse muy temprano: insomnio de mantenimiento.
- Alteraciones diurnas debido al mal descanso nocturno: sueño no reparador.
- Los métodos diagnósticos se agrupan en los siguientes (Tabla II):

A) Medidas objetivas (16,17):

- Polisomnografía.
- Actigrafía.
- Índice biespectral.

B) Medidas subjetivas:

- Índice de la calidad del sueño de Pittsburgh (PSQI).
- Índice de severidad del insomnio (ISI).
- Escala de somnolencia de Epworth (ESS).
- Diario de sueño consensuado (CSD).

Los métodos objetivos permiten distinguir las fases de sueño y de vigilia con mayor precisión, pero son menos accesibles.

La polisomnografía consiste en la observación y en el estudio del sueño del paciente mediante el registro nocturno de una serie de variables biológicas seleccionadas en función de cuál haya sido la indicación para el estudio, y se lleva a cabo en un laboratorio del sueño. Entre estas variables, se incluyen la actividad cerebral (EEG), movimientos oculares (EOG), movimientos de las extremidades, tono muscular (EMG), parámetros respiratorios y actividad cardíaca (ECG). Su máxima utilidad e indicación se da en caso de sospecha clínica de insomnio asociado a trastornos respiratorios, neurológicos, movimientos de las piernas y parasomnias o en insomnio refractario a tratamiento, en los que el oncólogo considere que la información proporcionada por el laboratorio será de ayuda para el diagnóstico y la planificación del tratamiento.

La actigrafía es una exploración que consiste en un sistema medidor de movimientos colocado en la muñeca, lo que permite registros de varios días. Los datos se procesan mediante algoritmos matemáticos y se obtiene un registro de la actividad cotidiana del paciente. Su limitación es que puede sobreestimar los periodos de sueño en pacientes oncológicos que permanecen mu-

cho tiempo en la cama sin moverse e infravalorar los periodos de sueño en aquellos pacientes con síndrome de piernas inquietas o trastornos del movimiento. El índice biespectral es un parámetro complejo que realiza un cálculo estadístico a partir de una suma ponderada de parámetros electroencefalográficos, que incluye un dominio de tiempo, dominio de frecuencia y subparámetros espectrales de alto orden. El monitor BIS proporciona un número único adimensional, que varía de 0 (equivalente al silencio del EEG) a 100 (equivalente a completamente despierto y alerta). Un valor entre 40 y 60 indica un nivel apropiado para la anestesia general, que es en el campo en el que más se emplea. La reciente disponibilidad de procesadores informáticos baratos y rápidos ha permitido grandes avances en este campo y su extensión al estudio del sueño.

Los métodos subjetivos son escalas de medida que, en general, puede completar el mismo paciente y determinan el impacto que la alteración del sueño ejerce en la vida diaria del paciente.

El PSQI consta de 19 preguntas de autoevaluación y otras 5 que debe responder el compañero de habitación. Las primeras se puntúan, mientras que las últimas se usan como información adicional. Ha sido ampliamente validado para medir la calidad del sueño en el mes previo. El ISI es un instrumento breve (5 preguntas) y autoadministrado para evaluar la gravedad del insomnio. La ESS evalúa la somnolencia diurna a través de 8 preguntas que hacen referencia a la probabilidad/frecuencia de quedarse dormido en 8 situaciones cotidianas. El CSD es una herramienta de gran utilidad tanto en el diagnóstico como en el seguimiento y valoración del efecto del tratamiento, dado que puede ayudar a identificar patrones y condiciones que pueden estar afectando al sueño. También sirve para que el paciente sea más objetivo en cuanto a la valoración del insomnio y no lo sobreestime, por lo que el diario puede tener un discreto efecto terapéutico.

Además de las escalas específicas de insomnio, múltiples de los cuestionarios que miden la calidad de vida en pacientes con cáncer recogen alguna pregunta relativa a la calidad del sueño. Así, la escala EORTC-QLQ-C30 incluye la pregunta “Durante la última semana, ¿ha tenido problemas para dormir?” (18).

La tasa de incidencia de insomnio en una misma muestra de pacientes depende del método elegido para evaluar la calidad del sueño.

La opción más fiable, precisa y eficaz para el diagnóstico sería el uso combinado de métodos subjetivos y objetivos (12).

También es importante realizar una exploración física detallada con el fin de detectar signos de otras enfermedades que puedan interferir con el sueño. Asimismo, un hemograma, una bioquímica con perfil hepático y renal, hormonas tiroideas y niveles de tóxicos pueden ayudar a identificar factores favorecedores del insomnio.

TABLA II
MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL INSOMNIO
EN PACIENTES CON CÁNCER

<i>Método diagnóstico</i>	<i>Tipos</i>
<i>Clasificación internacional de los trastornos del sueño (ICSD-3)</i>	Insomnio de conciliación Insomnio de mantenimiento Sueño no reparador
<i>Objetivos</i>	Polisomnografía Actigrafía Índice biespectral
<i>Subjetivos</i>	Índice de la calidad del sueño de Pittsburgh (PSQI) Índice de severidad del insomnio (ISI) Escala de somnolencia de Epworth (ESS) Diario de sueño consensuado (CSD)

TRATAMIENTO

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

A pesar de que no existen estudios prospectivos sobre el enfoque, lo habitual es el manejo de síntomas relacionados con el insomnio y las terapias no farmacológicas para mejorar el sueño, como podría ser la modificación de los factores ambientales, el estilo de vida o la higiene del sueño, entre otros. Para muchos pacientes, un enfoque multifactorial sería lo más eficiente (Tabla III).

En los pacientes oncológicos es fundamental abordar los factores que contribuyen individualmente al insomnio antes de iniciar un tratamiento farmacológico y considerar si se trata de un paciente con mejor o peor pronóstico o un paciente en una fase final de la vida. En este último caso, los pacientes suelen ser más susceptibles de efectos adversos y de interacción farmacológica (19,20).

Debe actuarse sobre las enfermedades que favorezcan el insomnio y realizar un manejo agresivo de los síntomas asociados a los desórdenes del sueño.

Otro aspecto prioritario en pacientes con cáncer es tratar la causa del insomnio, como los síntomas físicos (por ejemplo, el dolor o la tos) o los síntomas psicológicos (como el estrés, la ansiedad o la depresión). Los agentes de elección deben ser aquellos que como efecto adverso puedan generar somnolencia. Por ejemplo, se recomienda usar mirtazapina, dado que, además de efecto somnífero, actúa como antidepresivo y orexígeno o analgésicos de liberación prolongada en los pacientes que no puedan

dormir a causa del dolor y, en caso de que sea necesaria la administración de corticoides o psicoestimulantes, es preferible pautarlos a la menor dosis eficaz y por la mañana.

TABLA III
TRATAMIENTO DEL INSOMNIO
EN PACIENTES CON CÁNCER

<i>Tratamiento no farmacológico</i>	<p>Modificación de factores ambientales y estilo de vida</p> <p>Higiene del sueño (horarios fijos, habitación oscura sin ruidos, evitar estímulos externos...)</p> <p>Tratamiento orientado a la causa: síntomas físicos (dolor, tos...) o psicológicos (estrés, ansiedad, depresión...)</p> <p>Evitar estimulantes por la noche (bebidas con cafeína)</p> <p>Terapia cognitivo conductual</p> <p>Mindfulness</p> <p>Técnicas de relajación</p>
<i>Tratamiento farmacológico</i>	<p>Antidepresivo: mirtazapina, doxepina, trazolona...</p> <p>Benzodiazepina: lormetazepam, lorazepam, loprazolam...</p> <p>Antihistamínico: difenhidramina...</p> <p>Neurohormona: melatonina...</p>

Aunque los estudios son escasos, se ha demostrado que el manejo no farmacológico mejora el sueño en pacientes con enfermedad avanzada y en ancianos con cáncer (21,22).

En relación con el ambiente durante el sueño, las actuaciones que parecen reducir el insomnio y favorecer el sueño profundo son:

- Hacer del dormitorio un lugar cómodo y usarlo solamente para dormir.
- Mantener la habitación ventilada.
- Preservar la oscuridad.
- Aislar el entorno de ruidos.
- Limitar el uso de ordenadores o móviles antes de acostarse.
- Crear un ritual relajante antes de dormir, como un baño tibio, leer o escuchar música suave.
- Acostarse y despertarse a la misma hora todos los días, incluyendo los fines de semana.

