

Toxicidad en el adulto mayor desde la perspectiva de oncogeriatría y los cuidados paliativos. Parte 1

Toxicity in the Elderly from the Perspective of Oncogeriatrics and Palliative Care. Part 1

Recibido: 07 agosto 2023 | Aceptado: 01 noviembre 2023

MANUEL ALEJANDRO NIETO GONZÁLEZ^a

Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9653-3909>

MARCELA ANDREA OSORIO OSORIO

Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4376-3967>

DAVID JOSÉ COCA LEÓN

Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7088-0400>

RODRIGO ALBERTO HEREDIA RAMÍREZ

Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7681-0355>

YULI ANDREA RUSSI NOGUERA

Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8500-1971>

PAOLA ANDREA PINILLA

Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3123-1544>

THALIA LORENA PINILLA ALDANA

Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3403-4407>

LAURA MARÍA MÉNDEZ RODRÍGUEZ

Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5969-3321>

SANTIAGO ANDRÉS MOLINA REYES

Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7516-5315>

DANIELA GNECCO PATARROYO

Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4966-1240>

^a Autor de correspondencia:

manuel-nieto@javeriana.edu.co

Cómo citar: Nieto González MA, Osorio Osorio MA, Coca León DJ, Heredia Ramírez RA, Russi Noguera YA, Pinilla PA, Pinilla Aldana TL, Méndez Rodríguez LM, Molina Reyes SA, Gnecco Patarroyo D. Toxicidad en el adulto mayor desde la perspectiva de oncogeriatría y los cuidados paliativos: parte 1. Univ. Med. 2023;64(4). <https://doi.org/10.11144/javeriana.umed64-4.toxi>

RESUMEN

El cáncer es una enfermedad crónica no transmisible, cuya prevalencia va en aumento debido al envejecimiento poblacional. Aproximadamente, el 50% de los diagnósticos nuevos de cáncer ocurren en población mayor de 65 años. Se ha identificado la edad como factor de riesgo para cáncer. Dada la evidencia limitada frente a esquemas de tratamiento respecto a quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia en el adulto mayor, se han evidenciado desenlaces adversos derivados de la toxicidad en sistemas como tegumentario, cardiovascular, renal o neurológico, que repercuten en la adherencia al tratamiento y la calidad de vida de los pacientes. En

esta primera publicación de la serie de dos para los médicos no oncólogos se tiene como objetivo describir de forma puntual los diversos tipos de toxicidad, para brindar herramientas de detección temprana de síntomas asociados con toxicidad.

Palabras clave

geriátrica; anciano; toxicidad aguda; toxicidad crónica; quimioterapia; radioterapia; inmunoterapia.

ABSTRACT

Cancer is a chronic non-communicable disease, whose prevalence is increasing due to population aging. Approximately 50% of new cancer diagnoses occur in the population over 65 years of age, thus age is identified as a risk factor. Given the limited evidence regarding treatment schemes for chemotherapy, radiotherapy and immunotherapy in the elderly, adverse outcomes derived from toxicity in systems such as: integumentary, cardiovascular, renal or neurological have an impact in the adherence to treatment and quality of life of patients. However, these scales have not been validated in Colombia. In this first publication of the series of two publications, the objective is to describe the different types of toxicity to non-oncologists in order to provide tools for early detection of symptoms associated with toxicity secondary to treatment with chemotherapy, radiotherapy and immunotherapy in older adult patients.

Keywords

geriatrics; aged; acute toxicity; chronic Toxicity; chemotherapy; radiotherapy; immunotherapy.

Introducción

El envejecimiento poblacional incrementa la prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles y diversos tipos de cáncer. Según datos del Observatorio Global de Cáncer (Globocan) al 2020, en el mundo se diagnosticaron 19,3 millones nuevos casos de cáncer, de los cuales casi 10000000 fueron en pacientes mayores de 65 años, y se documentaron 10000000 de muertes en total en todos los grupos poblacionales (1-3).

En Colombia, según datos de Globocan 2020, se documentaron 113221 nuevos casos de cáncer, de los cuales, para ambos sexos, los principales fueron cáncer de seno (15509; 13,7%), próstata (14460; 12,8%), colorrectal (10783; 9,5%), estómago (8214; 7,3%) y pulmón (6876; 6,1%), con una incidencia estimada de 182 por cada 100000 habitantes y una tasa de mortalidad

aproximada de 84 por cada 100000 habitantes (4).

Se estima que en Estados Unidos cerca del 70% de los pacientes con cáncer son mayores de 65 años. A pesar de la prevalencia y mortalidad elevada en este grupo etario, existe menor evidencia para guiar decisiones clínicas en tratamientos de quimioterapia. Según datos de la American Society of Clinical Oncology (ASCO), menos del 25% de los pacientes incluidos en ensayos clínicos en Estados Unidos del National Cancer institute (NCI) Cooperative Group Clinical Trials tienen entre 65 y 74 años, y menos del 10% son mayores de 75 años (5,6).

La evidencia limitada en adultos mayores puede llevar al uso de esquemas de tratamiento subdosificados o uso de dosis excesivas, con el riesgo de toxicidad, compromiso en la efectividad, incremento de desenlaces adversos, deterioro de calidad de vida y mortalidad (6-9).

Los objetivos de esta revisión narrativa son, por un lado, brindar información puntual a los médicos no oncólogos para permitir una mejor detección de síntomas asociados con toxicidad por quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia en el adulto mayor con cáncer. Por otro, mencionar herramientas de cribado de riesgo para definir qué pacientes se benefician de una valoración geriátrica integral, teniendo en cuenta la limitada oportunidad de atención en servicios donde no se disponga de geriatría.

Cambios fisiológicos asociados con el envejecimiento

Los cambios fisiológicos asociados con el envejecimiento repercuten en el tratamiento y los desenlaces. La edad cronológica, por sí misma, no se considera un buen predictor de riesgo de toxicidad, debido al proceso heterogéneo de envejecimiento (8,10,11).

Las modificaciones en la farmacocinética y en la farmacodinámica llevan a cambios en la vida media, volumen de distribución y rangos de seguridad terapéutica, lo cual incrementa el riesgo de toxicidad. Con el envejecimiento se ha descrito una disminución del 15%-20% de

la albúmina sérica, que incrementa la fracción libre de fármacos, como cisplatino, etopósido, taxanos, metotrexato, entre otros. El tejido adiposo incrementa con la edad, lo que disminuye la vida media y volumen de distribución de los fármacos liposolubles y la disminución del agua intracelular, y ello reduce el volumen de distribución e incrementa la vida media de los fármacos hidrosolubles (8,12).

Otros de los procesos fisiológicos relacionados con el envejecimiento incluyen menor reserva hematopoyética, porque aumentan el riesgo de toxicidad hematológica y mielosupresión. La menor cantidad de cardiomiocitos incrementa el riesgo de cardiotoxicidad; entre tanto, una reducción de la tasa de filtración glomerular disminuye la excreción de fármacos y metabolitos nefrotóxicos secundarios. Por cada disminución de 10 ml/min, incrementa un 12% la probabilidad de toxicidad, independientemente del esquema de quimioterapia utilizado. Así mismo, el metabolismo hepático acorta la actividad en citocromos y la depuración de los fármacos (8,12).

De esta manera, antes de iniciar el tratamiento oncoespecífico se deben tener en cuenta los cambios fisiológicos del envejecimiento, las comorbilidades y el riesgo de interacciones farmacológicas, para realizar ajustes en la dosis e intervalos de administración. En la tabla 1 se resumen los cambios relacionados con envejecimiento y algunas consecuencias posibles del tratamiento en órganos y tejidos (8,12).

Tabla 1.

Órganos y tejidos comprometidos en envejecimiento y toxicidad

Órgano/tejido	Cambios relacionados con envejecimiento	Consecuencia de tratamiento antineoplásico
Sistema hematopoyético	↓ Reserva hematopoyética	↑ Riesgo de mielo supresión
Membranas mucosas	↓ Células madre y proliferación células criptales	↑ Riesgo de mucositis y diarrea
Corazón	↓ Número de cardiomiocitos	↑ Riesgo de cardiotoxicidad
Pulmones	↓ Reserva respiratoria	↑ Riesgo de toxicidad pulmonar
Cerebro y sistema nervioso periférico	↓ Volumen y circulación cerebral	↑ Riesgo de neurotoxicidad
Riñones	↓ Tasa de filtración glomerular y función tubular	↓ Excreción renal de metabolitos y fármacos
Hígado	↓ Flujo sanguíneo y volumen hepático ↓ Reacciones dependientes de CYP450	↓ Eliminación y metabolismo de fármacos

Fuente: adaptada de (8).

