

Toxicidad relacionada con el tratamiento para el cáncer en adultos mayores. Revisión de la literatura

Treatment-Related Toxicity for Cancer in Older Adults. Literature review

Recibido: 23/07/2020 | Aceptado: 28/10/2020

LORENA BERACASA CARO^a

Pontificia Universidad Javeriana, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8434-0245>

CARLOS ANDRÉS PARDO BARÓN

Pontificia Universidad Javeriana, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1142-3194>

JESÚS OSWALDO SÁNCHEZ

Pontificia Universidad Javeriana-Hospital San Ignacio, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8336-3066>

RESUMEN

Las patologías de origen tumoral son más frecuentes en la población adulta mayor; no obstante, el que dicha población tenga menos oportunidades de acceder a estudios diagnósticos e intervenciones terapéuticas impacta en la respuesta clínica a las distintas terapias que existen para tratar el cáncer, sumado al riesgo de toxicidad con la quimioterapia tradicional o con los esquemas de la inmunoterapia o terapia dirigida, que pueden generar toxicidad en menor grado, principalmente cardiovascular, hematológica, gastrointestinal y de piel. Teniendo en cuenta lo anterior se ha intentado avanzar en la predicción del riesgo de toxicidad a la quimiorradioterapia con diferentes modelos basados en cálculos clínicos y paraclínicos, muchos de los cuales se desprenden de la valoración geriátrica. Sin embargo, de manera global, estas herramientas de predicción del riesgo de toxicidad tienen varias limitaciones, como la falta de precisión al calcular el riesgo de toxicidad grave asociada a la quimiorradioterapia y muchas no están validadas, por lo que muchos estudios concluyen que se necesitan modelos más precisos a la hora de predecir dicho riesgo. No obstante, se ha evidenciado que combinar varias herramientas (funcionales y clínicas) mejora los resultados al modificar el plan de atención del paciente adulto mayor con cáncer.

Palabras clave

adulto mayor; cáncer; quimioterapia toxicidad.

^a Autora de correspondencia: beracasacar@gmail.com

Cómo citar: Beracasa Caro L, Pardo Barón CA, Sánchez JO. Toxicidad relacionada con el tratamiento para el cáncer en adultos mayores: revisión de la literatura. Univ. Med. 2021;62(1). <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed62-1.toxi>

ABSTRACT

Pathologies of tumor origin are more frequent in the older adult population, however said population has fewer opportunities to access diagnostic studies and therapeutic interventions, not only due to the age and stage of the cancer, but also because they have conditions of aging such as decreased functional reserve, multiple pathologies, cognitive disorders, or lack of social support that impact on the clinical response to the different therapies that exist to treat cancer. In addition to this, the risk of toxicity conferred by the various cancer treatments, which leads to a more careful evaluation of the type of therapy, the dose, and the benefit of starting it. With the discovery of new therapies for

cancer management, we not only face the risk of toxicity with traditional chemotherapy, but also the schemes developed in recent times, such as immunotherapy or targeted therapy, which can mainly generate toxicity to a lesser degree. cardiovascular, gastrointestinal and skin hematological. Taking into account the above, an attempt has been made to advance in the prediction of the risk of toxicity to chemo-radiotherapy, counting to date with different models based on clinical and paraclinical calculations, many of these criteria that come out of these tools are derived from the assessment geriatric (GV), we find tools to evaluate functional performance, cognitive status, social support, which provides valuable and comprehensive information for decision-making not only therapeutic, as well as models that include clinical and paraclinical parameters such as the CRASH tool which predicts non-hematological and joint hematological toxicity and the CARG tool that predicts joint toxicity. However, globally, these toxicity risk prediction tools have several limitations, such as the lack of precision when calculating the risk of severe toxicity associated with chemo-radiotherapy, many are not validated, so many studies conclude that models are needed more accurate when predicting such risk. However, it has been shown that combining various tools (functional and clinical) improves results on many occasions by modifying the care plan for the elderly patient with cancer.

Keywords

elderly; cancer; chemotherapy; toxicity.

Introducción

Con el aumento en la esperanza de vida se ha observado un cambio en la configuración de la pirámide poblacional: se ha incrementado la población adulta mayor. El envejecimiento, por sí mismo, y todos sus cambios fisiológicos se asocian con una mayor carga de comorbilidad y discapacidad, lo que hace que el manejo de este grupo etario sea particularmente un reto (1).

En lo que respecta a la patogénesis del cáncer, se han identificado varios mecanismos compartidos con el envejecimiento, como la inestabilidad genómica, la desregulación celular y las alteraciones en las comunicaciones intercelulares y la senescencia celular (2).

Existen características especiales en el adulto mayor inherentes a las condiciones propias de salud, como la multimorbilidad, lo cual lleva a la prescripción de varias líneas de manejo para lograr el control óptimo de las diversas patologías. Ello, sin embargo, genera mayor riesgo

de interacciones farmacológicas y aumenta, a su vez, el riesgo de eventos adversos, y dentro de ellos la aparición de síndromes geriátricos como las caídas.

Con el envejecimiento, los cambios en la farmacocinética y farmacodinámica, así como la baja tolerancia de los tejidos, conducen a un estrecho margen terapéutico e incremento en el riesgo de toxicidad.

Los principales datos disponibles sobre la eficacia y toxicidad de los tratamientos antineoplásicos en ancianos provienen de ensayos clínicos; sin embargo, la inclusión de pacientes mayores de 65 años es menos del 20 %, y de mayores de 75 años es menor del 10 %; además, los pacientes de los estudios son seleccionados con mejor estado de salud y están sujetos a un seguimiento más estrecho que en la vida real (3).

A menudo, los esquemas de tratamiento se modifican arbitrariamente mediante la administración de dosis subóptimas, que omiten medicamentos o prescriben monoterapias en el 20 % al 50 % de los pacientes ancianos, más frecuente en pacientes con intención paliativa (3).

Por otro lado, las consecuencias de la toxicidad en los ancianos son especialmente graves, ya que pueden suponer una disminución de la calidad de vida. Una consecuencia indeseable de la toxicidad de la quimioterapia en los ancianos es la hospitalización, ya que a menudo provoca una disminución irreversible de la capacidad funcional, pérdida de independencia y un mayor riesgo de institucionalización (4).

Con este artículo, buscamos identificar los factores de riesgo asociados con mayor toxicidad a la terapia oncológica, reseñar las herramientas disponibles para predecir dicho evento, así como revisar los riesgos de toxicidad con las terapias antitumorales clásicas y las no tradicionales, como la terapia dirigida, la inmunoterapia y las opciones de terapia metronómica.

Metodología

Este trabajo es una revisión descriptiva no sistemática de la literatura. En las bases de datos PubMed, Medline y Embase se buscaron los términos *toxicidad, terapia, cáncer, adulto mayor* y se revisaron 46 artículos que cumplieran con los criterios utilizados.

Factores de riesgo propios del envejecimiento y condiciones especiales que influyen en la toxicidad al tratamiento del cáncer

Con el envejecimiento se dan unos cambios fisiológicos que afectan todos los sistemas, en especial aquellos involucrados en el metabolismo —como el hígado y el riñón, principalmente en este último (5)—, por lo que se deben ajustar las terapias, las dosis e intervalos teniendo en cuenta dichos cambios y condiciones médicas asociadas, evitando las interacciones farmacológicas con los medicamentos de uso crónico para el control de las comorbilidades.

Estas interacciones son capaces de modificar la eficacia y la toxicidad de los antineoplásicos, pero también de los medicamentos recibidos para el tratamiento de sus comorbilidades. El volumen de distribución puede modificarse en pacientes con anemia e hipoalbuminemia, afecciones que se detectan con frecuencia en los ancianos.

La anemia es un factor importante, en especial cuando se inicia el tratamiento con etopósido, antraciclinas o taxanos, ya que estos medicamentos se unen a los glóbulos rojos. En estos casos, la corrección de la anemia favorece la normalización del volumen de distribución del medicamento (3).

Con respecto a la albúmina sérica, esta disminuye entre el 15 % y el 20 % con la edad, lo que puede provocar un aumento en la fracción libre del fármaco en el plasma, como se describe con cisplatino, etopósido, taxanos, metotrexato y melfalán.