Algunos cambios en el estilo de vida pueden incentivar un patrón de sueño más regular, como evitar las siestas, las comidas y bebidas abundantes antes de acos-

tarte, reducir la ingesta de líquidos por la noche y los estimulantes como la cafeína y derivados.

Debido a la heterogeneidad de los estudios, los resultados en relación al ejercicio y al insomnio no son muy consistentes (23,24). Sin embargo, en un metaanálisis realizado en el año 2020 con 27 estudios sobre alteraciones en el sueño y pacientes con cáncer, se observó que tanto el ejercicio aeróbico como los ejercicios de mente-cuerpo mejoraban la calidad del sueño. Por ello, el ejercicio físico durante el día podría ser una buena intervención en estos pacientes, adecuado a su contexto y resistencia y de forma progresiva y supervisada.

Debe asegurarse la calidad del material de cama cuando sea necesario; por ejemplo, el uso de un material viscoelástico en pacientes que permanecen parte del día acostados y medidas antiescaras.

Otro aspecto que es importante cuidar es la estimulación de ciclos de sueño saludables. Resulta beneficioso mantener ciclos circadianos, a lo que contribuye la exposición a la luz diurna (25).

En el caso de pacientes hospitalizados, ayudaría a mejorar la calidad del sueño evitar administrar medicación durante la noche y limitar las visitas a la habitación en dicho periodo.

En los pacientes en los que se mantiene el insomnio a pesar de las modificaciones en el entorno y en el estilo de vida, la terapia conductual es la siguiente opción. A pesar de que no hay estudios prospectivos que demuestren eficacia en pacientes oncológicos, puede intentarse para evitar los riesgos asociados a un tratamiento farmacológico. Algunos ejemplos de estas terapias incluyen (26):

- Higiene del sueño.
- Terapia cognitiva-conductual (TCC).
- *Mindfulness*.
- Técnicas de relajación.

Se consideran como reglas básicas en la higiene del sueño: dormir solo lo necesario, tener un horario regular para acostarse, hacer ejercicio habitualmente (y preferiblemente cuatro o cinco horas antes de dormir), evitar la cafeína, sus derivados y el alcohol por la tarde, eliminar el consumo de tabaco, no ir a la cama enfadado o estresado y evitar cualquier dispositivo electrónico con pantalla y luz antes de dormir.

A pesar de que las terapias basadas en *mindfulness* han demostrado beneficio en gran variedad de situaciones en pacientes paliativos, no hay estudios que evalúen estas técnicas en relación al insomnio en dichos pacientes, pero sí han demostrado mejoría parcial y ser seguras para la población general (27). En un metaanálisis que incluyó ocho estudios con 752 pacientes con cáncer e insomnio, se observó una mejoría del insomnio con la TCC (28).

Se ha comprobado el beneficio del tratamiento multifactorial no farmacológico en diversos estudios. Tres de ellos muestran mejoría significativa durante el descanso nocturno cuando se combina la higiene del sueño con las modificaciones del ambiente (29,30) o aumentando

la actividad física durante el día. Un estudio aleatorizado que combinó la actividad física con la higiene del sueño también encontró mejoría en el descanso nocturno (31). Otro estudio no evidenció resultados significativos en el sueño con medidas higiénicas combinadas (32). A pesar de que no todos los estudios encontraron beneficio en adoptar diferentes estrategias, parece ser de ayuda en algunos pacientes y son abordajes de bajo riesgo.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Los pacientes con enfermedad avanzada o en cuidados paliativos pueden ser más sensibles y tienen más riesgo de eventos adversos con fármacos para el insomnio que los pacientes oncológicos en fases más tempranas de la enfermedad. Por ello, se sugiere que los medicamentos se prescriban solo si el tratamiento no farmacológico no fue efectivo. Además, es necesario estar atentos a síntomas crónicos asociados, dado que es una población más susceptible y con otras enfermedades crónicas agravantes del insomnio y de las complicaciones, como el EPOC, lo que puede empeorar la función respiratoria con benzodiacepinas.

La selección del fármaco debe ser individualizada y debe indicarse la menor dosis efectiva, así como monitorizar el desarrollo de posibles efectos adversos (33).

La mirtazapina es un antidepresivo atípico noradrenérgico y serotoninérgico específico que antagoniza la presinapsis de receptores alfa2 adrenérgicos y receptor serotoninérgico 5-HT2 y 5-HT3. Está indicada en depresión mayor, síndrome de ansiedad generalizada y cefaleas tensionales. Por su efecto sedante es útil en pacientes con insomnio, especialmente en aquellos con depresión, anorexia o caquexia (34,35).

Muchos hipnóticos están aprobados para el tratamiento del insomnio en la población general. Existe información que sugiere que no predisponen a los pacientes a desarrollar tolerancia con el tratamiento crónico (36). Se han reportado algunos efectos adversos, como, por ejemplo, mayor riesgo de caídas con el zolpidem (37).

La doxepina y la trazodona son antidepresivos sedantes que pueden usarse en el tratamiento del insomnio. La doxepina está aprobada, pero tiene diversos efectos adversos, como mareos, sequedad de la mucosa oral, visión borrosa, estreñimiento y retención urinaria. El mecanismo de acción no está claro, pero se cree que es un antagonista del receptor H1 de histamina. A pesar de los efectos adversos, su uso está aumentando. En pacientes en cuidados paliativos con insomnio relacionado a prurito, la doxepina sería una buena elección (38,39). A pesar de la falta de estudios prospectivos, algunos autores han tenido éxito con el uso de la trazodona. Una revisión en Cochrane 2014 explicó los resultados de dos estudios: en un estudio observacional de trastornos del sueño en pacientes oncológicos, el 50 % experimentó mejoría en el sueño y una disminución en las pesadillas (40); en el otro estudio observacional se incluye-

ron pacientes con demencia y se confirmó el beneficio con trazodona (41), sin graves efectos adversos (42).

El ramelteon es un agonista selectivo de la melatonina y su uso está aprobado en Estados Unidos y Japón. A pesar de que parece ser seguro en pacientes en cuidados paliativos, no hay información sobre su eficacia y su seguridad en esta población. En España no está comercializado en el año 2020.

Las benzodiacepinas son los fármacos más utilizados en la práctica clínica, tanto en insomnio asociado al cáncer como en insomnio en la población general. Su efecto consiste en la disminución del tiempo de inicio del sueño y en el aumento del tiempo total del mismo, pero no mejoran o pueden incluso empeorar el funcionamiento diurno y deteriorar la memoria y la cognición. Por ello, deben administrarse cuando sea imprescindible, a la mínima dosis eficaz, y por un periodo reducido. Además, debe revisarse de forma periódica la necesidad de mantener el tratamiento. Asimismo, es necesario tener en cuenta los efectos adversos en los pacientes oncológicos antes de su prescripción, como son (2,43-45):

- El rápido desarrollo de la tolerancia farmacológica en algunos pacientes, que puede generar insomnio nuevamente.
- Los síntomas asociados a la interrupción súbita del tratamiento.
- El deterioro cognitivo, caídas y empeoramiento de la función respiratoria en pacientes con EPOC.
- El riesgo potencial de desarrollar depresión del SNC si se combinan con opioides.
- El riesgo de generar adicción y dependencia.

No disponemos de estudios prospectivos que nos orienten sobre la eficacia y la seguridad a largo plazo en el tratamiento de los pacientes oncológicos, por lo que debe individualizarse de acuerdo al pronóstico y al estado general.

Actualmente se recomienda como primera opción en los pacientes oncológicos el uso de benzodiacepinas de vida media corta o intermedia para evitar el efecto rebote diurno y porque, además, son las que se asocian con menores interacciones medicamentosas en relación al metabolismo hepático y a los agentes antineoplásicos. Entre las que cabe mencionar: lorazepam, lormetazepam o loprazolam, todos ellos a dosis de 1 mg al día vía oral (1).

La difenhidramina es un antihistamínico con propiedades sedantes. No se recomienda su uso en la práctica clínica para el insomnio debido a sus efectos anticolinérgicos.

La melatonina es una neurohormona secretada por la glándula pineal que interviene en los ciclos de sueño y vigilia. A pesar de la falta de estudios prospectivos, se utiliza para aliviar el insomnio. Desafortunadamente, un estudio doble ciego no demostró resultados consistentes entre la dosis y la respuesta clínica. Sin embargo, la mayoría de expertos sugieren que dosis entre 0,3 y 20 mg de melatonina son bien toleradas sin generar efectos adversos.