Toxicidad asociada con quimioterapia

Los efectos adversos por quimioterapia son frecuentes; el más prevalente es la fatiga (59%-91%), seguido de hiporexia (42%-62%), náuseas (28%-60%), emesis (17%-26%) y mucositis oral (17%-40%) (11,13).

La toxicidad se puede objetivar usando la terminología del Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE V5), que categoriza los síntomas según severidad, compromiso en funcionalidad e intervenciones requeridas (13,14). Esta clasificación divide los síntomas según el sistema u órgano afectado, aunque puede llegar a subestimar el compromiso sintomático de los pacientes, por lo que el US National Cancer Institute desarrolló el *Patient Report Outcomes (PRO)*, el cual tiene 124 ítems para autorreporte de 78 síntomas de toxicidad, donde cada síntoma se clasifica según frecuencia, severidad e interferencia con actividades de la vida diaria en los últimos 7 días, con la limitación que hoy en día se usa exclusivamente durante estudios clínicos. No obstante, describir la clasificación del CTCAE no es el objetivo de esta revisión; se sugiere revisar la publicación original. En la tabla 2 se resumen los grados de toxicidad según el CTCAE (13,14).

Tabla 2.
Criterios de la Terminología Común para Efectos Adversos (CTCAE)

Grado	Toxicidad	Intervención
1	Leve, asintomático o pocos síntomas	Observación clínica o diagnóstica; no requiere intervención
2	Moderada	Requerimiento de intervenciones locales o no invasivas y limitación de actividades instrumentales de la vida diaria
3	Severa	Clínicamente significativa, sin presentar una amenaza inmediata a la vida. Requiere, según el contexto clínico, hospitalización. Presenta limitación en actividades básicas de la vida diaria y discapacidad
4	Situaciones que amenacen potencialmente la vida	Requerimiento de intervención inmediata
5	Muerte relacionada con un evento adverso	

Fuente: adaptada de (14).

El autorreporte permite una mejor monitorización del tratamiento, detecta de forma temprana los síntomas, limita la progresión a toxicidad severa y previene el compromiso en la calidad de vida (13). La toxicidad aguda aparece hasta 24 horas después de la administración del fármaco; la toxicidad subaguda, entre 14 y 28 días; la toxicidad subcrónica, hasta 90 días, y la toxicidad crónica es mayor a 3 meses (15). Como ejemplos, la toxicidad hematológica se presenta como neutropenia, anemia y trombocitopenia, y la toxicidad gastrointestinal, con hepatotoxicidad, alteración en función hepática, diarrea, estreñimiento y otros síntomas gastrointestinales (11,16).

Toxicidad en inmunoterapia

Los inmunoterapéuticos se han convertido en un grupo farmacológico de importancia en el tratamiento oncológico. Esta terapia actúa bloqueando puntos de control inmunológico por medio de anticuerpos dirigidos al antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4) y la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1). La expresión de CTLA-4 en las células T reguladoras ocasiona transendocitosis de B7-1 y B7-2 en las células presentadoras de antígeno, lo cual hace que se pierdan los coestimuladores. La unión de la PD-1 a sus receptores PD-L1 y PD-L2 ocasiona agotamiento de células T. Al inhibir estos mecanismos de tolerancia, se refuerza la inmunidad antitumoral (17,18).

Los eventos adversos relacionados con el sistema inmune (irAE) se describen hasta 18 meses después de la administración del medicamento; la instauración de los síntomas es variable e impredecible. La frecuencia de los irAE depende del fármaco utilizado, y puede ocurrir hasta en el 60%-85% de los pacientes que reciben inhibidores de CTLA-4, en el 57%-85% en inhibidores de PD-1 y hasta en el 95% de los pacientes que reciben terapia combinada de inhibidores de CTLA-4 y PD-1 (17).

La toxicidad severa, definida como mayor o igual a grado 3 en la clasificación CTCAE, ocurre entre el 10% y el 27% en el uso de inhibidores de CTLA-4; entre el 7% y el 20% con el uso de inhibidores PD-1, y puede ser hasta en el 55% con la combinación de ambos fármacos (17).

Entre los efectos adversos más comunes encontramos dermatitis, colitis y tiroiditis, aun cuando es más frecuente con el uso de inhibidores de CTLA-4 la colitis y los trastornos tiroideos con el uso de inhibidores de PD-1. Otros eventos adversos reportados en menor frecuencia, pero con alta tasa de mortalidad, son miocarditis, miositis y encefalitis. El compromiso dermatológico aparece de forma temprana, seguido del gastrointestinal, entre 1 y 3 meses después del inicio del tratamiento, y de forma más tardía se ha reportado la presencia de endocrinopatías y hepatotoxicidad (17).

El diagnóstico de irAE es complejo y son necesarios estudios de extensión según el cuadro clínico, a fin de descartar diagnósticos diferenciales antes de atribuir el síntoma a la inmunoterapia. El tratamiento dependerá de la severidad de los síntomas según la clasificación de CTCAE, por lo que se requeriría suspender de forma parcial o permanente el tratamiento y el uso de esteroides sistémicos e inmunosupresores de segunda línea (14,17).

Toxicidad asociada con radioterapia

La radioterapia es una modalidad de tratamiento utilizada hasta en el 50% de los pacientes. Es una intervención útil en pacientes adultos mayores con alto riesgo quirúrgico o de toxicidad.

Infortunadamente, en estudios clínicos de radioterapia los pacientes mayores de 65 años están subrepresentados. En los estudios realizados, la toxicidad por radioterapia superior al grado 3 es poco frecuente; sin embargo, en los adultos mayores con cáncer de esófago, ginecológico y de pulmón en tratamiento con radioterapia se presentaron mayores tasas de toxicidad e ingresos hospitalarios en comparación con pacientes de menor edad (19).

La radioterapia puede tener una finalidad curativa o paliativa; esta última, utilizando dosis totales y fraccionadas menores con intención de modular los síntomas. Los efectos adversos de la radioterapia se definen en agudos, desde la primera sesión hasta los 90 días, y tardíos, que aparecen después de 90 días. La toxicidad ocurre de forma temprana en tejidos con rápida regeneración como piel, tubo digestivo y sistema hematopoyético, debido a la respuesta inflamatoria generada por la exposición a la radiación. La duración del síntoma dependerá del tiempo de proliferación de las células precursoras a las células maduras. Generalmente, la toxicidad aguda aparece después de 7 a 10 sesiones de tratamiento y tiene un efecto acumulativo con las dosis recibidas, con una presentación mayor en intensidad y frecuencia al finalizar el esquema de radioterapia. El uso de tratamientos prolongados, con dosis reducida, disminuye el riesgo de toxicidad, pero también la eficacia del tratamiento. La toxicidad tardía se asocia con deterioro en la calidad de vida, al ser progresiva e irreversible (19,20).

El riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular se debe tener en cuenta con la radioterapia localizada en el seno y la región torácica, debido al riesgo de estenosis de arterias coronarias, alteración en la perfusión y cardiopatía isquémica. El riesgo descrito es mayor en pacientes con factores de riesgo y enfermedad cardiovascular previa; sin embargo, el riesgo de muerte cardiovascular dentro de diez años de exposición a radioterapia es no significativo y ha disminuido con los avances tecnológicos (19,20).

La toxicidad digestiva depende del tiempo de evolución. Puede presentar síntomas como diarrea, proctitis o urgencia defecatoria, y

tiende a ocurrir en la mayoría de los pacientes con neoplasias pélvicas o abdominales. Estos síntomas requieren disminuir la dosis de radioterapia y resuelven generalmente al completar el tratamiento. Por el contrario, las manifestaciones asociadas con toxicidad tardía, como disfunción anorrectal, fistulas o estenosis, no resuelven por completo; adicionalmente, dentro de los factores de riesgo para toxicidad intestinal severa se encuentran el tabaquismo activo y la presencia de enfermedad inflamatoria intestinal (19).

En un estudio realizado por Keenan et al. (20) se documentó que la edad es un factor independiente para no completar el esquema de radioterapia; sin embargo, no es un predictor significativo de toxicidad inducida por radioterapia. Existen publicaciones que aplican la Escala de Fragilidad de Edmonton que no documentaron ninguna asociación estadísticamente significativa entre el puntaje de la escala, la edad y el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) para predecir toxicidad, interrupción del tratamiento o admisión hospitalaria en el grupo de pacientes frágiles. Estos hallazgos resaltan la importancia de futuras investigaciones sobre predictores de toxicidad en pacientes adultos mayores expuestos a radioterapia y el aporte de la valoración geriátrica integral en el paciente con cáncer. En la tabla 3 se resumen las manifestaciones de toxicidad en radioterapia según el tiempo de instauración.