En un estudio japonés de casos y controles con pacientes mayores de 75 años de edad con varios tipos de tumores malignos que recibieron tratamiento de quimioterapia se examinaron los

factores clínicos que influirían en el resultado y se encontró que una concentración alta de albúmina sérica de más de 3,5 g/dl (OR = 0,171; IC del 95 % = 0,055-0,534; $p= 0,002$) y una puntuación del índice de comorbilidad de Charlson de menos de 2 puntos (OR = 3,365; IC del 95 % = 1,069-10,596; $p= 0,038$) se correlacionaron positivamente con un resultado terapéutico favorable (6).

Por otro lado, la función renal se deteriora con la edad y ello provoca que disminuya el flujo renal y la filtración glomerular; sin embargo, por lo general, el valor plasmático de la creatinina no refleja estos cambios, debido a la pérdida simultánea de masa muscular. Hay varias fórmulas para calcular el aclaramiento de creatinina según la edad, como Cockcroft-Gault o Jelliffe y Wright. Estas deben usarse para ajustar la dosis del fármaco según la función renal, aunque se sabe que son menos precisas en pacientes con insuficiencia renal grave con pérdida significativa de masa muscular y en los ancianos, lo que puede conducir a errores en la estimación de la dosis, sobre todo con medicamentos que se eliminan preferentemente por vía renal, como cisplatino, carboplatino, metotrexato, bleomicina, capecitabina, pemetrexed o melfalán. Por cada disminución de 10 ml/min en el aclaramiento de la creatinina, las probabilidades de toxicidad relacionada con la quimioterapia aumentaron en un 12 %. Esta asociación fue independiente del tipo de quimioterapia recibida (3).

Como consecuencia de estos cambios en la farmacocinética y farmacodinamia en los ancianos, junto con la polifarmacia, se estima que el riesgo de presentar una reacción adversa a un medicamento es de 3 a 10 veces mayor en los ancianos que en los jóvenes (3). En las tablas 1 y 2 se resumen los factores asociados con el envejecimiento que afectan la farmacocinética y los cambios fisiológicos asociados.

Tabla 1
Factores relacionados con la edad que afectan la farmacocinética

Farmacocinética	Cambios relacionados con la edad
Absorción	Reducción de la secreción, vaciado y motilidad gástrica. Disminución de la superficie de absorción. Disminución de la circulación espléptica.
Distribución	Disminución del volumen de distribución en agua y aumento del volumen de distribución en lípidos. Disminución de la albúmina. Aumento de la vida media del fármaco.
Metabolismo	Reducción de la absorción hepática debido a la disminución del flujo hepático y la reducción del tamaño del hígado. Actividad disminuida de las reacciones dependientes de CYP450.
Excreción	Disminución de la tasa de filtración glomerular y excreción tubular.

Fuente: adaptada de Feliu J, Heredia-Soto V, Gironés R, Jiménez-Munarriz B, Saldaña J, Guillén-Ponce C, et al. Can we avoid the toxicity of chemotherapy in elderly cancer patients? Crit Rev Oncol Hematol. 2018;131:16-23.

Tabla 2
Órganos y tejidos afectados por el envejecimiento y sus consecuencias en la tolerancia a la quimioterapia

Órgano/tejido	Cambios relacionados con la edad	Consecuencias sobre el tratamiento antineoplásico
Sistema hematopoyético	↓ Reserva hematopoyética ↓ Células madre	Riesgo de mielosupresión
Membranas mucosas	↓ Proliferación de células criptales	↑ Riesgo de mucositis y diarrea
Corazón	↓ Número de cardiomiocitos	↑ Riesgo de cardiotoxicidad
Pulmón	↓ Reserva respiratoria	↑ Riesgo de toxicidad
Cerebro y sistema nervioso periférico	↓ Volumen cerebral y circulación	↑ Neurotoxicidad
Riñón	↓ Velocidad de filtración glomerular y función tubular	↓ Excreción renal de fármacos y sus metabolitos
Hígado	↓ Volumen hepático y flujo sanguíneo ↓ Actividad de las reacciones dependientes de CYP450	↓ Eliminación de drogas ↓ Metabolismo de drogas

Fuente: adaptada de Feliu J, Heredia-Soto V, Gironés R, Jiménez-Munarriz B, Saldaña J, Guillén-Ponce C, et al. Can we avoid the toxicity of chemotherapy in elderly cancer patients? Crit Rev Oncol Hematol. 2018;131:16-23.

Factores asociados

Comorbilidades

El 50 % de los pacientes con cáncer y edad entre 50 y 74 años sufren, al menos, una comorbilidad que llega al 60 % en los mayores de 75 años (3). En una revisión sistemática de la literatura que analizó 34 estudios que incluyeron 866 pacientes con cáncer y edad ≥ 70 años, se observó que aquellos con comorbilidades tenían menos probabilidades de recibir quimioterapia (OR =

0,25-0,99), y si lo hicieron, desarrollaron grados de toxicidad grado 3-4 con mayor frecuencia, con demoras y reducciones de dosis. También se observó una supervivencia general más baja en pacientes con comorbilidad (OR = 0,99-2,42) (3).

Esto es importante en el escenario adyuvante, ya que los pacientes con comorbilidades pueden no vivir lo suficiente como para beneficiarse de un tratamiento adyuvante. Además, la quimioterapia es capaz de exacerbar las comorbilidades previas, lo que afectaría negativamente la calidad de vida. Un ejemplo es la administración de taxanos u oxaliplatino en pacientes con neuropatía diabética avanzada (3).

Cognición

Hay posibilidades de que los problemas cognitivos potencien la toxicidad severa relacionada con la quimioterapia, debido a información inexacta del estado de toxicidad de los ciclos previos, lo que puede impedir la modificación a la dosis adecuada. Entre los pacientes con alteraciones cognitivas, la incapacidad de informar la aparición de la toxicidad relacionada con la quimioterapia aumenta el riesgo de toxicidad severa, descompensa la comorbilidad e, incluso, ocasiona la muerte (7).

Es necesario comprender esta asociación utilizando herramientas de detección cortas y validadas. En adultos mayores con cáncer, los estudios han demostrado que la función cognitiva desempeña un papel importante en el riesgo de toxicidad por quimioterapia y la supervivencia general. Jayani et al. (8) encontraron un deterioro cognitivo potencial, definido por un puntaje del Blessed Orientation Memory and Concentration Test (BOMC) entre 5 y 10 puntos, en adultos mayores con cáncer y una educación más baja asociada con un mayor riesgo de toxicidad severa. No obstante, se necesitan estudios futuros para validar estos hallazgos. Los médicos deben considerar las pruebas cognitivas antes del tratamiento para estos pacientes vulnerables.

Desnutrición

Dentro de las diversas condiciones de salud encontramos que la desnutrición también es considerada un factor determinante que impacta en la respuesta clínica al manejo con quimioterapia, cuya incidencia y prevalencia entre los pacientes con cáncer está en el rango del 40 % al 80 % y varía según el tipo de tumor, el estadio, la ubicación y el tipo de tratamiento recibido. Estudios han demostrado que esta condición clínica es un factor de riesgo para la intolerancia a la quimioterapia (9).

La desnutrición aumenta el riesgo de complicaciones, disminución de la respuesta y tolerancia a los tratamientos contra el cáncer, menor calidad de vida, mayores costos de atención médica y menor supervivencia (10).

Por otra parte, los pacientes con un sistema de apoyo deficiente son menos capaces de buscar atención médica cuando experimentan efectos adversos. Además, los pacientes con problemas auditivos o cognitivos pueden no haber entendido cómo tomar sus medicamentos o cuándo buscar atención si desarrollan un efecto adverso relacionado con el tratamiento (9).

Fragilidad

La fragilidad es un síndrome clínico definido por, al menos, tres de los siguientes síntomas: pérdida de peso involuntaria, poca resistencia, debilidad, marcha lenta y bajo rendimiento físico. El estado de fragilidad y la edad avanzada se asocia con un mayor riesgo de caídas, hospitalización y muerte, como resultado de la disminución de la reserva fisiológica. Numerosos estudios han reportado una variedad de factores predictivos para eventos adversos a la quimioterapia sistémica en pacientes de edad avanzada (7).

Polifarmacia

La polifarmacia se puede definir como el uso de cinco o más medicamentos; algunos los definen como tres o más. Es una condición frecuente en

la población adulta mayor asociada con la carga de comorbilidad, por lo que es común encontrar pacientes con más de dos medicamentos.

En la población de pacientes con patología oncológica la polifarmacia puede aumentar el riesgo de interacciones fármaco-fármaco, como en el caso del uso de medicamentos para el tratamiento de los síntomas o efectos secundarios relacionados con el cáncer. Es posible que lo anterior lleve a reacciones adversas a los medicamentos y pérdida de capacidad funcional (11).