Por lo expuesto anteriormente, un fármaco de elección en pacientes con cáncer puede ser la mirtazapina, ya que ha de-

mostrado su beneficio en pacientes con depresión, anorexia y caquexia, situación muy frecuente en el paciente oncológico. En ese sentido, su farmacocinética, buen perfil de toxicidad y las escasas interacciones medicamentosas permiten un tratamiento seguro y eficaz en este perfil de pacientes.

CONSECUENCIAS DEL INSOMNIO

El sueño es tan importante para la salud como una dieta saludable y una actividad física regular. La privación de sueño puede afectar al paciente oncológico tanto mental como físicamente y deteriorar su calidad de vida.

Las complicaciones del insomnio pueden incluir lo siguiente:

- Astenia.
- Trastornos psiquiátricos como depresión, ansiedad o abuso de sustancias.
- Deterioro cognitivo y dificultad para la concentración diurna.
- Disminución del tiempo de reacción al conducir y un mayor riesgo de accidentes.
- Aumento del riesgo y de la gravedad de enfermedades crónicas, sobre todo metabólicas y cardiovasculares, como la hipertensión, diabetes o cardiopatías.

En la población general, la duración del sueño, tanto por defecto como por exceso, y su relación con el riesgo de cáncer se han evaluado en algunos estudios poblacionales con resultados inconsistentes. Sin embargo, independientemente del tiempo de sueño real, que es difícil de establecer, ha podido estudiarse la fragmentación del sueño con potencial hipoxia intermitente y se ha demostrado su relación con el riesgo de padecer cáncer (46,47).

En los pacientes oncológicos en tratamiento, hay estudios que confirman el peor pronóstico que confiere el insomnio, particularmente relevante en pacientes con patología neuropsiquiátrica previa y demostrado en pacientes con cáncer de mama (48, 49).

También se ha demostrado el mal pronóstico de las alteraciones del sueño en pacientes con tumores digestivos asociados con obesidad y apnea obstructiva del sueño (50).

Por todo lo anterior y teniendo en cuenta su elevada prevalencia, parece de vital importancia el abordaje precoz e individualizado para una mejora no solo de la calidad de vida, sino también de la morbimortalidad del paciente oncológico.

CONCLUSIÓN

El insomnio es un síntoma que afecta a la mitad de los pacientes oncológicos y a más del 60 % de los pacientes en fase final. Diversos factores como síntomas físicos, psicológicos, otras patologías, varios fármacos y alimentos/bebidas pueden interferir con el descanso nocturno. El diagnóstico se basa en la anamnesis (duración, frecuencia, historia previa, otros síntomas nocturnos...), la clasificación internacional de los trastornos del sueño ICSD-3, métodos objetivos como la polisomnografía o subjetivos basados en escalas. Existen numerosos estudios sobre el manejo de este síntoma. Es prioritario el abordaje no farmacológico y la higiene del sueño. En caso de emplear algún fármaco, debe ser a la mínima dosis necesaria y el menor tiempo y su elección debe basarse en las características individuales y el perfil de efectos adversos (Fig. 1).

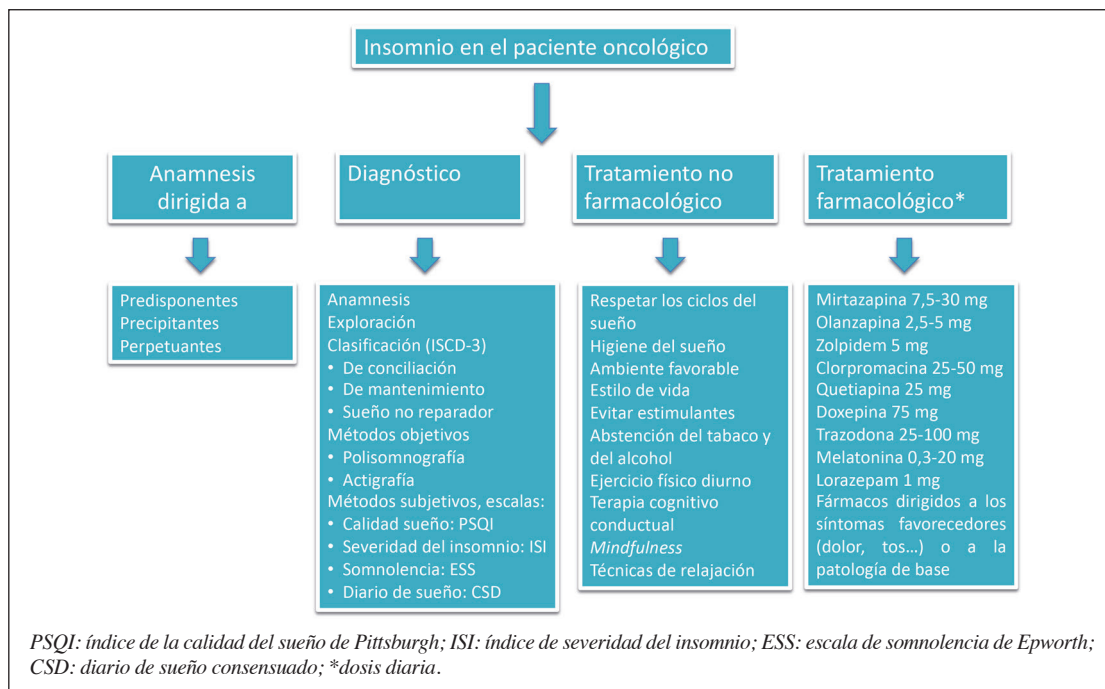


Fig. 1.

CORRESPONDENCIA:

Paula Jiménez Fonseca
 Departamento de Oncología Médica
 Hospital Universitario Central de Asturias
 Av. Roma, s/n
 33011 Oviedo
 e-mail: palucaji@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Álamo C, Alonso M, Cañellas F, et al. Pautas de actuación y seguimiento: Insomnio. Sociedad Española del Sueño (SES) 2016;2:22.
2. Kvale EA, Shuster JL. Sleep disturbance in supportive care of cancer: a review. *J Palliat Med* 2006;9:437-50.
3. Hugel H, Ellershaw JE, Cook L, et al. The prevalence, key causes and management of insomnia in palliative care patients. *J Pain Symptom Manage* 2004;27:316-21.
4. Mercadante S, Aielli F, Adile C, et al. Sleep Disturbances in Patients with Advanced Cancer in Different Palliative Care Settings. *J Pain Symptom Manage* 2015;50:786-92.
5. Yennurajalingam S, Balachandran D, Pedraza Cardozo SL, et al. Patient-reported sleep disturbance in advanced cancer: frequency, predictors and screening performance of the Edmonton Symptom Assessment System sleep item. *BMJ Support Palliat Care* 2017;7:274-80.
6. Glynn J, Gale S, Tank S. Causes of sleep disturbance in a specialist palliative care unit. *BMJ Support Palliat Care* 2014;4(Suppl.1):A56.
7. Mercadante S, Girelli D, Casuccio A. Sleep disorders in advanced cancer patients: prevalence and factors associated. *Support Care Cancer* 2004;12:355-9.
8. Flaherty JH. Insomnia among hospitalized older persons. *Clin Geriatr Med* 2008;24:51-67.
9. Weinhouse GL. Pharmacology I: effects on sleep of commonly used ICU medications. *Crit Care Clin* 2008;24:477-91.
10. Calderon C, Carmona-Bayonas A, Hernández R, et al. Incidence of sleep problems and their mediating role on depression and anxious preoccupation in patients with resected, non-advanced cancer: data from NEOcoping study. *Clin Transl Oncol* 2019;21(8):1104-7.
11. Van Onselen C, Paul SM, Lee K, et al. Trajectories of Sleep Disturbance and Daytime Sleepiness in Women Before and After Surgery for Breast Cancer. *J Pain Symptom Manage* 2013;45:244-60.
12. Chen D, Yin Z, Fang B. Measurements and status of sleep quality in patients with cancers. *Support Care Cancer* 2018;26:405-14.
13. Lin S, Chen Y, Yang L, et al. Pain, fatigue, disturbed sleep and distress comprised a symptom cluster that related to quality of life and functional status of lung cancer surgery patients. *J Clin Nurs* 2013;22:1281-90.
14. Faiz SA, Balachandran D, Hessel AC, et al. Sleep-related breathing disorders in patients with tumors in the head and neck region. *Oncologist* 2014;19:1200-6.
15. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders (3rd ed.). Darien (IL): American Academy of Sleep Medicine; 2014.
16. Krakow B, Ulibarri VA, McIver ND. Pharmacotherapeutic failure in a large cohort of patients with insomnia presenting to a sleep medicine center and laboratory: subjective pretest predictions and objective diagnoses. *Mayo Clin Proc* 2014;89:1608-20.
17. Smith MT, McCrae CS, Cheung J, et al. Use of Actigraphy for the Evaluation of Sleep Disorders and Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med* 2018;14:1231-7.
18. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:365-76.
19. Marino M, Li Y, Rueschman MN, et al. Measuring sleep: accuracy, sensitivity, and specificity of wrist actigraphy compared to polysomnography. *Sleep* 2013;36:1747-55.
20. Blackwell T, Ancoli-Israel S, Gehrman PR, et al. Actigraphy scoring reliability in the study of osteoporotic fractures. *Sleep* 2005;28:1599-605.
21. Bloom HG, Ahmed I, Alessi CA, et al. Evidence-based recommendations for the assessment and management of sleep disorders in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:761-89.
22. Capezuti E, Sagha Zadeh R, Woody N, et al. An Integrative Review of Nonpharmacological Interventions to Improve Sleep among Adults with Advanced Serious Illness. *J Palliat Med* 2018;21:700-17.
23. Mercier J, Savard J, Bernard P. Exercise interventions to improve sleep in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2017;36:43-56.
24. Takemura N, Cheung DST, Smith R, et al. Effectiveness of aerobic exercise and mind-body exercise in cancer patients with poor sleep quality: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Med Rev* 2020;53:101334.
25. McCurry SM, Pike KC, Vitiello MV, et al. Increasing walking and bright light exposure to improve sleep in community-dwelling persons with Alzheimer's disease: results of a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:1393-402.
26. Morin CM. Cognitive-behavioral approaches to the treatment of insomnia. *J Clin Psychiatry* 2004;65(Suppl.16):33.
27. Gong H, Ni CX, Liu YZ, et al. Mindfulness meditation for insomnia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychosom Res* 2016;89:1-6.
28. Johnson JA, Rash JA, Campbell TS, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of cognitive behavior therapy for insomnia (CBT-I) in cancer survivors. *Sleep Med Rev* 2016;27:20-8.
29. Alessi CA, Martin JL, Webber AP, et al. Randomized, controlled trial of a nonpharmacological intervention to improve abnormal sleep/wake patterns in nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:803-10.
30. McCurry SM, Gibbons LE, Logsdon RG, et al. Nighttime insomnia treatment and education for Alzheimer's disease: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:793-802.
31. Alessi CA, Yoon EJ, Schnelle JF, et al. A randomized trial of a combined physical activity and environmental intervention in nursing home residents: do sleep and agitation improve? *J Am Geriatr Soc* 1999;47:784-91.
32. Ouslander JG, Connell BR, Bliwise DL, et al. A nonpharmacological intervention to improve sleep in nursing home patients: results of a controlled clinical trial. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:38-47.
33. Howell D, Oliver TK, Keller-Olaman S, et al. Sleep disturbance in adults with cancer: a systematic review of evidence for best practices in assessment and management for clinical practice. *Ann Oncol* 2014;25:791-800.
34. Kim SW, Shin IS, Kim JM, et al. Effectiveness of mirtazapine for nausea and insomnia in cancer patients with depression. *Psychiatry Clin Neurosci* 2008;62:75-83.
35. Khoo SY, Quinlan N. Mirtazapine: A Drug with Many Palliative Uses #314. *J Palliat Med* 2016;19:1116-7.
36. Randall S, Roehrs TA, Roth T. Efficacy of eight months of nightly zolpidem: a prospective placebo-controlled study. *Sleep* 2012;35:1551-7.
37. Kolla BP, Lovely JK, Mansukhani MP, et al. Zolpidem is independently associated with increased risk of inpatient falls. *J Hosp Med* 2013;8:1-6.
38. Lankford A, Rogowski R, Essink B, et al. Efficacy and safety of doxepin 6 mg in a four-week outpatient trial of elderly adults with chronic primary insomnia. *Sleep Med* 2012;13:133-8.
39. Kouwenhoven TA, van de Kerkhof PCM, Kamsteeg M. Use of oral antidepressants in patients with chronic pruritus: A systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2017;77:1068-73.

40. Tanimukai H, Murai T, Okazaki N, et al. An observational study of insomnia and nightmare treated with trazodone in patients with advanced cancer. *Am J Hosp Palliat Care* 2013;30:359-62.
41. McCleery J, Cohen DA, Sharpley AL. Pharmacotherapies for sleep disturbances in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD009178.
42. Camargos EF, Pandolfi MB, Freitas MP, et al. Trazodone for the treatment of sleep disorders in dementia: an open-label, observational and review study. *Arq Neuropsiquiatr* 2011;69:44-9.
43. Sharafkhaneh A, Jayaraman G, Kaleekal T, et al. Sleep disorders and their management in patients with COPD. *Ther Adv Respir Dis* 2009;3:309-18.
44. Hirst A, Sloan R. Benzodiazepines and related drugs for insomnia in palliative care. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD003346.
45. Irwin MR. Depression and insomnia in cancer: prevalence, risk factors, and effects on cancer outcomes. *Curr Psychiatry Rep* 2013;15.
46. Hakim F, Wang Y, Zhang SX, et al. Fragmented sleep accelerates tumor growth and progression through recruitment of tumor-associated macrophages and TLR4 signaling. *Cancer Res* 2014;74:1329-37.
47. Marín JM. Sleep and Cancer. *Arch Bronconeumol* 2017;53(6):302-3.
48. Palesh O, Aldridge-Gerry A, Zeitzer JM, et al. Actigraphy-measured sleep disruption as a predictor of survival among women with advanced breast cancer. *Sleep* 2014;37(5):837-42.
49. Jakobsen G, Engstrøm M, Thronæs M, et al. Sleep quality in hospitalized patients with advanced cancer: an observational study using self-reports of sleep and actigraphy. *Support Care Cancer* 2020;28(4):2015-23.
50. Brzecka A, Sarul K, Dyla T, et al. The Association of Sleep Disorders, Obesity and Sleep-Related Hypoxia with Cancer. *Curr Genomics* 2020;21(6):444-53.

Caquexia y cáncer

J. M. ARGILÉS

Departamento de Bioquímica y Biomedicina Molecular. Facultad de Biología. Universidad de Barcelona. Barcelona

RESUMEN

La finalidad del presente artículo es revisar el trasfondo metabólico del síndrome caquético asociado al cáncer, así como analizar las estrategias terapéuticas orientadas a contrarrestar la caquexia asociada al cáncer.

Los principales cambios asociados con la aparición del síndrome multiorgánico son intolerancia a glucosa, pérdida de tejido adiposo e hipercatabolismo proteico muscular. Entre las más prometedoras estrategias contra la caquexia se encuentran los agonistas de grelina, beta bloqueantes, beta agonistas, agonistas del receptor de andrógenos y moléculas anti-miostatina.

Las aproximaciones multimodales son esenciales para el tratamiento del síndrome. En este sentido, nutrición, nutricoséuticos, fármacos y un programa de ejercicio físico realista deben incluirse en el tratamiento para facilitar que se normalice el metabolismo del paciente, así como su ingesta calórico proteica. Otro aspecto muy importante en la realización de ensayos clínicos con fármacos para caquexia es la estadiación de los pacientes según su grado de caquexia con la finalidad de poder empezar lo antes posible el mencionado tratamiento multimodal, incluso cuando aún no se ha producido pérdida de peso (precaquexia).

Los dos componentes principales del paciente caquético, las alteraciones metabólicas y la anorexia, deben ser las dianas de cualquier tratamiento anticaquético.

PALABRAS CLAVE: Caquexia cancerosa. Alteraciones metabólicas. Terapia. Aproximación multimodal.

ABSTRACT

The aim of this paper is to review the metabolic background of the cancer cachectic syndrome and to analyze the recent therapeutic approaches designed to counteract the wasting suffered by the cancer patient with cachexia.