Tabla 3.
Toxicidad aguda y tardía por radioterapia

	Aguda	Tardía
Tiempo de inicio	Durante radioterapia hasta 90 días	Mayor de 90 días
Ocurrencia	Tejidos proliferación rápida: • Piel • Gastrointestinal • Hematopoyético	Tejidos de proliferación lenta: • Riñón • Corazón • Sistema nervioso central
Relación con parámetros de radioterapia	Durante el tratamiento	Dosis por fracción (dosis día)
Reversibilidad	Usualmente reversible	No reversible
Ejemplos		
Generalizado:	Fatiga	Fatiga
Piel:	Dermatitis por radiación, alopecia	Telangiectasias (raro)
Cabeza y cuello:	Mucositis, xerostomía, disgeusia, disfagia	Osteorradionecrosis, trismos, hipotiroidismo
Sistema nervioso central	Letargia, somnolencia, cefalea	Necrosis por radiación, deterioro cognitivo, cataratas
Torácico:	Disnea, neumonitis por radiación	Fractura reja costal, toxicidad cardíaca, fibrosis pulmonar, estenosis bronquial
Gastrointestinal:	Esofagitis, náusea, vómito, proctitis, diarrea	Proctitis, obstrucción intestino delgado, fistula
Genitourinario:	Frecuencia urinaria, nicturia, disuria	Estenosis uretral

Fuente: adaptada de (19).

Toxicidad cardiovascular

En 2020, la American Heart Association (AHA) publicó un documento donde se compilaron las recomendaciones de la ASCO, de la European Society for Medical Oncology (ESMO) y de la European Society of Cardiology (ESC). La AHA planteó una definición pragmática para pacientes con alto riesgo cardiovascular y recomendaciones para su monitorización. Dentro de los parámetros de seguimiento en común con dichos estamentos se encuentra la presencia de enfermedad cardiovascular previa, factores de riesgo cardiovascular, uso de antraciclinas y terapias combinadas. En la tabla 4 se describen los parámetros que se deben tener en cuenta para definir un alto riesgo de toxicidad cardiovascular.

Tabla 4.
Pacientes con alto riesgo de toxicidad cardiovascular y evaluación cardiooncológica

Definición de alto riesgo de toxicidad cardiovascular
1. Altas dosis de antraciclina (doxorubicina ≥ 250 mg/m ² o epirubicina ≥ 600 mg/m ²)
2. Altas dosis de radioterapia ≥ 30 Gy, donde el corazón se encuentra en el área irradiada
3. Bajas dosis de antraciclina (doxorubicina < 250 mg/m ² o epirubicina < 600 mg/m ² o uso de inhibidores de HER2/VEFG/proteosoma o Bcr-ab con uno de los siguientes factores de riesgo: • Edad ≥ 60 años • Bajas dosis de radioterapia < 30 Gy, donde el corazón se encuentra en el área irradiada • ≥ 2 factores de riesgo: tabaquismo, hipertensión, diabetes mellitus, dislipidemia, enfermedad renal crónica, obesidad
4. Antecedente de enfermedad cardíaca
5. Biomarcadores elevados (troponina o /BNP o Nt pro-BNP previo inicio del tratamiento para cáncer)
Evaluación cardiooncológica previa al inicio del tratamiento
1. Valoración clínica completa, incluido examen físico y toma de tensión arterial
2. Electrocardiograma
3. Glucometría, perfil lipídico completo, estimado de tasa de filtración glomerular
4. Evaluación del riesgo cardiovascular según guías clínicas
5. Ecocardiograma transtorácico y medición de la fracción de eyección ventrículo izquierdo (idealmente en 3 dimensiones o en 2 con el método Simpson biplano y Strain longitudinal global).
6. Si el ecocardiograma transtorácico es subóptimo, se puede utilizar cardiioresonancia magnética
7. Utilizar la misma modalidad de imagen como seguimiento
8. Manejo activo de factores de riesgo modificables y de comorbilidades, hábitos de vida saludables y ejercicio físico

Fuente: adaptada de (21).

HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.

En la tabla 5 se describen los siguientes grupos de medicamentos: antraciclinas, inhibidores del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2i), inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFi), inhibidores de Bcr-abl-cinasa (Bcr-Absi), inhibidores del proteosoma, inhibidores del inmune *checkpoint*, con sus correspondientes efectos adversos; así como recomendaciones puntuales para el seguimiento de la condición. En esta publicación no se incluyeron recomendaciones sobre hormonoterapia ni radioterapia (21).

Tabla 5.
Resumen de toxicidad y recomendaciones según grupo de medicamentos

Grupo de medicamentos	Efectos adversos	Seguimiento y biomarcador	Recomendación y seguimiento
Antraciclinas (doxorubicina, epirubicina, idarubicina, etc.)	Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca	1. Evaluación cardiooncológica antes de cada ciclo; si dosis alta acumulada de doxorubicina \geq 250 mg/m ² o epirubicina \geq 600 mg/m ² , realizar troponina posterior a infusión. 2. Si dosis bajas de doxorubicina < 250 mg/m ² , epirubicina < 600 mg/m ² y presencia de un factor de riesgo, solicitar troponina dentro de las primeras 24 horas posterior a la infusión. 3. Si tiene dosis bajas, y no tiene troponina elevada, ni síntomas cardiovasculares, ni factores de riesgo, realizar evaluación cardiooncológica al finalizar el tratamiento, a los 6 meses, al año, luego a los 2 años, y seguimiento periódico.	<ul style="list-style-type: none"> No usar si FEVI < 40 %. Si FEVI \geq 40 % hasta 50 %, expuestos a esquemas cardiotoxicos, FEVI normal y factores de riesgo cardiovasculares, usar IECA, ARA II o betabloqueadores como cardioprotector. Realizar evaluación cardiooncológica completa, BNP o NT-pro-BNP, troponina, antes de inicio del tratamiento.
Inhibidores de HER2 (anticuerpos monoclonales: trastuzumab y pertuzumab) o inhibidor de tirosina cinasa: lapatinib	Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca	Evaluación cardiooncológica completa cada 3 meses incluida imagen, uso de troponina para predecir cardiotoxicidad por HER2i es inconcluso, se podría usar en pacientes con exposición previa a antraciclicos.	<ul style="list-style-type: none"> No usar si FEVI < 40 %, a menos que no exista alternativa efectiva. Si FEVI \geq 40 % hasta 50 %, expuestos a esquemas cardiotoxicos, FEVI normal y factores de riesgo cardiovascular, usar IECA, ARA II, betabloqueadores como cardioprotectores. Realizar evaluación cardiooncológica completa, BNP o NT-pro-BNP, troponina, antes de inicio del tratamiento.
Inhibidores de VEGF: sunitinib, sorafenib, bevacizumab, etc.	Riesgo de hipertensión, isquemia miocárdica, disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, prolongación del intervalo QT, eventos tromboembólicos arteriales,	Realizar tamizaje y manejo de factores de riesgo cardiovascular, evaluar tensión arterial, presencia de disfunción sistólica de ventrículo izquierdo y de signos y síntomas de falla cardíaca. No se tiene consenso sobre el uso de troponinas.	Evaluación cardiooncológica completa antes del inicio de tratamiento por alta frecuencia y rápido inicio (días) de efectos adversos cardiovasculares. Se debe realizar seguimiento cada 3 meses durante el primer año, posteriormente cada 6 meses.
Inhibidores de rapamicina mamífera (mTOR): everolimus, siderolimis	Efectos adversos similares a inhibidores de VEGF y presencia de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperglucemia		
Inhibidores de BCR-ABL-cinasa (imatinitib, dasatinib, nilotinib,	Aterosclerosis acelerada, síndrome coronario agudo, enfermedad arterial	Evaluar pacientes según guías ESC para definir grupos de alto riesgo y muy alto riesgo cardiovascular. En caso de nilotinib, seguimiento con índice tobillo-brazo anual si riesgo	Evaluación cardiooncológica completa antes del inicio de tratamiento. Se debe realizar seguimiento cada 3 meses durante el