Entre los pacientes con cáncer que reciben terapia anticancerígena sistémica para tumores sólidos, se observaron una o más interacciones farmacológicas en el 27 % de los pacientes, que aumentó al 31 % entre los pacientes con cáncer que solo reciben cuidados paliativos (11).

Por otra parte, varios estudios han documentado el uso de uno o más medicamentos potencialmente inapropiados entre pacientes mayores. En el estudio de Currow et al. (12) se encontró un aumento en el número de medicamentos que cumplen con los criterios de Beers para el uso inapropiado de medicamentos de alto riesgo en el manejo de síntomas específicos en un 29 % al 48 % durante la fase paliativa de una enfermedad terminal.

Por otra parte, en el estudio de Maggiore et al. (13), donde se evaluó la prevalencia de la polifarmacia y el uso de medicamentos potencialmente inapropiados y la asociación entre estos y los eventos adversos relacionados con la quimioterapia en adultos mayores con cáncer sometidos a quimioterapia no se asociaron con toxicidad relacionada con la quimioterapia u hospitalización.

Las guías recomiendan la evaluación de la adherencia a la terapia y la revisión periódica de los medicamentos para verificar si hay duplicación de medicamentos, uso apropiado, disponibilidad de medicamentos alternativos menos costosos y posibles interacciones farmacológicas (11).

La herramienta de detección de formulación de personas mayores y la herramienta de detección para alertar a los médicos sobre el tratamiento correcto se han desarrollado

para evaluar las interacciones farmacológicas, la duplicación de medicamentos y el uso insuficiente de medicamentos. Los Criterios de Beers identifican medicamentos inapropiados que tienen riesgos potenciales que superan los beneficios potenciales basados en el riesgo de toxicidad y la presencia de una posible interacción farmacológica en pacientes mayores; a la vez que ofrecen un resumen descriptivo de la información de prescripción asociada con el medicamento (11).

Modelos de predicción de riesgo de toxicidad

Existen herramientas basadas en datos clínicos y paraclínicos para predecir el riesgo de toxicidad severa durante el tratamiento antineoplásico. Con ello se busca identificar tempranamente la población con mayor riesgo de desarrollar toxicidad y realizar los ajustes al tratamiento adoptando las medidas preventivas apropiadas. Principalmente, estos modelos multidimensionales los incorpora la valoración geriátrica integral.

Evaluación del estado funcional mediante el uso exclusivo de ECOG o índice de Karnofsky

La utilidad de las pruebas de cuestionario de rendimiento físico es cuestionable para predecir el riesgo de toxicidad en la población de edad avanzada. Por ejemplo, Hurria et al. (14) no hallaron una relación entre el desarrollo de toxicidad severa y el índice de Karnofsky (IK) (54 % de los pacientes con IK 100 con toxicidad grado 3-4 desarrollada versus 57 % en aquellos con IK <70). Por el contrario, en este estudio los resultados de la evaluación geriátrica se relacionaron con el riesgo de desarrollar toxicidad.

La correlación entre el ECOG y escalas funcionales como actividades básicas e instrumentales de la vida diaria (ABVD y AIVD) fue moderada. Aproximadamente, el 25 % de los pacientes de edad avanzada con cáncer tienen un ECOG ≥ 2 ; pero entre los pacientes con ECOG

≤ 2 , el 38 % tiene dependencia de AIVD y el 9 % de ABVD (14).

Tanto las ABVD como las AIVD se han relacionado con la tolerancia al tratamiento de quimioterapia y la supervivencia. Del mismo modo, se ha informado que los pacientes de edad avanzada con carcinoma colorrectal que necesitaban ayuda para IADL tuvieron un aumento significativo tanto en las complicaciones postoperatorias como en la mortalidad prematura (14).

En el caso de toxicidad por quimioterapia, se observó que el 56 % de los pacientes con AIVD normales tratados con el esquema FOLFIRI desarrollaron toxicidad de grado 3-4; mientras que si presentaban dependencia, el 89 % de los pacientes desarrolló toxicidad. Lo mismo ocurrió en el brazo de monoterapia con 5-fluorouracilo (56 % vs. 23 %) (14).

Geriatric 8

Este es un cuestionario de ocho preguntas sobre ingesta de alimentos, pérdida de peso, movilidad, demencia, índice de masa corporal, polifarmacia, autorreporte del estado de salud y edad. La escala se desarrolló exclusivamente en pacientes con cáncer, aunque también se usa en otras patologías. Por lo general, tarda unos 5 minutos en completarse. En 8 estudios que incluyeron 3816 pacientes, el G8 demostró su capacidad predictiva tanto para la toxicidad asociada con los tratamientos de quimioterapia (65 % en G8 anormal versus 47 % en G8 normal; $p = 0,025$) y supervivencia (31,8 meses para pacientes con G8 anormal versus no alcanzados en pacientes con G8 normal, OR = 0,38; IC 95 %: 0,27-0,52; $p < 0,001$) (3). El G8 ha logrado identificar pacientes que necesitan una valoración geriátrica de manera formal (15). Hay que tener en cuenta que esta escala todavía no se encuentra validada para terapias dirigidas e inhibidores del punto de control.

En el estudio de Middelburg et al. (16) se evaluó si la prueba G8, la prueba programada Get Up and Go (TGUGT) y las características clínicas y demográficas de los pacientes se

asociaron con la toxicidad aguda de la radioterapia. El estudio mostró que, según el G8, el 44,4% de los pacientes eran frágiles. Se observó un grado de toxicidad 3 en el 22 % de los pacientes frágiles según el G8 y un 9,1% de pacientes no frágiles. La diferencia fue del 13 % (IC %: 5,2%-20 %; $p = 0,0006$). De acuerdo con la TGUGT, el 18,8 % de los pacientes eran frágiles. El 21 % de los frágiles, según la TGUGT, desarrollaron toxicidad grado 3, en comparación con el 13 % que no eran frágiles. La diferencia fue del 7,3 % (IC %: 2,7 %-17 %; $p = 0,11$). El cumplimiento global fue del 95 %. La toxicidad se asoció más fuertemente con el tipo de tumor primario, la quimioterapia, la edad y el estado funcional (G8). La utilidad de la puntuación TGUGT y G8 en la práctica diaria parece ser limitada, por lo que dicho estudio sugiere una predicción más precisa de la toxicidad para permitir decisiones de tratamiento mejor informadas.

VES-13

La VES-13 es una escala con 13 ítems desarrollados para la población general de ancianos en riesgo de deterioro de su estado de salud. Cuando la puntuación es ≥ 3 , identifica a los pacientes vulnerables con riesgo de deterioro del estado funcional o muerte en los siguientes dos años. Tarda unos cinco minutos en completarse. La puntuación obtenida con VES-13 se relaciona con el desarrollo de toxicidad grado 3-4, la necesidad de reducir la dosis, los ingresos hospitalarios, la interrupción del tratamiento e, incluso, con la mortalidad a los 30 días (76 % vs. 54 %; $p = 0,015$). El VES-13 también se relaciona con la supervivencia general en pacientes con tumores gastrointestinales, hepatobiliares y pancreáticos (OR = 1,24; IC 95 %: 1,048-1,48; $p < 0,0014$). En un estudio más reciente, realizado en 648 pacientes, la aplicación de la escala VES-13 identificó al 44 % de los pacientes como vulnerables y presentó un mayor riesgo de desarrollar toxicidad de grado 3-4, ambos hematológicos (35,2 % vs. 20,8 %; $p <$

0,0001) y no hematológicos (18,5 % vs. 10,8 %; $p = 0,0055$) (14).

Fuerza de prensión

La fuerza de prensión es otro parámetro importante que proporciona información sobre el deterioro de la funcionalidad. En un estudio que incluyó a 112 pacientes, la disminución de la fuerza de prensión se relaciona con un mayor riesgo de toxicidad debido a la quimioterapia (14).