The main changes associated with the development of this multi-organic syndrome are glucose intolerance, fat depletion and muscle protein hyper catabolism. Among the most promising approaches for the treatment of cachexia include the use of ghrelin agonists, beta-blockers, beta-adrenergic agonists, androgen receptor agonists and anti-myostatin peptides.

The multi-targeted approach seems essential in these treatments, which should include the combination of both nutritional support, drugs and a suitable program of physical exercise, in order to ameliorate both anorexia and the metabolic changes associated with cachexia. In addition, another very important aspect for the design of clinical trials for the treatment of cancer cachexia is to staging cancer patients in relation with the degree of cachexia, in order to start as early as possible this triple approach in the course of the disease, even before weight loss can be detected (pre-cachexia).

Cancer cachexia has two main components: anorexia and metabolic alterations and both have to be taken into consideration for the treatment of the syndrome.

KEYWORDS: *Cancerous cachexia. Metabolic alterations. Therapy. Multi-targeted approach.*

INTRODUCCIÓN: LA DEFINICIÓN DE CAQUEXIA

El término caquexia proviene del griego “kakos” y “hexis”, lo que viene a significar, esencialmente, “mal estado”. Se trata de un síndrome multiorgánico asociado con el cáncer (y otras enfermedades sistémicas) caracterizado por la inflamación sistémica y pérdida tanto de grasa como de masa magra corporal (1). Un consenso internacional (2) definió la caquexia como “un síndrome metabólico complejo asociado con enfermedad subyacente caracterizada por una pérdida de masa muscular acompañada o no de pérdida de masa grasa. La característica más destacada de la caquexia es la pérdida de peso en adultos o la falta de crecimiento en niños. La caquexia se asocia frecuentemente con anorexia, inflamación, resistencia a insulina y aumento de la degradación de proteínas musculares”.

En la práctica, el paciente caquético se identifica como aquel que ha perdido un 5 % de su masa corporal en menos de doce meses y que presenta al menos tres de las siguientes características: fuerza muscular disminuida, fatiga, anorexia, bajo índice de masa magra o una bioquímica alterada (marcadores inflamatorios elevados [proteína reactiva C o IL-6], anemia [hemoglobina < 12 g/dL] o hipoalbuminemia [< 3,2 g/dL]) (2).

CAQUEXIA ASOCIADA AL CÁNCER

La caquexia está presente en más de dos terceras partes del conjunto de pacientes que mueren de cáncer avanzado y puede ser la causa directa de una cuarta parte de los fallecimientos por esta enfermedad (3). La caquexia cancerosa se caracteriza por una importante y progresiva pérdida de peso corporal, así como por anorexia, astenia, anemia, náuseas crónicas e inmunosupresión (4). De estas, la pérdida de peso corporal es una de las más aparentes y es atribuible principalmente a una disminución de la masa muscular y adiposa. La pérdida de masa muscular afecta no solo al músculo esquelético, sino también al cardíaco (5), lo que puede ser el origen de disfunciones en este órgano, que pueden llegar a representar un importante porcentaje de los fallecimientos asociados al cáncer. El grado de caquexia depende del tipo de tumor y de su estadio.

Martin y cols. (6) han desarrollado un sistema de gradación de la caquexia que incorpora el porcentaje de pérdida de peso y el índice de masa corporal. Nuestro laboratorio también ha desarrollado el denominado CASCO (CAchexia SCORe) como sistema para medir el índice de caquexia (7,8). Dicho sistema incluye pérdida de peso, porcentaje de masa magra, parámetros bioquímicos y mediadores inflamatorios, así como distintas medidas de ingesta, capacidad física y calidad de vida, que proporcionan una medida cuantitativa del grado de caquexia.

A nivel clínico, la importancia de la caquexia es considerable, ya que existe una clara correlación inversa entre el grado de caquexia y la supervivencia del paciente. Además, la caquexia implica siempre una prognosis desfavorable, una menor respuesta a la terapia (tanto cirugía como quimioterapia) y una disminución en la calidad de vida del paciente. En función del tipo de tumor, su incidencia puede variar entre un 20 % y un 80 %.

Los orígenes de la caquexia han de buscarse en dos aspectos fundamentales: una incrementada demanda calórica debida a la presencia del tumor (con la correspondiente competencia por los nutrientes entre las células del paciente y las del tumor) y la malnutrición debida a la anorexia (disminución en la ingesta) (Fig. 1). Ello conlleva la aparición de lo que ha sido denominado como “ayuno acelerado”, con el consiguiente desarrollo de importantes cambios metabólicos en el paciente (9-15). Dichos cambios están asociados a la presencia de diferentes factores circulantes, tanto humorales (principalmente citoquinas) como de origen tumoral (16-20).

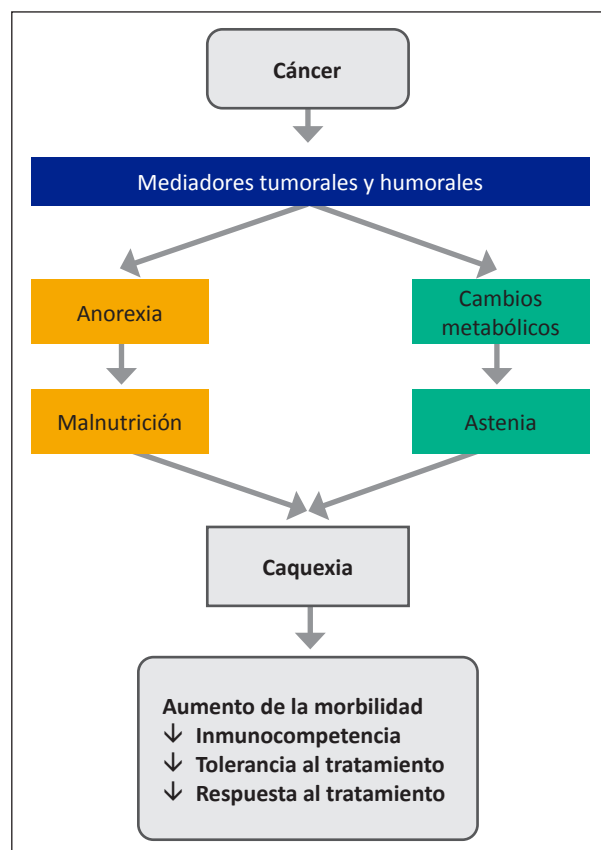


Fig. 1. La pirámide de la caquexia. Tanto las alteraciones debidas a la presencia de compuestos de origen tumoral como los cambios en factores humorales (hormonas y citoquinas) influyen en la aparición del síndrome multiorgánico y se relacionan con la respuesta anoréxica y los cambios metabólicos asociados con el cáncer.

La anorexia es un componente casi universal de la caquexia. Resulta poco probable que la anorexia sea por sí sola responsable del desgaste que se observa en los pacientes cancerosos, aunque puede ser un factor que contribuya a dicho desgaste; además, el apetito y la capacidad para comer han sido descritos como los factores más importantes de la calidad de vida del paciente, tanto en el aspecto físico como en el psicológico.

La anorexia parece ser más una consecuencia de la caquexia que una de sus causas, pues puede desarrollarse una vez la pérdida de peso ya ha aparecido, pero lo que sí parece establecerse es un ciclo de retroalimentación positiva entre el debilitamiento progresivo y la falta de apetito, que se agravan mutuamente (21-23) (Fig. 2).

MEDIADORES IMPLICADOS EN LAS ALTERACIONES METABÓLICAS

El metabolismo del paciente canceroso puede experimentar importantes alteraciones como consecuencia de la presencia del tumor (24). A pesar de la malnutrición que acompaña al crecimiento tumoral avanzado, estos cambios son en muchos aspectos diferentes a los que se pre-

sentan típicamente en las situaciones de ayuno y son más parecidos a los que tienen lugar en respuesta a una situación de inflamación, de infección o de lesiones traumáticas. De este modo, una de las principales características de la caquexia cancerosa es el desgaste tisular que sufre el paciente, que afecta particularmente al músculo esquelético y al tejido adiposo, mientras que otros órganos (hígado, bazo, riñón y adrenales) pueden llegar incluso a aumentar su peso transitoriamente (25). Las alteraciones metabólicas representan el aspecto más peculiar e importante de la caquexia cancerosa (Fig. 1), ya que incluso en ausencia de malnutrición pueden determinar por sí mismas un balance energético y nitrogenado negativo, junto a un grave deterioro del organismo (4).