bosutinib, ponatinib)	periférica, ACV, hipertensión, hiperglucemia, hipercolesterolemia, derrame pericárdico, hipertensión pulmonar, prolongación del intervalo QT, disfunción sistólica del ventrículo izquierdo	cardiovascular intermedio, y cada 6 meses si es alto o muy alto.	primer año, posteriormente cada 6 meses.
Inhibidores de proteosoma	Insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, isquemia miocárdica, disfunción sistólica del ventrículo izquierdo	A pesar de la toxicidad cardiovascular documentada, no se tienen recomendaciones específicas, y se sugieren recomendaciones generales. El tiempo promedio para la aparición de efectos adversos por este grupo de medicamento fue 31 días. Hasta el 86 % de los efectos adversos ocurre durante los primeros 3 meses de tratamiento; el uso de péptidos natriuréticos basales es predictivo de desarrollo de toxicidad cardiovascular.	Realizar evaluación cardiooncológica completa, BNP o NT-pro-BNP antes del inicio del tratamiento. Seguimiento cada 3 meses por un año, después cada 6 meses durante el tiempo de terapia con inhibidor de proteosoma.
Ibrutinib	Fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, hipertensión, arritmias ventriculares, trastornos de conducción	No existen recomendaciones específicas. Los trastornos de conducción aparecen en los primeros 30 días, la fibrilación auricular, arritmias ventriculares e insuficiencia cardíaca tienen un pico de incidencia entre el segundo y tercer mes. La hipertensión después del cuarto a quinto mes.	Se sugiere seguimiento con evaluación cardiooncológica cada 3 meses durante el primer año. Seguimiento de holter EKG para búsqueda de fibrilación auricular.

Fuente: adaptada de (21).

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular; IECA: inhibidor(es) de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; BNP: péptido natriurético B; ACV: accidente cerebrovascular; ESC: European Society of Cardiology; EKG: electrocardiograma.

Es de resaltar que antes la valoración oncológica cardiovascular se limitaba a evaluar la reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda, pero en la actualidad es necesaria la evaluación e intervención en factores de riesgo cardiovasculares presentes, así como identificar enfermedad cardiovascular previa, como patología valvular, hipertensión arterial, cardiopatías insuficiencia cardíaca, arritmias, prolongación del intervalo QT, entre otras. Según la AHA, es pertinente una evaluación exhaustiva previa al inicio del tratamiento oncoespecífico, de acuerdo con las recomendaciones de la tabla 4 (21).

Toxicidad cutánea

La toxicidad cutánea es un problema común en la persona mayor con cáncer, porque afecta su calidad de vida. Los principales efectos adversos cutáneos incluyen xerosis, prurito, exantema, síndrome mano-pie, toxicidad ungueal, alopecia y mucositis. Se recomienda instaurar medidas profilácticas para disminuir la incidencia y severidad de dichas manifestaciones (22-25).

La xerosis y el prurito reducen la calidad de vida, y se asocian con el uso de anticuerpos contra el factor de crecimiento epidérmico e inhibidores de punto de control celular (18%-34%), tirosinasa (9%-19%) y mTOR (24%). A pesar de la elevada prevalencia de síntomas cutáneos, es infrecuente la toxicidad severa cutánea. La profilaxis se puede realizar con uso de cremas o lociones con urea al 5%-10%, 2 veces al día. Se debe evitar la exposición a radiación ultravioleta y estresores como calor, humedad, oclusión, mecánicos y lavado excesivo (22-25).

El exantema acneiforme (papulopustular) es un efecto adverso común de la terapia con inhibidores de EGFR y de MEK que se suele distribuir por cara, cuello y tórax superior y se agrava con la luz solar. Es común con uso de cetuximab y panitumumab (70%-90%). El exantema leve es un efecto adverso inmune en relación con el tratamiento de inhibidores de punto de control; requiere cuidados leves de la piel y evitar la exposición a la luz solar. Se ha documentado el uso de tetraciclinas como profilaxis para disminuir su severidad, pero no reduce su incidencia (23-25).

El síndrome pie-mano o eritrodisestesia palmo-plantar consiste en la presencia de lesiones palmo-plantares dolorosas y eritematosas, común con el uso de análogos de pirimidina, taxanos y antraciclinas, y suele ocurrir de forma temprana con uso de altas dosis o tardía con dosis bajas; sin embargo, también se presenta con inhibidores de cinasa. Sus manifestaciones incluyen hiperqueratosis o bulas que se pueden acompañar de un halo eritematoso y suelen estar más localizadas en áreas expuestas a presión mecánica. La profilaxis consiste en el tratamiento de las lesiones previas en manos y pies, como

las de hiperqueratosis o las micóticas antes de iniciar la terapia. Adicionalmente, se recomienda la aplicación de lociones o cremas con urea al 5%-10%, por lo menos, dos veces al día, así como evitar estresores, como el calor, la presión, químicos, entre otros (23-25).

La toxicidad ungueal es más común, consecuencia de la terapia con taxanos e inhibidores de EGFR. El espectro de las alteraciones es muy amplio, y va desde la melanoniquia hasta la leuconiquia y onicolisis. La ciclofosfamida causa una decoloración difusa proximal y longitudinal, la doxorubicina produce bandas alternantes de colores café y blanco y los taxanos pueden llevar a decoloraciones naranjas causadas por hemorragias. La onicolisis es común con los taxanos. Los antagonistas de EGFR causan lesiones periungueales, con predominio de paroniquia. La profilaxis en estos casos consiste en mantener las uñas cortas y evitar el estrés mecánico como presión, humedad, químicos y manipulación de las uñas en las manos y en los pies (23-25).

La alopecia inducida por quimioterapia ocurre con una incidencia aproximadamente del 65%. La incidencia y severidad dependerán del esquema de tratamiento utilizado. Este efecto adverso se ha reportado hasta en el 80% de pacientes que utilizan paclitaxel, un agente antimicrotúbulos; del 60% al 100% de los pacientes que utilizan doxorubicina, un inhibidor de la topoisomerasa; hasta en el 60% de los pacientes que utilizan agentes alquilantes como la ciclofosfamida, y hasta en el 10%-50% con el uso de antimetabólicos, como el 5 fluorouracilo (26).

La alopecia inducida por quimioterapia influye en múltiples dominios de la vida, autoestima, imagen corporal, apariencia y sexualidad. Para evitar este efecto adverso algunos pacientes no aceptan la quimioterapia o aceptan esquemas que comprometen su efectividad (27,28).

En un metanálisis realizado por Wang et al. (29) en el cual se incluyeron 27 estudios, se documentó una efectividad global del 61% (IC95% = 55%-67%; I2 = 88%; $p = 0,000$), posterior al análisis de los estudios incluidos con uso de dispositivos de enfriamiento del

cuero cabelludo para protección capilar. Cuando se analizaron los subgrupos de los pacientes incluidos en el metanálisis, se encontró que la tasa de efectividad del enfriamiento del cuero cabelludo fue del 74% (IC95% = 61,0%-87,0%) con taxanos, y del 66% (IC95% = 56,0%-76,0%) con el uso de antraciclinas. La tasa de efectividad disminuye hasta un 54% (IC95% = 49,0%-60,0%) cuando se combina paclitaxel con antraciclinas. Esta intervención funciona al generar vasoconstricción, porque disminuye el metabolismo e ingreso del medicamento a las células; presenta como efectos adversos cefalea (28% de los pacientes), dolor en el cuero cabelludo (25%), mareo (7%) y dolor cervical, los cuales mejoran con analgésicos profilácticos (25).

La mucositis es una complicación frecuente del tratamiento con quimioterapia y radioterapia que se caracteriza por la presencia de eritema y úlceras en la mucosa del tubo digestivo que puede ocurrir en cualquier lugar, desde la boca hasta el ano, y las manifestaciones clínicas dependen del sitio afectado. Los síntomas más frecuentes suelen ser dolor y disfagia; otros síntomas pueden ser náuseas, vómito, diarrea, distensión abdominal, dolor anal. Es posible un mayor riesgo de infecciones, deterioro del estado nutricional, incluso con requerimiento de nutrición parenteral, lo cual incrementará el tiempo de hospitalización y los costos, lo cual también disminuirá la calidad de vida de los pacientes afectados (30-34).

La frecuencia de la mucositis puede variar de acuerdo con el régimen terapéutico utilizado. Se estima que, en general, la incidencia se encuentra entre el 5% y el 15%; sin embargo, la prevalencia oscila entre el 20% y el 40% en quimioterapia convencional, llegando al 100% en pacientes sometidos a radioterapia por cáncer de cabeza y cuello (35,36).