Escala de Evaluación de Riesgos de Quimioterapia (CRASH)

La puntuación de la CRASH para pacientes de edad avanzada fue desarrollada y validada internamente por Extermann et al. (17), en 2012, e incluyó a 518 personas ≥ 70 años con tumores sólidos y hematológicos. Predijo toxicidad no hematológica grado 3-4 o hematológico grado 4 durante la quimioterapia. El puntaje CRASH se divide en tres subgrupos que predicen la toxicidad general (puntaje CRASH combinado), la toxicidad hematológica (puntaje CRASH hematológico) y la toxicidad no hematológica (puntaje CRASH no hematológico), el puntaje CRASH combinado de 0 a 12, el puntaje CRASH hematológico de 0 a 6 y el puntaje CRASH no hematológico de 0 a 8 (18). Asigna a los pacientes a cuatro categorías de riesgo: bajo, medio bajo, medio alto y alto. Implementar esta herramienta exige un poco más de tiempo, aproximadamente 20-30 minutos, y da una predicción detallada sobre los diferentes tipos de toxicidad (18).

El riesgo de toxicidad severa total en función de la puntuación va de 0 a 3 con un 50 % de riesgo; de 4 a 6, con un 58 %; de 7 a 9, con un 77 %, y >9 , con un 79 % (19). Esta herramienta utiliza variables clínicas, de laboratorio, funcionales y específicas del cáncer. Para la interpretación se tuvieron que usar subpuntos para la predicción de toxicidades hematológicas y no hematológicas para optimizar las capacidades de discriminación de categorías

de riesgo. El predictor de mejor desempeño para la toxicidad hematológica de grado 4 incluyó las siguientes cuatro variables: presión arterial diastólica, puntaje de AIVD (de 9 ítems), LDH y una variable de toxicidad de quimioterapia propuesta por los autores, dependiendo del régimen de quimioterapia específico para ser utilizado.

Este último, denominado MAX2, se había calculado en un estudio anterior, teniendo en cuenta los promedios de la toxicidad hematológica de grado 4 más frecuente y la toxicidad no hematológica de grado 3 o 4 más frecuente del régimen (18). Sin embargo, el mejor predictor de toxicidad no hematológica 3 y 4 incluyó la misma variable de toxicidad de quimioterapia (índice MAX) y el estado de rendimiento de ECOG, el Miniexamen del Estado Mental y el Mini-Nutritional Assessment (17).

La toxicidad hematológica grado 4 se experimentó en aproximadamente el 10 %, el 20 %, el 50 % y el 100 % de los pacientes en los grupos de riesgo de CRASH bajo, medio bajo, medio alto y alto, respectivamente (15). Los números respectivos para toxicidades no hematológicas de grado 3 y 4 fueron aproximadamente del 30 %, 45 %, 65 % y 90 % de los pacientes en el nivel bajo, medio bajo, medio alto y alto, respectivamente (15).

Cancer and Aging Research Group (CARG)

El estudio realizado por el CARG incluyó a 500 pacientes con cáncer de ≥ 65 años en tratamiento de quimioterapia que se sometieron a una Valoración Geriátrica Integral (VGI). Se identificó una puntuación de riesgo que incluía 11 variables y a cada variable se le asignó una puntuación basada en su asociación con la toxicidad. Para facilitar su aplicación a la práctica sanitaria, se ha desarrollado una aplicación en línea (<http://www.mycarg.org/tools>). Esta herramienta fue validada posteriormente en una cohorte de 250 pacientes de 8 instituciones diferentes en los Estados Unidos. Además, en una pequeña serie de 58 pacientes, se observó que

los pacientes identificados como de alto riesgo con esta herramienta, además de sufrir una mayor toxicidad, también tenían una mayor incidencia de hospitalización que aquellos con bajo riesgo (50 % vs. 15 %; $p = 0,03$). Hay que tener en cuenta que esta escala aún no se encuentra validada para terapias dirigidas e inhibidores del punto de control (18).

En un estudio australiano donde se evaluó la percepción de los oncólogos sobre la utilidad de la VGI y la puntuación de toxicidad CARG en el momento de la toma de decisiones sobre la quimioterapia para sus pacientes se encontró que pocas veces utilizaron dichos modelos para modificar la quimioterapia. Sin embargo, la valoración geriátrica proporcionó nueva información que provocó intervenciones de apoyo en una cuarta parte de los pacientes (20).

Otro estudio de Moth et al. (21) que buscó comparar el valor predictivo de la puntuación de toxicidad CARG con las estimaciones de toxicidad de los oncólogos basadas en el juicio clínico mostró que la toxicidad grave de la quimioterapia no se predijo mediante la puntuación CARG (OR = 1,04; IC 95 %: 0,92-1,18; $p = 0,54$; AU-ROC: 0,52) ni las estimaciones de los oncólogos (OR = 1,00; IC 95 %: 0,98-1,02; $p = 0,82$; AU-ROC: 0,52) en dicha población mayor con cáncer. Así llegaron a la conclusión que se necesitan métodos para mejorar los modelos de predicción del riesgo.

Valoración geriátrica integral

La VGI es una herramienta que logra abarcar todas las esferas del paciente adulto mayor (clínico, funcional, mental y social) con cáncer. Además, optimiza la atención médica mediante la identificación de situaciones complejas no identificadas en la consulta oncológica inicial (14). La VGI revela problemas geriátricos desconocidos en más del 50 % de los pacientes oncogeriátricos, y en el 21 %-53 % de los regímenes de quimioterapia se modifican después de esta evaluación (14).

La VGI, además, se recomienda para la evaluación de ancianos con cáncer de forma rutinaria por la Sociedad Estadounidense de *Oncología Clínica* y la *National Comprehensive Cancer Network*; sin embargo, por considerarse poco práctica en la consulta de oncología por el tiempo que lleva (hasta 2 horas) ha sido necesario recurrir a otras herramientas más sencillas para predecir el riesgo de toxicidad.

En general, todas estas herramientas de predicción del riesgo de toxicidad tienen varias limitaciones, como la falta de precisión al calcular el riesgo de toxicidad grave asociada a la quimiorradioterapia o no están validadas, por lo que varios estudios han concluido que se necesitan modelos más precisos a la hora de predecir dicho riesgo. Sin embargo, se ha evidenciado que combinar varias herramientas (funcionales y clínicas) mejora los resultados y, en muchas ocasiones, modifican el plan de atención del paciente con cáncer.

Terapia sistémica clásica

Los agentes antineoplásicos clásicos son la quimioterapia y la manipulación hormonal. Los efectos secundarios comunes para los primeros son fatiga; cefalea; toxicidad hematológica: neutropenia, anemia y trombocitopenia, en orden de frecuencia; toxicidad gastrointestinal: alteración de las pruebas de función hepática, diarrea o estreñimiento. Esto quiere decir que los efectos tóxicos pueden ser compartidos por medicamentos de grupos diferentes y se debe revisar cada uno en particular cuando se quiera aclarar la interacción con alguna condición en particular.

Algunos tienen toxicidades características: los antracíclicos, como la doxorubicina, producen disfunción sistólica y aumenta con la concomitancia de factores de riesgo como edad, hipertensión arterial, diabetes, radioterapia en tórax, etc.; los fluorinados pueden producir vasoespasmo coronario, que varía según la forma de administración: infusión, capecitabina (oral) o en bolo, en orden de frecuencia, o los taxanos pueden alterar el ritmo cardiaco

(22) o generar neuropatía periférica, como los platinos (cisplatino oto y nefrotoxicidad), carboplatino (anemia o trombocitopenia), oxaliplatino (neurotoxicidad y trombocitopenia) (23), gemcitabina (trombocitopenia o síndrome urémico hemolítico) e irinotecán (síndrome colinérgico). De los agentes para manipulación hormonal, el tamoxifeno se asocia con eventos trombóticos, elevación de triglicéridos y cáncer de endometrio; los inhibidores de aromatasas, con dolor articular, pérdida de calcio y elevación colesterol (24), y el acetato de abiraterona, hipertensión arterial, hiperpotasemia, enzalutamida, síndrome convulsivo (25).

Terapia dirigida

En los últimos años, se han incorporado varias terapias dirigidas contra la proteína tirosina cinasa o receptores que las activan, que impiden la fosforilación, el crecimiento y la proliferación. Por ejemplo, los anticuerpos monoclonales se dirigen contra el factor de crecimiento del endotelio vascular; el bevacizumab se usa en cáncer de colon y contra HER2; el trastuzumab, en cáncer de mama; el cetuximab, contra el factor de crecimiento epidérmico en cáncer de colon, o las pequeñas moléculas, que pueden tener un solo blanco como erlotinib, contra el factor de crecimiento epidérmico usado en cáncer de pulmón, o sunitinib, con varios blancos, como el receptor de crecimiento derivado de plaquetas α y β , el receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular 1, 2 y 3, y el receptor del factor stem cell (KIT) y otros, usado en cáncer de riñón.