Por otra parte, si bien la anorexia es un componente casi universal del síndrome caquético, ella sola no explica el notable desgaste observado en el paciente, ya que los patrones de pérdida de peso y los cambios en la composición corporal son diferentes de los característicos de la inanición, y sus efectos catabólicos tampoco pueden revertirse mediante la administración de un complemento calórico (Fig. 2). De este modo, prevalece el punto de vista de que la caquexia cancerosa se debe principalmente a las alteraciones metabólicas producidas por la presencia del tumor (4).

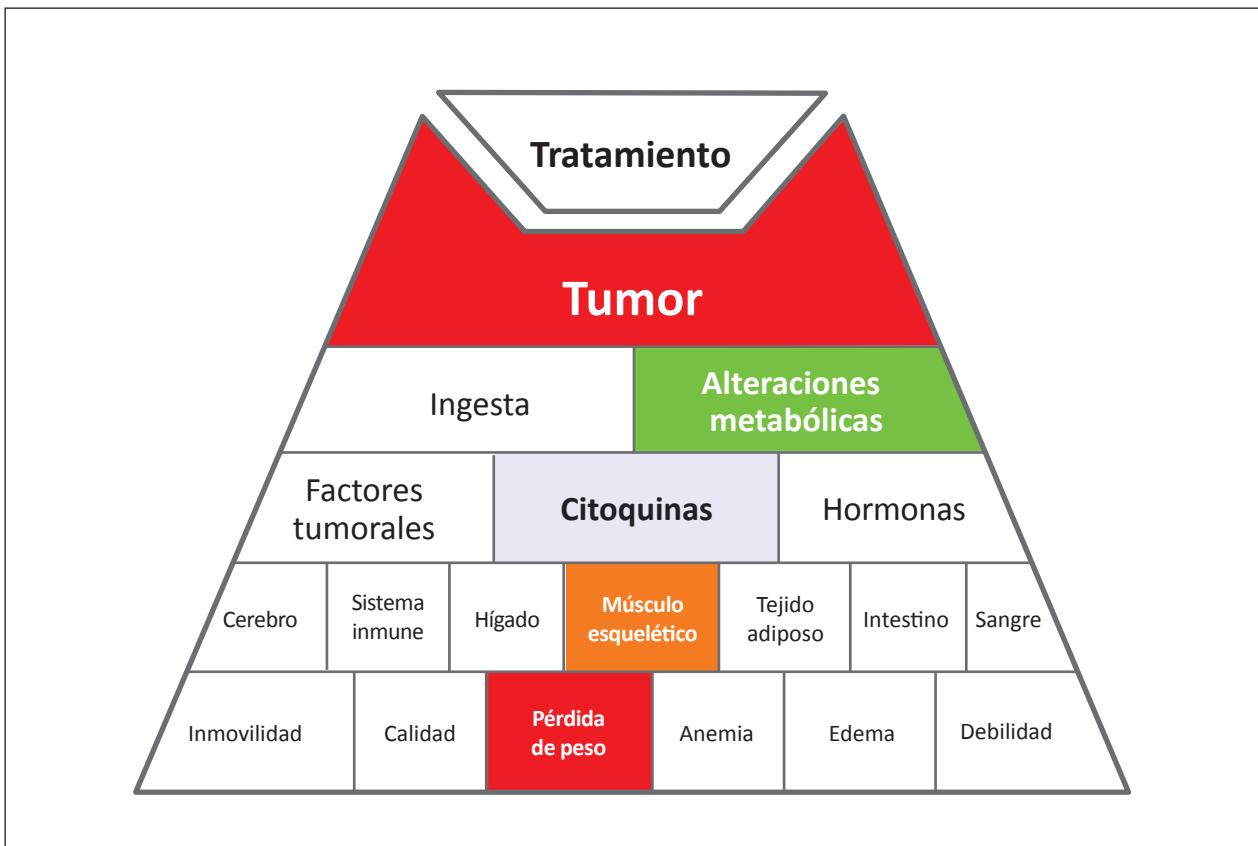


Fig. 2. Alteraciones metabólicas. La respuesta caquética asociada al cáncer se caracteriza tanto por la presencia de anorexia como por profundas alteraciones metabólicas que conducen a una acelerada pérdida de peso y al debilitamiento muscular del paciente.

Entre estas, se observa en el paciente tumoral una incrementada lipólisis, favorecida por una disminución de la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL) del tejido adiposo blanco (TAB) y que propicia un aumento de los niveles de triacilglicérolos (TAG) circulantes (26). Asimismo, se produce un aumento en el recambio proteico tisular y una incrementada utilización hepática del lactato, generado en grandes cantidades por el tumor (4).

Durante mucho tiempo se pensó que estos desajustes metabólicos eran causados por algún factor segregado por el propio tumor, o bien como resultado de la competencia por los nutrientes entre las células del tumor y las del paciente, pero en la actualidad se sabe que estos factores proceden principalmente de la respuesta del paciente al crecimiento tumoral (27,28). Hay que tener en cuenta que algunas de las alteraciones metabólicas mencionadas se asocian también con el tratamiento quimioterapéutico (29,30).

A nivel muscular, la degradación de proteínas miofibrilares juega un papel clave en la pérdida de masa muscular que experimentan los pacientes con cáncer. La degradación de estas proteínas se lleva a cabo a través del sistema dependiente de ubiquitina. Este sistema proteolítico citosólico implica la conjugación covalente y dependiente de energía del péptido ubiquitina con aquellas proteínas que han de ser degradadas, que se convierten así en sustrato reconocido por las proteasas del complejo proteasoma 26S. Este mecanismo permite la degradación tanto de proteínas estructurales como funcionales, y se encuentra activado en el músculo esquelético de animales en diferentes situaciones patológicas, como la caquexia cancerosa, las infecciones, la acidosis o la atrofia (31-33).

Hay que tener en cuenta que la caquexia es un síndrome multiorgánico (Fig. 2.) (25) que, además de afectar al músculo esquelético y al tejido adiposo, afecta al corazón, a los riñones, al tracto gastrointestinal y al hígado. De hecho, la causa final de deceso en los pacientes con cáncer es, aparte del tumor primario y sus metástasis, muerte súbita (debida a arritmias e hipoventilación), tromboembolismo (agregación plaquetaria), alteraciones cardiorrenales (disfunción renal) o alteraciones inmunitarias (inmunosupresión).

Se han dedicado notables esfuerzos encaminados a identificar el factor o factores responsables de la caquexia debido al indudable interés clínico del tema. De los posibles mediadores identificados hasta la fecha, podemos establecer una clasificación atendiendo a su origen: puede diferenciarse entre mediadores de origen humoral (principalmente citoquinas) y de origen tumoral (18-20,27) (Fig. 3).

TRATAMIENTO DE LA CAQUEXIA: UNA APROXIMACIÓN MULTIDIANA QUE INCLUYE EJERCICIO FÍSICO

Recientemente ha quedado bastante claro que una combinación de nutrición, nutracéuticos y fármacos

es una estrategia terapéutica mucho más eficiente que intentar buscar un fármaco único o *magic bullet*. De hecho, además de fármacos/nutrición, el tratamiento debería incluir un programa posibilístico de ejercicio físico (34-36). Se ha visto que en pacientes cancerosos (tanto si manifiestan caquexia como si no) un programa de ejercicio aumenta la calidad de vida (37,38). En pacientes cancerosos de cabeza y cuello con caquexia, en un programa de ejercicio se observó un aumento de un 4,2 % de masa magra, aumento de fuerza muscular y de calidad de vida (39). En un estudio similar, McNeely y cols. (40) demostraron una mejora en la musculatura del hombro después de un programa de ejercicio