En la mucositis, el sitio más frecuente afectado es la cavidad oral. Las formas severas se manifiestan con presencia de úlceras extensas, profundas, dolorosas e irregulares en la mucosa, con formación de pseudomembranas compuestas por células muertas, fibrina y bacterias, que requieren ajustes en la dieta, alimentación parenteral o gastrostomía y, en

algunos casos, es necesario disminuir o suspender el tratamiento con quimioterapia o radioterapia, que comprometen la eficacia del tratamiento y el pronóstico oncológico (22,31,36).

Si bien explicar detalladamente la fisiopatología de la mucositis no se encuentra dentro de los alcances de esta revisión, es importante mencionar que se han propuesto varias fases para el desarrollo de esta entidad, entre ellas una fase inflamatoria inicial, una fase epitelial de amplificación de la señal, una fase ulcerativa y una fase de curación; sin embargo, el mecanismo exacto por el cual se produce la mucositis no está totalmente claro (37).

La severidad de la mucositis se evalúa utilizando la herramienta del National Cancer Institute CTCAE, cuyos criterios van de grado 1 a 5 según los hallazgos clínicos y los síntomas del paciente (30), según lo registra la tabla 6.

Tabla 6.
Evaluación de la mucositis

Evento adverso	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Mucositis oral	Asintomático, o síntomas leves: intervención no indicada	Dolor moderado o úlceras que no interfieren con ingesta oral: indicaciones de modificar dieta	Dolor severo que interfiere con ingesta oral	Consecuencias que ponen en riesgo la vida, y son necesarias intervenciones	Muerte

Fuente: adaptado de (14).

Entre los factores de riesgo para el desarrollo de mucositis se encuentra el agente quimioterapéutico específico y la modalidad de radioterapia recibida según frecuencia, dosis y duración de tratamiento. También influyen cuestiones como tabaquismo activo, pobre higiene oral, menor edad, sexo femenino, estado nutricional y conteo de neutrófilos previo al tratamiento (30,38).

En las intervenciones descritas para la prevención y el tratamiento de la mucositis se encuentran las estrategias educativas, cuyo objetivo es lograr una adecuada higiene en la cavidad oral con el cepillado de dientes, el uso de hilo dental y los enjuagues bucales varias veces al día; así mismo, valoración

odontológica profesional, crioterapia, entre otras intervenciones enfocadas en evitar alimentos ricos en almidón, ácidos y picantes. De ahí que sea necesario, en ocasiones, usar agentes sistémicos como los opioides para enjuagues bucales. Se sugiere al lector complementar lectura en las guías de la ASCO o MASCC sobre prevención y tratamiento de mucositis (30,32,35,39).

La fotobiomodulación es una intervención segura sin efectos adversos significativos, la cual utiliza un láser de baja energía para estimular la reparación tisular, disminuir la inflamación, lograr la modulación del dolor y prevenir la fibrosis. Un metanálisis realizado por Al-Rudayni et al. (40) evaluó la eficacia de la fotobiomodulación en el tratamiento de la mucositis oral por cáncer. Su resultado es una disminución de la duración y severidad del episodio hasta 7 días en promedio; sin embargo, el costo del tratamiento puede ser elevado (22-25,39).

Toxicidad neurológica

La neurotoxicidad periférica inducida por quimioterapia (CIPN, por sus siglas en inglés) es una complicación dolorosa discapacitante después del tratamiento de distintos tipos de cáncer. Su incidencia varía desde un 19% hasta un 85%, con una máxima registrada en el primer mes después del tratamiento. Algunas veces es parcialmente reversible. La severidad de la CIPN limita la quimioterapia, con interrupción del esquema o reducción de dosis, aparte de que compromete la efectividad del tratamiento e incrementa la mortalidad. Se asocia también con caídas y deterioro en la calidad de vida (41,42).

La prevalencia de neuropatía periférica asociada con quimioterapia tiene mayor tasa de reporte en pacientes expuestos a taxanos (60%-70%), a platinos (40%-70%, por ejemplo, cisplatino o carboplatino), entre el 40% y el 80% en los inhibidores de proteosoma (como el bortezomib), en alcaloides de vinca como la vincristina (20%) y hasta en un 60% en los inmunomoduladores como la talidomina. Estos

medicamentos se utilizan comúnmente en el tratamiento de neoplasias hematológicas como linfomas y mieloma múltiple, y en neoplasias sólidas, como cáncer de próstata, de mama, en cabeza y cuello, pulmón, gastrointestinales, ginecológicas, entre otras (43,44).

La CIPN es dosis dependiente, con predominio de síntomas sensitivos, aunque también se presentan en menor frecuencia afectación autonómica y neuropatía craneal. Los tratamientos relacionados con esta complicación son los taxanos, los alcaloides de vinca, los inhibidores de proteosoma y la talidomina. Existen limitaciones para evaluar el riesgo de neurotoxicidad e intervenciones en prevención, manejo farmacológico y no farmacológico que logren disminuir la incidencia y severidad (41).

Los síntomas descritos abarcan desde cambios en la sensibilidad táctil y vibratoria hasta ataxia sensitiva y dolor neuropático. Estos síntomas se desarrollan más comúnmente en un patrón de distal a proximal; sin embargo, su severidad, frecuencia y tiempo de instauración pueden variar de forma considerable. Se ha descrito un efecto con el uso de platinos denominado *coasting phenomenon*, que se caracteriza por el incremento de los síntomas, en vez de la mejoría, después de suspender el esquema de tratamiento (41,45-47).

En la literatura se han descrito herramientas para evaluar la severidad de los síntomas de neuropatía periférica, como el CTCAE del National Cancer Institute, el cual ya se describió, y aun cuando en la búsqueda en Pubmed esta herramienta no se ha traducido al español, se utiliza ampliamente para evaluar los síntomas. La herramienta Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE) del National Cancer Institute fue validada al español por el grupo de Arnold et al. (48), con altos niveles de correlación con la versión en inglés, pero falta su validación en población colombiana. La herramienta Total Neuropathy Score tampoco se ha traducido o validado al español (46).

La toxicidad neurológica asociada con el uso de platinos ocurre debido a la desmielinización de células y fibras nerviosas largas. En el momento de la publicación de este artículo no se disponía

de un tratamiento específico. Los esquemas de manejo con cisplatino y carboxiplatino pueden producir daño neurológico permanente. Los síntomas más descritos incluyen neuropatía sensitiva simétrica distal y ataxia, los cuales se intensifican a medida que se acumulan las dosis de tratamiento (45,46).

Los taxanos (como paclitaxel y docetaxel) y los alcaloides de vinca (como vincristina) inducen neuropatía sensitivo-motora distal. La vincristina también puede ocasionar ataxia y neuropatía distal motora, compromiso sensitivo en termoalgesia y percepción de dolor, así como compromiso en el sistema nervioso autónomo, con recuperación, a veces parcial, tras suspender el tratamiento. Los taxanos también producen un síndrome de mialgias y artralgias, como manifestación atípica del dolor neuropático. En la tabla 7 se exponen las características típicas de neurotoxicidad inducida por quimioterapia (45,46).

En pacientes afectados con neuropatía periférica inducida por quimioterapia se ha documentado la disminución en la velocidad de la marcha, marcha a pasos cortos y aumento en el tiempo de apoyo. Estos patrones se han asociado con afectación somatosensorial, que contribuyen a la discapacidad en pacientes con cáncer. Actualmente se plantea un deterioro en el sistema visual y vestibular, al igual que en la función musculoesquelética como determinantes de los problemas de la marcha; sin embargo, no se han realizado estudios sobre su compromiso en pacientes oncológicos (47).

Respecto a intervenciones asociadas con rehabilitación, ejercicio y manejo farmacológico y no farmacológico de CIPN, en una revisión sistemática de la literatura se encontró que las estrategias farmacológicas tenían evidencia limitada. Intervenciones como ejercicio físico de fortalecimiento, balance y educación sensoriomotora durante quimioterapia podrían prevenir de forma exitosa la pérdida de fuerza, mejorar el balance, retrasar el desarrollo de CIPN y estabilizar la funcionalidad del paciente. La actividad física multimodal ha logrado disminuir las caídas y las complicaciones asociadas, lo anterior sustentado por metanálisis

y publicaciones relacionadas con la efectividad del ejercicio para la prevención de CIPN (41).