Su toxicidad es mucho más soportable que la quimioterapia y, en general, rara vez representa una amenaza para la vida. Sin embargo, el uso de estas terapias en los ancianos genera dudas sobre su cumplimiento terapéutico y el riesgo de interacción con la polifarmacia habitual que generalmente toma este grupo. Además, la toxicidad de grado 2 puede ser soportable durante algunas semanas, pero puede tener consecuencias devastadoras en la calidad

de vida si se mantiene en el tiempo. En común, todos causan fatiga, en mayor o menor grado de toxicidad hematológica, renal, hepática, endocrina, vascular, dermatológica, entre otros. Aquí expondremos las toxicidades que pueden ser más relevantes en los ancianos.

Complicaciones cardiovasculares

Las complicaciones cardiovasculares se encuentran entre las más frecuentes y potencialmente graves. Estos agentes ocasionan cardiotoxicidad no relacionada con las antraciclinas (cardiotoxicidad tipo II). El trastuzumab, un fármaco utilizado para tratar cáncer de mama HER-2, se ha asociado con disminución de la fracción de eyección en un 4 %-22 % y falla cardíaca severa en un 1 % (26). El riesgo de miocardiopatía inducida por trastuzumab es mucho mayor cuando se coadministra con antraciclinas (RR: 5,43 %; IC 95 %: 1,93-15,29; $p = 0,01$) (27) o quienes recibieron manejo previo con esta. El deterioro de la función ventricular izquierda es reversible usualmente con la suspensión y no relacionada con la dosis acumulativa.

Los inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular (FCEV) pueden causar hipertensión, miocardiopatía, proteinuria y eventos vasculares (28). De estos, la hipertensión es la más común, porque se presenta de un 25 % a un 80 % de los pacientes. Ello sugiere que este es un efecto debido a la inhibición directa de la señalización del FCEV, que lleva a un desequilibrio entre los efectos vasodilatadores y vasoconstrictores, pérdida de la circulación capilar y alteración de la función glomerular (29).

También se deben fomentar las modificaciones en el estilo de vida, como la moderación o suspensión de alcohol y reducir la ingesta de sal. Dado que los inhibidores de FCEV se han asociado con el desarrollo de proteinuria y de hipertensión arterial, es preciso un control regular de análisis de orina y considerar el inicio de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina como terapia de primera línea en estos pacientes en ausencia de

contraindicaciones, ya que estos agentes son eficaces para reducir tanto la presión arterial como la proteinuria. Como sunitinib y sorafenib son metabolizados por CYP3A4, deberían evitarse los bloqueadores de canales de calcio no dihidropiridínicos (verapamilo y diltiazem, por ejemplo) que son inhibidores de esta enzima (29).

Es importante abordar los factores que contribuyen a la descompensación de la presión arterial y la falla cardíaca, como la apnea obstructiva del sueño, los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, las hormonas esteroideas, la eritropoyetina y los simpaticomiméticos (como el metilfenidato). Aunque se sugiere seguir las recomendaciones sobre manejo de la enfermedad cardíaca en pacientes con cáncer durante el tratamiento oncológico de la ESMO 2020 (30), se deben tener en cuenta condiciones como la fragilidad, la comorbilidad y la polifarmacia en pacientes ancianos para la toma de decisiones.

Dentro de otros efectos vasculares el bortezumib y la talidomida pueden causar hipotensión ortostática, debido a una disfunción autonómica (27).

Algunos inhibidores de la tirosina-cinasa, como el pazopanib y el crizotinib, aprobados para sarcoma de tejidos blandos y cáncer de pulmón de células no pequeñas, respectivamente, tienen advertencia de recuadro negro por parte de la Food and Drug Administration (FDA) para una posible prolongación del intervalo QT, aunque parece probable que se trate de una toxicidad fuera del objetivo. El vandetanib parece causar el mayor grado de prolongación del intervalo QT con muertes relacionadas a la administración de este fármaco, lo que condujo además a un programa de evaluación y mitigación de riesgos por parte del fabricante. La evaluación de un electrocardiograma basal debe seguirse durante todo el curso del tratamiento, junto con el control de electrolitos séricos. También es importante no olvidar el riesgo de prolongación del intervalo QT inducido por medicamentos concomitantes, frecuentemente recetados a pacientes ancianos con cáncer (27).

Los inhibidores del FCEV pueden causar complicaciones tromboticas, en especial con

bevacizumab y ponatinib (único TKI con actividad en LMC que alberga la mutación T315I). Este último ha mostrado oclusión vascular y eventos trombóticos arteriales o venosos hasta en el 27 % de los casos, lo que llevó a la FDA a limitar su indicación solo a pacientes cuya enfermedad porta la mutación T315I (27).

Es importante informar a los pacientes sobre estas complicaciones, ya que en los ancianos la calidad de vida es tan importante como el control del cáncer y pueden incidir en la toma de decisiones.

Toxicidad cutánea

A menudo, las terapias dirigidas inducen toxicidad cutánea como erupción acneiforme. Este es el caso de erlotinib, gefitinib, cetuximab o panitumumab. No parece que la toxicidad cutánea de estos fármacos aumente con la edad, aunque en el caso de erlotinib existen datos contradictorios. El tratamiento consiste en la aplicación de una sustancia humectante y corticosteroides tópicos, a los que se puede agregar gel de clindamicina tópica o antibióticos orales, como la doxiciclina, en casos más graves (3).

Los fármacos que con mayor frecuencia producen el síndrome de manos y pies son sunitinib, sorafenib y regorafenib, cuyo tratamiento consiste en aplicar cremas tópicas con urea o ácido salicílico, así como corticosteroides y anestésicos tópicos, si es necesario. En la práctica clínica, si la toxicidad cutánea alcanza grados superiores a 2, puede conducir a la interrupción temporal del tratamiento, con reinicio a dosis reducidas, o incluso a su interrupción definitiva. Las tasas de interrupción del tratamiento debido a toxicidad severa son del 3 %, pero es difícil generalizar estos datos, ya que los estudios sobre este tema son muy heterogéneos (3).

Debe tenerse en cuenta que el tratamiento con vemurafenib en pacientes de ≥ 75 años se ha asociado con una mayor incidencia de carcinoma de células escamosas de la piel (18 % frente a 6 %) y queratoacantoma (10 % frente a 6 %)

(3), aunque esta incidencia ha disminuido con la adición de un inhibidor de MEK como el cobimetinib (vemurafenib + cobimetinib) hasta 4 % y 1,2 %, respectivamente, en población general, con base en un análisis de seguridad ampliado del estudio fase III coBRIM (31).

Complicaciones hematológicas

En general, los inhibidores de FCEV aumentan las tasas de eventos hemorrágicos. Los metanálisis han encontrado tasas de hemorragia graves que van del 2,4 % con sunitinib y sorafenib al 2,8 % con bevacizumab (27). Estos eventos de sangrado varían desde hematuria o hemoptisis hasta la hemorragia intracraneal. A pesar de este riesgo, la anticoagulación profiláctica y terapéutica parece segura en estos pacientes cuando está clínicamente indicada; pero puede ser necesario suspender el tratamiento antiplaquetario concomitante cuando se administran ITK con actividad antiplaquetaria intrínseca como dasatinib. Algunos tienen recomendaciones específicas en algunas circunstancias, por ejemplo, el ibrutinib, que no debe administrarse 3-7 días antes o después de los procedimientos quirúrgicos (27).

Estos agentes pueden causar trombocitopenia clínicamente significativa. El palbociclib, un inhibidor de la cinasa utilizado en el cáncer de mama, se asocia con este efecto, al igual que bortezomib y lenalidomida, a menudo utilizados juntos para tratar el mieloma múltiple, causando también trombocitopenia limitante de la dosis (27).

El uso de estas terapias en un paciente mayor y frágil puede lograr independencia transfusional utilizando un solo agente, reducciones en las hospitalizaciones por infecciones agudas y menor fatiga, lo que conferiría mejoras significativas en el bienestar general y más tiempo en el hogar con la familia (32).

Toxicidad gastrointestinal

Los datos sobre la toxicidad gastrointestinal relacionada con estas terapias son muy limitados,

aunque se han asociado a diarrea y náuseas. La colitis y la diarrea son un evento adverso raro en la terapia contra la angiogénesis y, generalmente, son leves, aun cuando puede tener graves consecuencias, como perforación del colon reportado hasta en un 0,9 % con una tasa de mortalidad del 21,7 % (33). Estudios aleatorizados con bevacizumab combinado con terapia basada en platino/taxano han informado un mayor riesgo de perforación intestinal, necrosis, hemorragia o formación de fístulas en comparación con estos agentes solos (33).