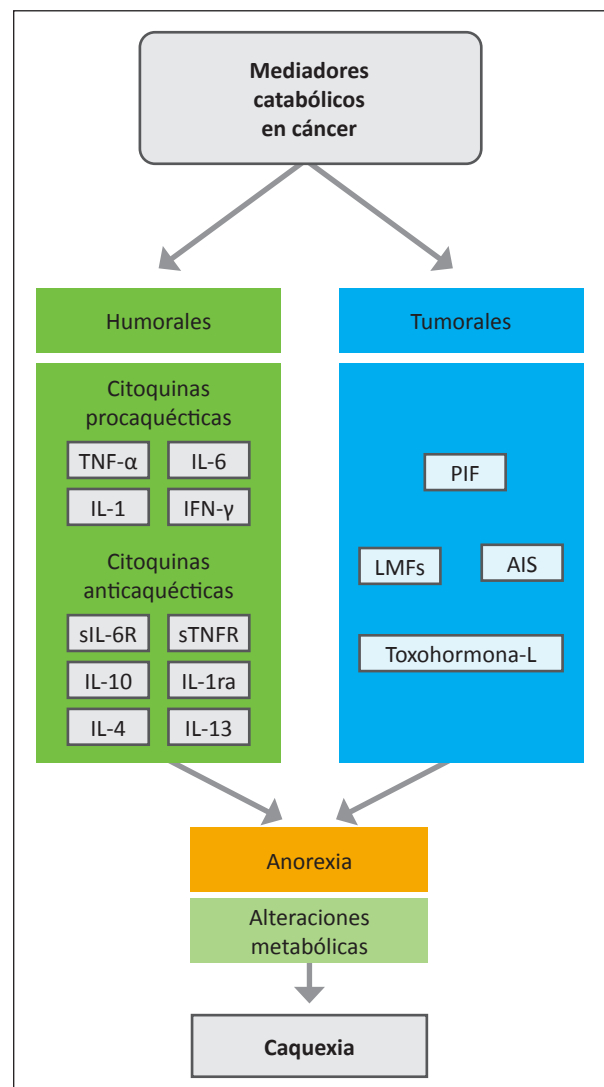


Fig. 3. Mediadores catabólicos en cáncer. La inducción de cambios metabólicos en el paciente lleva consigo un profundo estado catabólico. Dicho estado es activado por citoquinas o por factores de origen tumoral. El balance entre las citoquinas procaquécticas y anticaquécticas es fundamental en el equilibrio homeostático relacionado con los procesos de síntesis o degradación.

de resistencia. Otros programas de ejercicio han demostrado también mejoras en fuerza muscular y capacidad para el trabajo cotidiano en pacientes con cáncer de pulmón. Una revisión sistemática demuestra también beneficios en supervivientes de cáncer de mama (41).

En relación con los beneficios mencionados y promovidos por el ejercicio, parece que el mecanismo se basa en una reducción del estado inflamatorio con disminuciones en citoquinas inflamatorias, como TNF- α , y aumentos en citoquinas antiinflamatorias como la IL-10 (37) (Fig. 3). La reducción del estado inflamatorio se asocia también a una reducción del estrés oxidativo; también un aumento de IGF-1 y PGC-1 a se asocia con los efectos beneficiosos del ejercicio (37).

Muscaritoli y cols. (42) han introducido un sistema de tratamiento multimodal denominado TARGET que integra intervenciones activas y programas de investigación relacionados con la aparición y la progresión de la caquexia asociada al cáncer. La aproximación incluye:

1. Educación (*Teaching*): nutrición y alteraciones metabólicas en cáncer.
2. Concienciación (*Awareness*) del impacto negativo de la caquexia.
3. Reconocimiento (*Recognition*): diagnóstico y gradación.
4. Genética (*Genetics*): susceptibilidad heredada.
5. Ejercicio (*Exercise*): actividad física.
6. Tratamiento (*Treatment*).

El tratamiento denominado MENAC (Multimodality Exercise/Nutrition Anti-inflammatory treatment) (43) representa un buen ejemplo de intervención multimodal. Este tratamiento incluye consejo nutricional, suplementación nutricional oral, que incluye EPA, un programa de ejercicio físico y tratamiento antiinflamatorio con ibuprofeno, y forma parte de un ensayo clínico de fase III con pacientes con colangiocarcinoma, cáncer pancreático.

Otro ensayo clínico aleatorizado y controlado usando celecoxib, L-carnitina, curcumina y lactoferrina ha demostrado su efectividad en mejorar las condiciones nutricionales y metabólicas (incluyendo la anemia) y mejorando significativamente la calidad de vida (44).

Otro factor decisivo para el tratamiento de la caquexia es la estadificación de la caquexia en los pacientes. Resulta fundamental para decidir el tipo de tratamiento dependiendo de si hay una caquexia leve, moderada o fuerte; incluso resulta fundamental la detección de la denominada precaquexia: pacientes sin pérdida significativa de peso pero con inflamación o alteraciones en la ingesta.

Es conveniente iniciar ya el tratamiento en el paciente precaquético. En este sentido, un equipo de investigación ha desarrollado también un protocolo para el diagnóstico de la precaquexia (45). De todos modos, deberían dedicarse más esfuerzos investigadores al descubrimiento de nuevos biomarcadores para la caquexia. En particular, moléculas presentes en la sangre y en la orina y que indiquen, antes de que el paciente pierda

peso o cualquier otra manifestación clínica, que el paciente va a desarrollar caquexia durante su neoplasia.

Finalmente, otro aspecto crucial en el tratamiento de la caquexia es el diseño de ensayos clínicos apropiados. La mayor parte de los ensayos realizados tienen un diseño bastante heterogéneo a la vez que incluyen un gran abanico de tumores y grados diferentes de caquexia. De hecho, un documento de consenso (46) señala la necesidad de seguir una aproximación unificada para los ensayos sobre nuevos fármacos y caquexia. Muchos de los fármacos más prometedores son moléculas nuevas y, por tanto, debe tenerse muy en consideración aspectos de seguridad, no simplemente efectos laterales, pero también efectos prolongados en el tiempo y la interacción con otros fármacos. Este último punto es particularmente importante, ya que, como se ha comentado, el tratamiento debería ser multimodal e incluir fármacos y nutricoséuticos. Las variables clínicas (en particular, las primarias) son también esenciales en el diseño de un buen ensayo clínico para caquexia cancerosa. Buenos candidatos son masa magra (incluso mejor masa muscular) junto a medidas de función muscular, como es la medida de la actividad física diaria total.

El futuro tratamiento multimodal del síndrome caquético, sin lugar a dudas, combinará diferentes estrategias para contrarrestar eficientemente las alteraciones metabólicas al mismo tiempo que se consigue aumentar el aporte nutricional del paciente (47-49). El establecimiento de esta combinación multimodal de factores es un reto para futuros esfuerzos investigadores.

CONCLUSIÓN

Durante años las investigaciones sobre caquexia cancerosa se centraron en corregir la pérdida de peso; posteriormente, en la composición corporal y, finalmente, en la masa muscular. Este hecho está completamente justificado si pensamos que el músculo esquelético representa aproximadamente el 40 % del peso corporal. Sin embargo, hoy en día sabemos que, además de un síndrome sistémico, la caquexia cancerosa tiene un componente multiorgánico que afecta a muchos tipos celulares, incluyendo el tejido adiposo, el corazón, los huesos, el hígado, el tracto gastrointestinal y el cerebro. Determinados mediadores, liberados por distintos tipos celulares, pueden contribuir a las alteraciones metabólicas asociadas con el desgaste muscular experimentado durante el síndrome caquético. La neutralización de estos mediadores mediante distintas aproximaciones terapéuticas puede tener un gran futuro en el tratamiento de la caquexia.

En conclusión, los futuros retos en el tratamiento de la caquexia pasan por el descubrimiento y la neutralización de moléculas involucradas en la comunicación interorgánica y que influyen en el metabolismo muscular y, por tanto, en su catabolismo asociado al proceso caquético.