Entre los factores de riesgo para presentar neuropatía periférica, es más frecuente una neuropatía preexistente, presencia de diabetes mellitus, tabaquismo, enfermedad renal, hipotiroidismo, edad avanzada, entre otros. También se ha descrito la vía de administración del fármaco, duración, dosis acumulativas y esquemas combinados de quimioterapia. Entre la intervención para disminuir la severidad de las neuropatías se encuentra la reducción de dosis del esquema o incluso suspender el tratamiento monoespecífico si los síntomas son severos (42,44,49).

A diferencia de los síndromes de dolor neuropático por otras etiologías donde los gabapentinoides (pregabalina y gabapentina) o los antidepresivos tricíclicos son la primera línea, en la neuropatía inducida por quimioterapia, la duloxetina es el fármaco que tiene mayor evidencia. En la guía de práctica clínica de la ASCO, de recomendaciones sobre prevención y tratamiento de la CIPN, realizada por Derman y Davis (49), se recomienda fuertemente contra el uso de acetyl-L-carnitina para prevención, moderadamente contra el uso de pregabalina y venlafaxina por hallazgos en 2 estudios controlados con placebo donde no se encontró beneficio significativo. Se tiene insuficiente evidencia para recomendar acerca del uso de acupuntura, crioterapia, terapia compresiva, ejercicio y uso de ácido monosilícico. En el escenario de CIPN dolorosa, la guía recomienda con evidencia moderada el uso de duloxetina, con base en el resultado de 3 estudios clínicos. La guía de práctica clínica de la ESMO sugiere considerar el uso de venlafaxina, pregabalina, gabapentina o antidepresivos tricíclicos si ha fallado la duloxetina (42,44). En la tabla 7 se resumen las principales toxicidades neurológicas descritas.

Tabla 7.
Resumen de toxicidad neurológica

Medicamento	Signos/síntomas típicos
Cisplatino	Pérdida/disminución temprana de los reflejos musculotendinosos Dolor neuropático (no es frecuente) Ataxia sensitiva y alteración en la marcha Fenómeno de <i>Coasting</i> Alteración en modalidades sensitivas de forma simétrica y distal en extremidades (dosis acumulativa dependiente)
Carboplatino	Similar al cisplatino, pero en menor intensidad Toxicidad acumulada: es dosis dependiente
Oxaliplatino	Parestesias inducidas por el frío en boca, garganta, extremidades, calambres, espasmos musculares en garganta, mandíbula. Similar a cisplatino, forma aguda en el 90 % de los pacientes, con severidad variable. Resuelven en 1-2 semanas, en la mayoría de los casos. Puede generar una neuropatía crónica según la dosis acumulada
Taxanos (paclitaxel, docetaxel)	Pérdida/disminución temprana de reflejos musculotendinosos Síndrome mialgias (dolor neuropático atípico) Inestabilidad en la marcha por pérdida de propiocepción Debilidad simétrica distal leve en los miembros inferiores Alteración en modalidades sensitivas de forma simétrica y distal en las extremidades Prevalencia estimada entre el 11 % y el 87 % (mayor en paclitaxel) Neuropatía severa discapacitante. Puede aparecer hasta 2 años posterior al fin del tratamiento
Vincristina (similares a alcaloides de vinca)	Pérdida/disminución temprana de los reflejos musculotendinosos Dolor neuropático frecuente: síntomas autonómicos severos Alteración en las modalidades sensitivas de forma simétrica y distal en las extremidades Debilidad simétrica distal leve en los miembros inferiores. Progresar hasta pie caído

Fuente: adaptada de (42) y (46).

Toxicidad renal

Algunos esquemas de tratamiento son potencialmente nefrotóxicos. Factores como la edad, la susceptibilidad genética, la dosis, el tiempo de uso y el potencial intrínseco del fármaco, así como la presencia de enfermedad renal crónica previamente diagnosticada, polifarmacia y comorbilidades coexistentes predisponen a la presencia de nefrotoxicidad (50,51).

Como se mencionó, el proceso de envejecimiento trae consigo una disminución en la tasa de filtración glomerular. A ello se añade el potencial nefrotóxico de los agentes oncoterapéuticos y el posible compromiso renal directo, debido a infiltración tumoral por leucemias o linfomas, neoplasias primarias renales o por uropatía obstructiva, o indirecto,

ocasionado por insuficiencia cardíaca, por deshidratación, por alteraciones metabólicas (como hiperuricemia o hipercalcemia), que incrementan la susceptibilidad de daño renal en el adulto mayor (50,51).

La insuficiencia renal asociada con quimioterapia se categoriza según el compromiso de la nefrona. De esta manera, el deterioro vascular renal se presenta como microangiopatía trombótica, sobre todo con la utilización de gemcitabina y bevacizumab (anticuerpo contra el factor de crecimiento endotelial vascular); entre tanto, la lesión podocitaria se asocia con síndrome nefrótico, glomerulosclerosis focal y segmentaria y enfermedad de cambios mínimos, sobre todo tras el uso de interferón (50,51).

El uso de platinos se relaciona con daño tubular agudo y toxicidad según la dosis acumulada. Incluso se llega a generar microangiopatía trombótica, tubulopatía proximal con proteinuria y fosfatúria o manifestaciones del síndrome de Fanconi. También puede ocasionar eliminación excesiva de sodio, lo que favorecería una lesión prerrenal e hipovolemia. Adicionalmente, puede ocurrir hipomagnesemia, y diabetes insípida nefrogénica por compromiso tubular distal. Esta toxicidad, por lo general, es transitoria, aunque puede ocurrir fibrosis tubulointersticial crónica y tubulopatía crónica irreversible, cuyo tratamiento es de soporte. No existen terapias para revertir la disfunción tubular; se puede utilizar diálisis en casos de urgencia dialítica asociada con algunos tipos de quimioterapia, a excepción del cisplatino (38,39).

La ifosfamida, un agente alquilante, causa tubulopatía proximal y diabetes insípida nefrogénica, por medio de su metabolismo tóxico, el cloro acetaldehído (50,51). La ciclofosfamida no es nefrotóxica, pero puede generar cistitis hemorrágica y, al igual que la ifosfamida, pueden causar síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (50,51).

El pemetrexed, un antifolato, ocasiona mielosupresión, neutropenia, lesión renal a altas dosis, asociado con necrosis tubular aguda, nefritis intersticial aguda, acidosis tubular renal y diabetes insípida nefrogénica (50,51).

El cetuximab causa hipomagnesemia, por una alteración en la reabsorción en el túbulo contorneado distal. Esta alteración resuelve al suspender el tratamiento. Este efecto se ha observado también en otros anticuerpos contra el factor de crecimiento epidérmico (50,51). El trastuzumab y el pertuzumab son anticuerpos monoclonales contra HER2 que no han reportado nefrotoxicidad, pero que, al combinarse con antraciclinas —que tienen un carácter cardiotoxico—, incrementan el riesgo de síndrome cardiorrenal y cardiotoxicidad, lo cual aumenta en pacientes con previa nefropatía crónica (50,51).

Por último, agentes como nivolumab, pembrolizumab y lambrolizumab, anticuerpos monoclonales con PD1, se han relacionado con hipomagnesemia, además de hipertensión y proteinuria en un 16,7% de los pacientes (50,51).

Deterioro cognitivo

El deterioro cognitivo es una situación usual en pacientes con cáncer, mayores de 65 años. Aproximadamente, del 3,8% al 7% padecen demencia, y de un 15% al 48% de pacientes con cáncer avanzado mayores de 70 años presentan algún grado de deterioro cognitivo. Esta condición compromete la calidad de vida, se asocia con desenlaces adversos en salud y afecta la capacidad del individuo para participar en toma de decisiones clínicas sobre su tratamiento (52-55).

El *deterioro cognitivo relacionado con cáncer* (CRCI, por sus siglas en inglés) es el término utilizado para describir los cambios objetivos y subjetivos en la función cognitiva que aparecen después del diagnóstico de cáncer o su tratamiento. Su prevalencia varía entre el 10% y el 50%, según la herramienta de tamizaje, y dependen del tipo de cáncer, de la comorbilidad, de los síntomas afectivos, del patrón de sueño y del esquema de tratamiento (quimioterapia, radiación o terapias endocrinas). Las manifestaciones asociadas con el CRCI son más sutiles que las ocurridas en deterioro

cognitivo leve y demencia, por lo cual no son evaluadas de forma rutinaria (52-55).

Se estima que entre el 30% y el 40% de los pacientes adultos con cáncer tendrán algún grado de afectación cognitiva antes del tratamiento; del 50% al 75%, durante el tratamiento, y hasta un 35% de los sobrevivientes de cáncer, meses a años después de haber finalizado el tratamiento. En algunos pacientes el compromiso puede rehabilitarse, y en otros, ser permanente (54).