Una cohorte que representa el estudio más grande centrado en las características clínicas, endoscópicas e histológicas mostró síntomas leves a moderados, comenzando tres meses después del inicio del tratamiento. El 15 % llega a discontinuar la terapia debido a estas complicaciones. Los pacientes que desarrollan síntomas de enterocolitis junto con diarrea tienen una mayor tasa de hospitalización y, generalmente, no se diferencian de los síntomas relacionados con la quimioterapia citotóxica. Es muy probable que la necrosis tumoral, la diverticulitis, la inflamación causada por radioterapia previa, úlcera gástrica, instrumentación quirúrgica o endoscópica de colon, obstrucción o la colitis asociada a la quimioterapia estén involucradas en la patogénesis, particularmente en pacientes con cáncer colorrectal (33).

El tratamiento consiste, sobre todo, en medicamentos que disminuyen motilidad intestinal junto con el remplazo de fluidos, teniendo en cuenta el diagnóstico diferencial con colitis neutropénica (33).

Terapia inmune

Los anticuerpos monoclonales dirigidos a las moléculas de punto de control inmunitario CTLA-4, PD-1 o PD-L1 son terapias anticancerígenas muy usadas en múltiples tipos de cánceres y son denominados como inhibidores de puntos de control inmunitario (IPCI). Han sido aprobados para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma, melanoma metastásico,

cáncer de pulmón de células no pequeñas y pequeñas avanzado, cáncer de riñón metastásico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de mama triple negativo, cáncer de células transicionales de vejiga y continúan los estudios (34).

Los datos preclínicos y clínicos *ex vivo* sugieren que los pacientes mayores se someten a cambios inmunes relacionados con la edad, agrupados bajo el término disfunción inmunitaria relacionada con la edad, como parte del proceso de inmunosenescencia. Esto conduce a una disminución en la producción de células TCD8+ vírgenes, que reduce la diversidad antigénica de las células inmunes que podría hacer que la respuesta inmune a los antígenos recién encontrados sea menos efectiva (34). Las personas mayores tienen altas concentraciones de citocinas inflamatorias y autoanticuerpos, lo que sugiere un mayor riesgo de eventos adversos relacionados con el sistema inmune. Se ha considerado que la inmunosenescencia podría socavar la eficacia de los IPCI y aumentar el riesgo de efectos secundarios relacionados con el sistema inmune (34).

Varios metanálisis no han mostrado diferencias en supervivencia general ni en los eventos adversos entre los adultos mayores ni en los pacientes más jóvenes; sin embargo, otro metanálisis publicado en 2020 mostró que la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad es igual cuando se toma como punto de corte 65 años, pero no cuando se hace con 75 años, por lo cual sugiere se tenga en cuenta en los estudios futuros (35).

Los IPCI están asociados con un espectro de eventos adversos, conocidos como eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario (EARS), que se desarrollan como resultado de respuestas inflamatorias, debido a la activación del sistema inmune. Estos EARS generalmente involucran la piel, el sistema endocrino, el tracto gastrointestinal, los pulmones y el hígado, pero cualquier sistema u órgano puede verse afectado (36).

Los IPCI no requieren ajustes en disfunción hepática y renal leve o moderada; sin embargo, no se han evaluado en pacientes con disfunción severa. En particular, la incidencia de eventos

adversos con calificación de severidad ≥ 2 fue comparable en todos los grupos de edad (35,8 % vs. 32,7 % vs. 37,5 % para pacientes con edad <70 vs. 70-79 vs. ≥ 80 años; $p = 0,6493$), aunque son pacientes seleccionados con un estado de salud similar a sus controles más jóvenes (37). La reactivación de células T también puede afectar las células normales del sistema endocrino. Las endocrinopatías se manifiestan con mayor frecuencia como tiroiditis, hipofisitis, adrenalitis y, ocasionalmente, como diabetes mellitus (en menos del 1%). Esta alteración se puede presentar de manera aguda y puede ser potencialmente mortal siguiendo un curso rápido. Se ha notificado diabetes mellitus tipo 1 de nueva aparición en algunos pacientes después de la administración de inmunoterapia que puede presentarse con cetoacidosis diabética (38).

Los EARS son similares entre la población joven y mayor, pero en los casos de toxicidad severa es más frecuente que fallezcan los pacientes mayores (70 vs. 62 años; $p = 0,009$), posiblemente, por un menor estado funcional y comorbilidades asociadas a la edad (39). Las toxicidades mayores a diferencias de otros fármacos son tratadas con esteroides. Se debe estar atentos a la identificación; calificación de severidad de acuerdo con los criterios del Instituto Nacional de Cáncer y seguir las guías ESMO, NCCN, ASCO y otras, para su adecuado tratamiento (3,11,40).

El estado funcional medido por un ECOG ≥ 2 es un predictor independiente para supervivencia global y supervivencia libre de progresión más corta (HR ajustado = 3,0; IC 95 %: 1,5-5,8; $p = 0,0015$. HR ajustado = 2,8; IC 95 %: 1,5-5,2; $p = 0,0012$) (36).

Otro factor pronóstico encontrado en geriatría es la sarcopenia, la cual tiene valores más altos de marcadores inflamatorios, menor respuesta a la terapia y mayores efectos secundarios con IPCI (36).

Los datos del estudio prospectivo francés SCAN, que tuvo como objetivo medir la prevalencia de sarcopenia en pacientes de la vida real con cáncer, mostraron una mayor tasa de toxicidad de cualquier grado que condujo a la

interrupción del tratamiento en pacientes con sarcopenia (12,5 % vs. 1,5 %; $p = 0,05$). Entre un grupo de pacientes tratados con ipilimumab para melanoma metastásico, los pacientes con sarcopenia tenían un mayor riesgo de eventos adversos de alto grado, en comparación con aquellos sin sarcopenia (OR = 5,34; IC 95 %: 1,15-24,88; $p = 0,033$) (36).

Terapia metronómica

La administración de quimioterapia a dosis reducidas administradas a intervalos de tiempo regulares y frecuentes, denominada quimioterapia metronómica, presenta una alternativa a la quimioterapia de dosis máxima tolerada estándar. Inicialmente, el objetivo principal de la quimioterapia metronómica apuntaba al efecto de antiangiogénesis, el cual es un mecanismo de acción importante; sin embargo, se han identificado otros mecanismos, como la activación de la inmunidad antitumoral y una disminución de la resistencia terapéutica adquirida.

La quimioterapia metronómica tiene el potencial de preservar la eficacia, al tiempo que evita el aumento de toxicidad, comúnmente visto cuando se usan modificadores de la respuesta biológica (41). La evidencia de este tipo de quimioterapia va en aumento, sobre todo para pacientes adultos mayores frágiles o como parte del tratamiento paliativo. No hay estudios fase 3, pero hay otros que sustentan la evidencia clínica en ciertos tipos de tumores.

Un investigación determinó la seguridad y la actividad con vinorelbina oral en un régimen metronómico en cáncer de mama metastásico con un OR de 38 % (IC 95 %: 28 %- 48 %) (42). En el estudio de De Iuliis et al. (43) se informó un 50 % de beneficio clínico, sin toxicidad de grado 3 o 4. También se ha documentado en los ancianos y los pacientes frágiles que no son candidatos para enfoques estándar, el etopósido metronómico oral y la vinorelbina como opciones de primera línea del cáncer de pulmón de célula no pequeña (44).

En estudios con quimioterapia metronómica con capecitabina la mediana de supervivencia posprogresión fue de 12 meses (IC 95 %: 10,4-15,6). La toxicidad principal fue hematológica (grado 3-4: 5,8 %), seguida de reacciones cutáneas (grado 3-4: 2,6 %) y náuseas/vómitos (grado 3-4: 2,1 %). Se observó diarrea severa en el 1,0 % de los pacientes (45). La toxicidad asociada a quimioterapia metronómica es muy baja (<10 %) y podría administrarse de forma segura a una amplia variedad de pacientes con cáncer de mama (45).