CORRESPONDENCIA:

Josep Maria Argilés
 Departamento de Bioquímica y Biomedicina Molecular
 Facultad de Biología
 Universidad de Barcelona
 Avinguda Diagonal, 643
 08028 Barcelona
 e-mail: jargiles@ub.edu

BIBLIOGRAFÍA

1. Argilés JM, Anker SD, Evans WJ, et al. Consensus on cachexia definitions. *JAMDA* 2010;11:229-30.
2. Evans WJ, Morley JE, Argilés JM, et al. Cachexia and wasting disease: a new definition. *Clinical Nutrition* 2008;27:793-9.
3. Warren S. The immediate cause of death in cancer. *Am J Med Sci* 1932;184:610-3.
4. Argiles JM, Busquets S, Stemmler B, et al. Cancer cachexia: understanding the molecular basis. *Nature Reviews in Cancer* 2014;14:754-62.
5. Springer J, Tschirner A, Haghikia A, et al. Prevention of liver cancer cachexia-induced cardiac wasting and heart failure. *Eur Heart J* 2014;35:932-41.
6. Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, et al. Diagnostic Criteria for the Classification of Cancer-Associated Weight Loss. *J Clin Oncol* 2014. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.1894
7. Argilés JM, López-Soriano FJ, Toledo M, et al. The cachexia score: a new tool for the staging of cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2011;2:87-93.
8. Argilés JM, Bentancourt A, Guàrdia-Olmos J, et al. The cachexia score (CASCO): staging cancer patients. *Frontiers in Physiology* 2017;8:92. DOI: 10.3389/fphys.2017.00092
9. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med* 1980;69:491-7.
10. Argilés JM, Moore-Carrasco R, Fuster G, et al. Cancer cachexia-the molecular mechanisms. *Int J Biochem Cell Biol* 2003;35:405-9.
11. Argilés JM, Busquets S, López-Soriano FJ. Mechanisms and treatment of cancer cachexia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23:S19-S24.
12. Argilés JM, Fontes-Oliveira CC, López-Soriano FJ, et al. Cachexia: A problem of energetic efficiency. *J Cachexia Sarcopenia and Muscle* 2014;5:279-86.
13. Argiles JM, Stemmler B, López-Soriano FJ, et al. Non muscle tissues contribution to cancer cachexia. *Mediators Inflamm* 2015;2015:182872. DOI: 10.1155/2015/182872
14. Argilés JM. The 2015 ESPEN Sir David Cuthbertson lecture. Inflammation as the driving force of muscle wasting in cancer. *Clinical Nutrition* 2017;36:798-803.
15. Argiles JM, Busquets S, López-Soriano FJ. Cancer cachexia, a clinical challenge. *Current Opinion in Oncology* 2019;31:286-90. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000517
16. Argilés JM, García-Martínez C, Llovera M, et al. The role of cytokines in muscle wasting: its relation with cancer cachexia. *Medicinal Research Reviews* 1992;12: 637-52.
17. Argilés JM, López-Soriano FJ. The role of cytokines in cancer cachexia. *Medicinal Research Reviews* 1999;19:223-48.
18. Argilés JM, Busquets S, López-Soriano FJ. The pivotal role of cytokines as mediators of muscle wasting. *Int J Biochem Cell Biol* 2005;37:2036-46.
19. Argilés JM, López-Soriano FJ, Toledo M, et al. The role of cytokines in cancer cachexia. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care* 2009;3:263-8.
20. Argilés JM, Busquets S, Toledo M, et al. Pro-inflammatory cytokines and their actions on the metabolic disturbances associated with cancer: implications in cachexia. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem* 2011;10:275-80.
21. Laviano A, Russo M, Freda F, et al. Neurochemical mechanisms for cancer anorexia. *Nutrition* 2002;18(1):100-5. DOI: 10.1016/s0899-9007(01)00727-4
22. Zhang F, Shen A, Jin Y, et al. The management strategies of cancer-associated anorexia: a critical appraisal of systematic reviews. *BMC Complement Altern Med* 2018;18:236. DOI: 10.1186/s12906-018-2304-8
23. Johannes CM, Musser ML. Anorexia and the Cancer Patient. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2019;49:837-54. DOI: 10.1016/j.cvsm.2019.04.008
24. Argilés JM, Azcón-Bieto J. The metabolic environment of cancer. *Molecular and Cellular Biochemistry* 1988;81:3-17.
25. Argilés JM, López-Soriano FJ, Stemmler B, et al. Inter-tissue communication in cancer-associated cachexia. *Nature Reviews in Endocrinology* 2019;15:9-20.
26. López-Soriano J, Argilés JM, López-Soriano FJ. Lipid metabolism in rats bearing the Yoshida AH-130 ascites hepatoma. *Molecular and Cellular Biochemistry* 1996;165: 17-23.
27. Argilés JM, Busquets S, López-Soriano FJ. Cytokines in the pathogenesis of cancer cachexia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003;6:401-6.
28. Evans RD, Argilés JM, Williamson DH. Metabolic effects of tumor necrosis factor-alpha (cachectin) and interleukin-1. *Clin Sci* 1989;77:357-64.
29. Coletti D. Chemotherapy-induced muscle wasting: an update. *Eur J Transl Myol* 2018;28(2):7587.
30. Damrauer JS, Stadler ME, Acharyya S, et al. Chemotherapy-induced muscle wasting: association with NF- κ B and cancer cachexia. *Eur J Transl Myol* 2018;28:7590.
31. García-Martínez C, Agell N, Llovera M, et al. Tumour necrosis factor- α increases the ubiquitination of rat skeletal muscle proteins. *FEBS Letters* 1993;323:211-4.
32. Argilés JM, López-Soriano FJ. The ubiquitin-dependent proteolytic pathway in skeletal muscle: its role in pathological states. *Trends Pharmacol Sci* 1996;17:223-6.
33. Bossola M, Muscaritoli M, Costelli P, et al. Increased muscle ubiquitin mRNA levels are increased in gastric cancer patients. *Am J Physiol* 2001;280:R1518-23.
34. Hiroux C, Vandoorne T, Koppo K, et al. Physical Activity Counteracts Tumor Cell Growth in Colon Carcinoma C26-Injected Mice: An Interim Report. *Eur J Transl Myol* 2016;26:5958. DOI: 10.4081/ejtm.2016.5958
35. Barberi L, Scicchitano BM, Musarò A. Molecular and cellular mechanisms of muscle aging and sarcopenia and effects of electrical stimulation in seniors. *Eur J Transl Myol* 2015; 25:231-6.
36. Sajer S. Mobility disorders and pain, interrelations that need new research concepts and advanced clinical commitments. *Eur J Transl Myol* 2017;27(4):7179. DOI: 10.4081/ejtm.2017.7179
37. Lira FS, Antunes B de MM, Seelaender M, et al. The therapeutic potential of exercise to treat cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care* 2015;9:317-24.
38. Alves CRR, da Cunha TF, da Paixão NA, et al. Aerobic exercise training as therapy for cardiac and cancer cachexia. *Life Sci* 2015;125:9-14.
39. Lønbro S, Dalgas U, Primdahl H, et al. Progressive resistance training rebuilds lean body mass in head and neck cancer patients after radiotherapy-Results from the randomized DAHANCA 25B trial. *Radiother Oncol* 2013;108:314-9.
40. McNeely ML, Parliament MB, Seikaly H, et al. Sustainability of Outcomes after a Randomized Crossover Trial of Resistance Exercise for Shoulder Dysfunction in Survivors of Head and Neck Cancer. *Physiother Canada* 2015;67:85-93.
41. Cheema B, Gaul CA, Lane K, et al. Progressive resistance training in breast cancer: a systematic review of clinical trials. *Breast Cancer Res Treat* 2008;109:9-26.
42. Muscaritoli M, Molino A, Lucia S, et al. Cachexia: A preventable comorbidity of cancer. A T.A.R.G.E.T. approach. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;94:251-9.

43. Solheim TS, Laird BJA, Balstad TR, et al. BMJ Cancer cachexia: rationale for the MENAC (Multimodal-Exercise, Nutrition and Anti-inflammatory medication for Cachexia) trial. *Support Palliat Care* 2018;8(3):258-65. DOI: 10.1136/bmjspcare-2017-001440.
44. Madeddu C, Gramignano G, Tanca L, et al. A combined treatment approach for cachexia and cancer-related anemia in advanced cancer patients: A randomized placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2014;32:189-189.
45. Argilés JM, López-Soriano FJ, Castillejo M, et al. CASC-IN: a new tool to diagnose pre-cachexia in cancer patients. *Ann Clin Oncol* 2019;2:2-5.
46. Argilés JM, López-Soriano FJ, Busquets S. Searching for the ideal therapy for cancer cachexia. *J Developing Drugs* 2017;6:1000e151.
47. Argilés JM, López-Soriano FJ, Stemmler B, et al. Novel targets therapies for cancer cachexia. *Biochemical J* 2017;474:2663-78. DOI: 10.1042/BCJ20170032
48. Argilés JM, López-Soriano FJ, Stemmler B, et al. Therapeutic strategies against cancer cachexia. *Eur J Transl Myol* 2019;29:1-10.
49. Fearon KCH, Argilés JM, Baracos V, et al. Request for regulatory guidance for cancer cachexia intervention trials. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2015;6:272-4.