A través del curso de la condición oncológica, los pacientes pueden desarrollar signos y síntomas de deterioro cognitivo asociado con cáncer, con manifestaciones de distinta severidad, generalmente con un patrón subcortical y síntomas fluctuantes. Se ha documentado una afectación cognitiva previa al inicio del tratamiento sistémico en neoplasias fuera del sistema nervioso central. Esto es debido a las citocinas inflamatorias que ocasionan disfunción neuronal y compromiso en la función de neurotransmisores. Se ha descrito, así mismo, que el uso de taxanos libera citocinas proinflamatorias y que la radioterapia se relaciona con deterioro cognitivo, sobre todo en pacientes con neoplasias en el sistema nervioso central o metástasis cerebral, también en tumores de cabeza y cuello. No se conoce el mecanismo fisiopatológico, pero se plantea que el aumento de la inflamación y el estrés oxidativo ocasiona daño neuronal asociado con radioterapia, y daños en la barrera hematoencefálica, isquemia, alteración en la función de oligodendrocitos, en la transmisión sináptica y función de la microglía (54).

Entre los síntomas y signos descritos, se encuentran dificultad para realizar tareas complejas o seguir instrucciones; compromiso en la atención o la concentración; disminución en motivación, anhedonia o memoria de trabajo; cambios comportamentales, en el afecto y personalidad; al igual que afectación visoespacial y fallas en la memoria a largo plazo (54).

Se ha descrito que los pacientes con deterioro cognitivo establecido y neoplasias de colon, próstata o mama tienen más probabilidad de diagnóstico de cáncer en un

estadio avanzado, en comparación con pacientes cognitivamente sanos. En un estudio prospectivo con 357 pacientes belgas se documentó que la supervivencia a 2 años se vio comprometida por presencia de deterioro cognitivo leve al inicio del estudio. La presencia de deterioro cognitivo documentado también ha influido en la decisión de disminuir la intensidad del tratamiento (56).

En la fase de diagnóstico se espera que los pacientes tomen decisiones sobre las intervenciones que desean, dadas las afectaciones en su calidad de vida y la presencia de efectos adversos. Durante el tratamiento pueden aparecer síntomas cognitivos que comprometen la adherencia a esquemas de quimioterapia oral y fechas para administración de quimioterapias. El deterioro cognitivo se asocia con incremento en hospitalizaciones, incapacidad para reportar efectos adversos, mayor riesgo de toxicidad, dependencia y discapacidad, que requieren un cuidador; también se describen menores tasas de tratamientos completos, menor sobrevida y sobrecarga del cuidador (52,53).

Entre las herramientas de tamizaje recomendadas por las guías (tabla 8) se encuentran las siguientes herramientas de tamizaje: la Prueba de Detección Cognitiva Breve (Mini-Cog), la Mini Prueba del Estado Mental (MMSE), la Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA), el test Blessed Orientation Memory Concentration (BOMC) y el test de dibujo del reloj o Clock-Drawing (52).

Tabla 8.
Resumen de las herramientas de cribado cognitivo según guías

Organización	Año de publicación	Herramientas recomendadas
Nursing and Allied Health Interest Group of SIOG (International Society for Geriatric Oncology)	2016	Mini-Cog MMSE MoCA
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	2017	Mini-Cog MMSE MoCA
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	2018	Mini-Cog BOMC MMSE MoCA
Spanish Society for Medical Oncology (SEOM)	2018	SPMSQ
Young International Society for Geriatric Oncology (Young SIOG)	2018	Mini-Cog MMSE MoCA BOMC Clock-Drawing
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	2019	Mini-Cog MMSE MoCA
International Society for Geriatric Oncology (SIOG)	2020	BOMC
Italian Society of Geriatrics and Gerontology (SIGG)	2021	MoCA MMSE

Fuente: adaptada de (52).
Mini-Cog: Prueba de Detección Cognitiva Breve; MMSE: Mini Prueba del Estado Mental; MoCA: Evaluación Cognitiva de Montreal; BOMC: Blessed Infomation Memory Concentration; SPMSQ: Cuestionario del Estado Mental Breve de Pfeiffer; Clock-Drawing test: test de dibujar un reloj.

El BOMC es una prueba de 6 ítems que demora de 2 a 3 minutos para realizar. Su limitación es que no evalúa funciones ejecutivas. Guías como la de la ASCO y la International Society for Geriatric Oncology (SIOG) recomiendan un punto de corte menor; 6 para ASCO y 4 para SIOG, a fin de incrementar la sensibilidad y detección de deterioro cognitivo en estadio leve. Tiene una sensibilidad del 78%-83%, y una especificidad del 77%-100% para detección de demencia; sin embargo, no se encuentra validado en adultos con cáncer (52).

El Mini-Cog no se ha validado en ancianos con cáncer, pero tiene sensibilidad del 76% y una especificidad del 73% para detección de demencia. Un puntaje menor a 3 indica un resultado anormal. Las guías SIOG recomiendan usar un punto de corte de 4 (52).

El MMSE evalúa los siguientes dominios cognitivos: memoria, orientación, atención, lenguaje, praxis y función visoespacial, pero no valora funciones ejecutivas. Un puntaje igual o mayor a 24 se considera normal. El tiempo de

duración es de 10 a 15 minutos, y se ha validado en ancianos con cáncer. Tiene una sensibilidad de 85% y una especificidad del 90% para detección de demencia. Los puntajes disminuyen con la edad y con baja escolaridad (52).

El MoCA no se encuentra validado en pacientes ancianos con cáncer, aun cuando tiene una alta sensibilidad y especificidad en pacientes con Alzheimer (sensibilidad del 100% y especificidad del 87%) y tiene una buena sensibilidad para la detección de deterioro cognitivo leve (sensibilidad del 90% y especificidad del 87%) (52).

Respecto al tratamiento, la evidencia disponible con uso de fármacos estimulantes, como metilfenidato o modafinilo, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (como sertralina y paroxetina), donepezilo y memantina, utilizados en enfermedad de Alzheimer, entre otros medicamentos, no han reportado beneficios clínicos. Se considera que la alteración cognitiva es de origen multifactorial, por un proceso inmunomediado, citotoxicidad debido a quimioterapia y radioterapia, comorbilidades, edad, entre otros factores (54).

Conclusiones

El cáncer es una condición en aumento relacionada directamente con el envejecimiento poblacional. En el adulto mayor, el tratamiento con quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia se encuentra relacionado con toxicidad limitante, porque afecta la calidad de vida, genera dolor, altera la independencia funcional, produce dependencia y discapacidad e incrementa el número de hospitalizaciones, morbilidad y la mortalidad.

Reconocer los distintos tipos de toxicidad relacionados con los diversos esquemas de tratamiento disponible según el órgano comprometido, ya sea toxicidad cutánea, gastrointestinal, cardiovascular, neurológica, renal, cognitiva, entre otros, es una responsabilidad de los clínicos que entran en contacto con los pacientes con cáncer a corto,

mediano y largo plazo, por las complicaciones mencionadas de manera amplia en la revisión.

Esta publicación es la primera parte de una revisión sobre oncogeriatría, donde se describió la aproximación a los diversos tipos de toxicidad. En la siguiente publicación se abarcarán temas sobre valoración geriátrica integral, escalas de predicción de riesgo de toxicidad, intervenciones en rehabilitación oncológica y cuidados paliativos.

Conflicto de intereses

No se declaran conflictos de intereses por parte de los autores participantes.