Un estudio retrospectivo de Romiti et al. (citados en 44) evaluó la eficacia de la capecitabina en un régimen metronómico de 1500 mg diarios en 86 pacientes frágiles. La tasa general de control de la enfermedad fue del 26 % con una respuesta parcial del 2 % y una enfermedad estable del 23 %. El 19 % de los pacientes estuvo libres de progreso durante 6 meses, y la mediana de supervivencia global fue de 8 meses. No se observó toxicidad de grado 4. Otro ensayo también con pacientes ancianos frágiles pretratados con cáncer colorrectal avanzado evaluó el perfil de eficacia y toxicidad de un régimen metronómico de capecitabina (1000 mg dos veces al día), oxaliplatino (65 mg/m²) y bevacizumab (7,5 mg/m²). No se observó toxicidad de grado 4. La supervivencia libre de progresión fue una mediana de 12,3, con un 86,7 % llegando a 6 meses (44).

Existen investigaciones exhaustivas con respecto al uso de quimioterapia metronómica en varios tipos de tumores. Las neoplasias malignas gastrointestinales formaron parte de ensayos clínicos y cohortes que evaluaron programas metronómicos en múltiples tumores sólidos avanzados y pretratados. Se demostró una actividad significativa con buena tolerabilidad combinando ciclofosfamida y celecoxib, en una cohorte de pacientes con tumores gastrointestinales pretratados (79 % de cáncer colorrectal), pues logró una enfermedad estable en el 45 % de los pacientes, que duró una mediana de 5,8 meses, con una mediana de supervivencia global de 7,1 meses (IC 95 %: 4,3-9,9), con la ventaja de presentar solo toxicidades grado 1. La capecitabina

metronómica (500 mg dos veces al día) logró paliación a largo plazo durante más de 2 años en el 17 % de los 35 pacientes con tumor gastrointestinal. El irinotecán mostró una actividad prometedora a dosis tan bajas como 25 mg/m² cada día administradas 3 días a la semana en pacientes con cáncer colorrectal metastásico y cáncer gástrico, obteniendo una tasa de control de la enfermedad del 55 % (46).

Prevención

Cuando se prescriben tratamientos sistémicos antineoplásicos en pacientes ancianos, se debe considerar realizar una evaluación geriátrica; cuidar la hidratación, la nutrición y el uso de antidiarreicos, cuando sea pertinente; prevenir fracturas; recomendar actividad física; prevenir el estreñimiento; usar antieméticos recordando que los antagonistas del receptor de 5 hidroxitriptamina pueden prolongar la QTc (47) y producir estreñimiento y que los esteroides pueden causar hiperglucemia; corregir anemias carenciales y usar factores estimulantes de colonia (48); determinar factores de riesgo cardiovascular (49), y emplear esquemas menos cardiotóxicos (50). En la prescripción de medicamentos, informar el estado de enfermedad y aclarar expectativas, firmar consentimiento, buscar seleccionar los tratamientos en común acuerdo, mantener consultas regulares para monitorizar los efectos secundarios (51,52), ajustar los medicamentos con base a la función renal y revisar interacciones de los fármacos.

Conclusiones y recomendaciones

El abordaje terapéutico del paciente adulto mayor con cáncer implica una serie de desafíos únicos, debido a los múltiples factores que intervienen. Por esta razón, además de la situación clínica, es obligatorio tener en cuenta los cambios en la farmacocinética y farmacodinámica propios del envejecimiento, al igual que otros factores asociados como el estado cognitivo, la polifarmacia, la fragilidad y el apoyo social, dado que estos impactarán de

manera positiva o negativa en la respuesta al tratamiento, así como las posibles complicaciones que pueden tener estos medicamentos sobre la vida de los ancianos: caídas, descompensación de las enfermedades de base y osteoporosis, o incluso generar comorbilidades como hipertensión arterial, polineuropatía o fatiga, que tienen un gran impacto en la calidad de vida.

Por lo anterior, a la hora de seleccionar una terapia, debe estar muy claro el beneficio clínico que esta proporcionará, ya sea en respuesta, supervivencia o control de síntomas; evitar los medicamentos que no tengan un impacto claro en los objetivos principales, y elegir el tratamiento de acuerdo con las condiciones específicas del adulto mayor y el riesgo de toxicidad. Sugerimos, entonces, apoyarse en las escalas de predicción de riesgo conjuntamente con un modelo de evaluación funcional para mejorar los resultados y, en caso de ser necesario, en muchas ocasiones modificando el plan de atención del paciente con cáncer, dado que ningún modelo predictivo del riesgo de toxicidad tiene una precisión deseada.

Una vez identificado al paciente con alto riesgo de toxicidad, ya sea con cualquiera de las herramientas mencionadas o si se evidencia algún síndrome geriátrico, se sugiere derivar de manera prioritaria a una valoración geriátrica integral y estabilización de dichas alteraciones médicas y determinar de manera conjunta el manejo del paciente de acuerdo con sus condiciones.

Por último, no olvidar ajustar los medicamentos con base en la función renal, determinar las interacciones farmacológicas capaces de potenciar la toxicidad e informar al paciente y su acompañante o familia acerca del estado actual de la enfermedad, el objetivo del tratamiento y los posibles efectos secundarios.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado.

Referencias

1. Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev.* 2011 Sep;10(4):430-9.
2. Niederhuber J, Armitage J, Doroshow J, Kastan M, Tepper J, editores. *Abeloff: Oncología clínica.* 6.ª ed. Madrid: Elsevier; 2020.
3. Feliu J, Heredia-Soto V, Gironés SR, Jiménez Munarriz B, Saldaña J, Guillén-Ponce C, et al. Management of the toxicity of chemotherapy and targeted therapies in elderly cancer patients. *Clin Transl Oncol.* 2019;22(4):457-67. <https://doi.org/10.1007/s12094-019-02167-y>
4. Feliu J, Heredia-Soto V, Gironés R, Jiménez-Munarriz B, Saldaña J, Guillén-Ponce C, et al. Management of the toxicity of chemotherapy and targeted therapies in elderly cancer patients. *Clin Transl Oncol.* 2020;22(4):457-67.
5. Bueso JJ, Jesús M, Cid G, Fernández I, Fernández DT. Modificaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas en el anciano. En *Tratado de medicina geriátrica.* 2.ª ed. Madrid: Elsevier; 2020. p. 72-82.
6. Ito S, Ito H, Sato N, Hirayama Y, Kusakabe T, Terui T, et al. Clinical factors associated with the therapeutic outcome of chemotherapy in very elderly cancer patients. *Int J Clin Oncol.* 2019;24(5):596-601. <https://doi.org/10.1007/s10147-018-01385-8>
7. Phaibulvatanapong E, Srinonprasert V, Ithimakin S. Risk factors for chemotherapy-related toxicity and adverse events in elderly Thai cancer patients: a prospective study. *Oncology.* 2018;94(3):149-60. <https://doi.org/10.1159/000485078>
8. Jayani RV, Magnuson AM, Sun C, Ma H, Tew WP, Mohile SG, et al. Association between a cognitive screening test and severe chemotherapy toxicity in older adults with cancer. *J Geriatr Oncol.* 2020; 11(2):284-289. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2019.10.004>

9. Hurria A, Mohile S, Gajra A, Klepin H, Muss H, Chapman A, et al. Validation of a prediction tool for chemotherapy toxicity in older adults with cancer. *J Clin Oncol*. 2016 Jul 10;34(20):2366-71. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.4327>
10. Hettiarachchi J, Madubhashini P, Miller M. Agreement between the malnutrition universal screening tool and the patient-generated subjective global assessment for cancer outpatients receiving chemotherapy: a cross-sectional study. *Nutr Cancer*. 2018;70(8):1275-82. <https://doi.org/10.1080/01635581.2018.1539186>
11. Clinical N, Guidelines P, Guidelines N. Older Adult Oncology. 2020;
12. Currow DC, Med B, Stevenson AJ, Abernethy AP, John A, Shelby-james TM, et al. Prescribing in palliative care as death approaches. *J Am Geriatr Soc*. 2007 Apr;55(4):590-5. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01124.x>
13. Maggiore RJ, Dale W, Gross CP, Feng T, Tew WP, Mohile SG, et al. Polypharmacy and potentially inappropriate medication use in older adults with cancer undergoing chemotherapy: effect on chemotherapy-related toxicity and hospitalization during treatment. *J Am Geriatr Soc*. 2014 Aug;62(8):1505-12.
14. Feliu J, Heredia-Soto V, Gironés R, Jiménez-Munarriz B, Saldaña J, Guillén-Ponce C, et al. Can we avoid the toxicity of chemotherapy in elderly cancer patients? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;131:16-23. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.08.008>
15. Voutsadakis IA. Clinical tools for chemotherapy toxicity prediction and survival in geriatric cancer patients. *J Chemother*. 2018;30(5):266-79. <https://doi.org/10.1080/1120009X.2018.1475442>
16. Middelburg JG, Mast ME, de Kroon M, Jobsen JJ, Rozema T, Maas H, et al. Timed get up and go test and geriatric 8 scores and the association with (Chemo-)radiation therapy noncompliance and acute toxicity in elderly cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;98(4):843-9.
17. Extermann M, Boler I, Reich RR, Lyman GH, Brown RH, Defelice J, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: The chemotherapy risk assessment scale for high-age patients (CRASH) score. *Cancer*. 2012;118(13):3377-86.
18. Ortland I, Mendel M, Kowar M, Sippel C, Jaehde U, Jacobs AH, et al. Comparing the performance of the CARG and the CRASH score for predicting toxicity in older patients with cancer. *J Geriatr Oncol*. 2020;11(6):997-1005. <https://doi.org/10.16/j.jgo.2019.12.016>
19. Molina Garrido MJ, Guillén Ponce C. Oncogeriatría: una forma de optimizar la atención global del paciente anciano con cáncer. *Nutr Hosp [internet]*. 2016;33(Supl 1):31-9. Disponible en: http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v33s1/05_articulo4.pdf
20. Moth EB, Kiely BE, Stefanic N, Naganathan V, Martin A, Grimison P, et al. Oncologists' perceptions on the usefulness of geriatric assessment measures and the CARG toxicity score when prescribing chemotherapy for older patients with cancer. *J Geriatr Oncol*. 2019;10(2):210-5.
21. Moth EB, Kiely BE, Stefanic N, Naganathan V, Martin A, Grimison P, et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults: Comparing the predictive value of the CARG Toxicity Score with oncologists' estimates of toxicity based on clinical judgement. *J Geriatr Oncol*. 2019;10(2):202-9. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2018.08.010>
22. Jain D, Aronow W. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy in clinical practice. *Hosp Pract (1995)*. 2019;47(1):6-15.
23. Figer A, Pérez-Staub N, Carola E, Tournigand C, Lledo G, Flesch M, et al. FOLFOX in patients aged between 76 and 80 years with metastatic colorectal cancer: An exploratory cohort of the OPTIMOX1 study. *Cancer*. 2007;110(12):2666-71.

24. Chirgwin JH, Giobbie-Hurder A, Coates AS, Price KN, Ejlertsen B, Debled M, et al. Treatment adherence and its impact on disease-free survival in the breast international group 1-98 trial of tamoxifen and letrozole, alone and in sequence. *JCO*. 2016;34(21):2452-9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.8619>
25. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012 Sep 27;367(13):1187-97. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1207506>
26. Shah CP, Moreb JS. Cardiotoxicity due to targeted anticancer agents: a growing challenge. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2019 Jan-Dec;13:1753944719843435. <https://doi.org/10.1177/1753944719843435>
27. Bossaer JB, Geraci SA, Chakraborty K. cardiovascular toxicity and management of targeted cancer therapy. *Am J Med Sci*. 2020;351(5):535-43.
28. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, Gerber H, Miller K, Kabbinnar F, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst*. 2007 Aug 15;99(16):1232-9. <https://doi.org/10.1093/jnci/djm086>
29. Yeh ETH, Ewer MS, Moslehi J, Dlugosz-danecka M, Banchs J, Chang H, et al. Mechanisms and clinical course of cardiovascular toxicity of cancer treatment I. *Oncology. Semin Oncol*. 2020;46(6):397-402. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2019.10.006>
30. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol*. 2020 Feb;31(2):171-90. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.023>
31. Liszkay G, Maio M, Mandalà M, Demidov L, Stroyakovskiy D, Thomas L, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371(20):1867-76. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408868>
32. Leblanc TW, Erba HP. Shifting paradigms in the treatment of older adults with AML. *Semin Hematol*. 2020;56(2):110-7.
33. Tang T, Abu-sbeih H, Ma W, Lu Y, Luo W, Foo WC, et al. Gastrointestinal injury related to antiangiogenesis cancer therapy. *Clin Colorectal Cancer*. 2020;(713):1-7.
34. Corbaux P, Maillet D, Locatelli-Sánchez M, Perier-Muzet M, Kiakouama-Maleka L, Falandry C, et al. Older and younger patients treated with immune checkpoint inhibitors have similar outcomes in real-life setting. *Eur J Cancer*. 2019 Nov;121:192-201. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.08.027>
35. Li J, Gu J. Efficacy of immune checkpoint inhibitors in cancer patients of different ages: a meta-analysis. *Future Oncol*. 2019 Nov;15(31):3633-46. <https://doi.org/10.2217/fon-2019-0279>
36. Elias R, Odejide O. Immunotherapy in older adults: a checkpoint to palliation? *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019 Jan;39:e110-20. https://doi.org/10.1200/EDBK_238795
37. Galli G, Toma A De, Pagani F, Randon G, Trevisan B, Prelaj A, et al. Lung cancer efficacy and safety of immunotherapy in elderly patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2019;137:38-42.
38. Venetsanaki V, Boutis A, Chrisoulidou A, Papakotoulas P. Diabetes mellitus secondary to treatment with immune checkpoint inhibitors. *Curr Oncol*. 2019 Feb;26(1):e111-4. <https://doi.org/10.3747/co.26.4151>
39. Wang DY, Salem J, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018 Dec 1;4(12):1721-8. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.3923>
40. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Management of

- toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv119-42. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx225>
41. Kareva I, Waxman DJ, Klement GL. Metronomic chemotherapy: an attractive alternative to maximum tolerated dose therapy that can activate anti-tumor immunity and minimize therapeutic resistance. *Cancer Lett*. 2015 Mar 28;358(2):100-6. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2014.12.039>
 42. Addeo R, Sgambato A, Cennamo G, Montella L, Faiola V, Abbruzzese A, et al. Low-dose metronomic oral administration of vinorelbine in the first-line treatment of elderly patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2010;10(4):301-6.
 43. De Iuliis F, Salerno G, Taglieri L, Lanza R, Scarpa S. On and off metronomic oral vinorelbine in elderly women with advanced breast cancer. *Tumori*. 2015 Jan-Feb;101(1):30-5. <https://doi.org/10.5301/tj.5000207>
 44. Simsek C, Esin E, Yalcin S. Metronomic chemotherapy: a systematic review of the literature and clinical experience. *J Oncol*. 2019 Mar 20;2019:5483791. <https://doi.org/10.1155/2019/5483791>
 45. Cazzaniga ME, Pinotti G, Montagna E, Amoroso D, Berardi R, Butera A, et al. Metronomic chemotherapy for advanced breast cancer patients in the real world practice: final results of the VICTOR-6 study. *Breast*. 2019 Dec;48:7-16. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.07.006>
 46. Filippi R, Lombardi P, Depetris I, Fenocchio E, Quarà V, Chilà G, et al. Expert opinion on pharmacotherapy rationale for the use of metronomic chemotherapy in gastrointestinal cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(13):1451-63. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1512585>
 47. Aapro M, Johnson J. Chemotherapy-induced emesis in elderly cancer patients: the role of 5-HT₃-receptor antagonists in the first 24 hours. *Gerontology*. 2005;51(5):287-96. <https://doi.org/10.1159/000086364>
 48. Repetto L, Carreca I, Maraninchi D, Aapro M. Use of growth factors in the elderly patient with cancer: a report from the Second International Society for Geriatric Oncology (SIOG) 2001 meeting. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003 Feb;45(2):123-8. [https://doi.org/10.1016/s1040-8428\(02\)00132-4](https://doi.org/10.1016/s1040-8428(02)00132-4)
 49. Lenihan DJ, Cardinale D, Cipolla CM. The Compelling need for a cardiology and oncology partnership and the birth of the international cardioncology society. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;53(2):88-93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2010.06.002>
 50. van Dalen EC, Michiels EM, Caron HN, Kremer LC. Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Mar 17;(3):CD005006. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005006.pub3>
 51. Paci A, Veal G, Bardin C, Leve D, Widmer N, Beijnen J, et al. Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part 1--cytotoxics. *Eur J Cancer*. 2014 Aug;50(12):2010-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.04.014>
 52. Widmer N, Bardin C, Chatelut E, Paci A, Beijnen J, Levêque D, et al. Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part two - Targeted therapies. *Eur J Cancer*. 2014;50(12):2020-36.