Referencias

1. Verduzco-Aguirre HC, Navarrete-Reyes AP, Negrete-Najar JP, Soto-Pérez-De-Celis E. Cáncer en el adulto mayor en Latinoamérica: cooperación interdisciplinaria entre oncología y geriatría. *Rev Salud Pública*. 2020;22(3):1-9. <https://doi.org/10.15446/rsap.V22n3.84617>
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
4. International Agency for Research on Cancer. Colombia: Globocan 2020 [internet]. 2021 [citado 2021 mar 24]. Disponible

en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/170-colombia-fact-sheets.pdf>

5. Smith BD, Smith GL, Hurria A, Hortobagyi GN, Buchholz TA. Future of cancer incidence in the United States: Burdens upon an aging, changing nation. *J Clin Oncol*. 2009;27(17):2758-65. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.8983>

6. Hurria A, Dale W, Mooney M, Rowland JH, Ballman KV, Cohen HJ, et al. Designing therapeutic clinical trials for older and frail adults with cancer: U13 conference recommendations. *J Clin Oncol*. 2014;32(24):2587-94. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.55.0418>

7. DeSantis CE, Miller KD, Dale W, Mohile SG, Cohen HJ, Leach CR, et al. Cancer statistics for adults aged 85 years and older, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019 Nov 1;69(6):452-67. <https://doi.org/10.3322/caac.21577>

8. 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(June):16-23. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.08.008>

9. Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, Schonberg MA, Boyd CM, Burhenn PS, et al. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving chemotherapy: ASCO guideline for geriatric oncology. *J Clin Oncol*. 2018;36(22):2326-47. <http://10.0.4.176/jco.2018.78.8687>

10. Schiefen JK, Madsen LT, Dains JE. Treatment risk in the senior population. *J Adv Pract Oncol* [internet]. 2017 Jul-Aug;8(5):528-33. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6067916/>

11. Beracasa L. 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>

12. Kotzerke D, Moritz F, Mantovani L, Hamsch P, Hering K, Kuhnt T, et al. The performance of three oncogeriatric screening tools - G8, optimised G8 and CARG - in predicting chemotherapy-related toxicity in older patients with cancer: a prospective clinical study. *J Geriatr Oncol*. 2019;10(6):937-43.

13. Wang TQ, Samuel JN, Brown MC, Vennettilli A, Solomon H, Eng L, et al. Routine surveillance of chemotherapy toxicities in cancer patients using the Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *Oncol Ther*. 2018;6(2):189-201. <https://doi.org/10.1007/s40487-018-0065-7>

14. Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).v.5.0 [5x7]. Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP) [internet]. 2017;155. Disponible en: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50

15. Anderson JM. Biocompatibility. En: *Polymer science: a comprehensive reference*. New York: Elsevier; 2012. p. 363-83.

16. Livshits Z, Rao RB, Smith SW. An approach to chemotherapy-associated toxicity. *Emerg Med Clin North Am*. 2014;32(1):167-203.

17. Hommes JW, Verheijden RJ, Suijkerbuijk KPM, Hamann D. Biomarkers of checkpoint inhibitor induced immune-related adverse events—a comprehensive review. *Front Oncol*. 2021;10(February):1-16.

18. Robert C. A decade of immune-checkpoint inhibitors in cancer therapy. *Nat Commun.* 2020;11(1):10-2. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17670-y>
19. O'Donovan A, Leech M, Gillham C. Assessment and management of radiotherapy induced toxicity in older patients. *J Geriatr Oncol.* 2017;8(6):421-7. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2017.07.001>
20. Keenan LG, O'Brien M, Ryan T, Dunne M, McArdle O. Assessment of older patients with cancer: Edmonton Frail Scale (EFS) as a predictor of adverse outcomes in older patients undergoing radiotherapy. *J Geriatr Oncol.* 2017;8(3):206-10. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2016.12.006>
21. Alexandre J, Cautela J, Ederhy S, Damaj GL, Salem JE, Barlesi F, et al. Cardiovascular toxicity related to cancer treatment: a pragmatic approach to the American and European cardio-oncology guidelines. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(18):e018403. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018403>
22. Pulito C, Cristaudo A, Porta C La, Zapperi S, Blandino G, Morrone A, et al. Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy. *J Exp Clin Cancer Res.* 2020 Oct 7;39(1):210. <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01715-7>
23. Kusiak A, Alicjajereczek-Fossa B, Cichońska D, Alterio D. Oncological-therapy related oral mucositis as an interdisciplinary problem—literature review. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Apr 3;17(7):2464. <https://doi.org/10.3390/ijerph17072464>
24. Kwakman JJM, Elshot YS, Punt CJA, Koopman M. Management of cytotoxic chemotherapy-induced hand-foot syndrome. *Oncol Rev.* 2020 May 13;14(1):442. <https://doi.org/10.4081/oncol.2020.442>
25. Salzmann M, Marmé F, Hassel JC. Prophylaxis and management of skin toxicities. *Breast Care (Basel).* 2019 Apr;14(2):72-77. <https://doi.org/10.1159/000497232>
26. Trüeb RM. Chemotherapy-induced alopecia. *Semin Cutan Med Surg.* 2009 Mar;28(1):11-4.
27. Pinkerton RC, Ph D, Rogers LM. Sequelae and Alopecia Among. 2001;9(6):283-9. <https://doi.org/10.1046/j.1523-5394.2001.96007.x>
28. Münstedt K, Manthey N, Sachsse S, Vahrson H. Changes in self-concept and body image during alopecia induced cancer chemotherapy. *Support Care Cancer.* 1997;5(2):139-43. <https://doi.org/10.1007/BF01262572>
29. Wang S, Yang T, Shen A, Qiang W, Zhao Z, Zhang F. The scalp cooling therapy for hair loss in breast cancer patients undergoing chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer.* 2021 Nov;29(11):6943-56. <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06188-8>
30. Brown TJ, Gupta A. Management of cancer therapy-associated oral mucositis. *J Oncol Pract.* 2020;16(3):103-9. <https://doi.org/10.1200/JOP.19.00652>
31. Villa A, Sonis ST. Pharmacotherapy for the management of cancer regimen-related oral mucositis. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17(13):1801-7. <https://doi.org/10.1080/14656566.2016.1217993>
32. Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, Yarom N, Hong C, Logan RM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer.* 2020;126(19):4423-31. <https://doi.org/10.1002/cncr.33100>
33. Elting LS, Cooksley C, Chambers M, Cantor SB, Manzullo E, Rubenstein

- EB. The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer*. 2003 Oct;98(7):1531-9. <https://doi.org/10.1002/cncr.11671>
34. Jones JA, Avritscher EBC, Cooksley CD, Michelet M, Bekele BN, Elting LS. Epidemiology of treatment-associated mucosal injury after treatment with newer regimens for lymphoma, breast, lung, or colorectal cancer. *Support Care Cancer*. 2006 Jun;14(6):505-15. <https://doi.org/10.1007/s00520-006-0055-4>
35. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer*. 2007 Mar;109(5):820-31. <https://doi.org/10.1002/cncr.22484>
36. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer*. 2004 May;100(9 Suppl):1995-2025. <https://doi.org/10.1002/cncr.20162>
37. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer*. 2004 Apr;4(4):277-84.
38. Barasch A, Peterson DE. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral Oncol*. 2003 Feb;39(2):91-100.
39. Bensadoun RJ. Photobiomodulation or low-level laser therapy in the management of cancer therapy-induced mucositis, dermatitis and lymphedema. *Curr Opin Oncol*. 2018 Jul;30(4):226-32. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000452>
40. Al-Rudayni AHM, Gopinath D, Maharajan MK, Veettil SK, Menon RK. Efficacy of photobiomodulation in the treatment of cancer chemotherapy-induced oral mucositis: A meta-analysis with trial sequential analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jul 12;18(14):7418. <https://doi.org/10.3390/ijerph18147418>
41. Tamburin S, Park SB, Schenone A, Mantovani E, Hamedani M, Alberti P, et al. Rehabilitation, exercise, and related non-pharmacological interventions for chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: Systematic review and evidence-based recommendations. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022 Mar;171:103575. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2021.103575>
42. Sarezky J, Sachs G, Elinzano H, Stavros K. Cancer and peripheral nerve disease. *Clin Geriatr Med*. 2021 May;37(2):289-300. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2021.01.003>
43. Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, MacLeod MR, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Pain* [Internet]. 2014;155(12). Disponible en: https://journals.lww.com/pain/abstract/2014/12000/incidence,_prevalence,_and_predictors_of.6.aspx
44. Jordan B, Margulies A, Cardoso F, Cavaletti G, Haugnes HS, Jahn P, et al. Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMO-EONS-EANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020 Oct;31(10):1306-1319. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.003>
45. Cavaletti G, Marmiroli P. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *Curr Opin Neurol*. 2015 Oct;28(5):500-7. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000234>

46. Cavaletti G, Alberti P, Marmioli P. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity in cancer survivors: an underdiagnosed clinical entity? *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2015:e553-60. https://doi.org/10.14694/EdBook_AM.2015.35.e553
47. Wang AB, Housley SN, Flores AM, Kircher SM, Perreault EJ, Cope TC. A review of movement disorders in chemotherapy-induced neurotoxicity. *J Neuroeng Rehabil*. 2021 Jan 25;18(1):16. <https://doi.org/10.1186/s12984-021-00818-2>
48. Arnold B, Mitchell SA, Lent L, Mendoza TR, Rogak LJ, Barragán NM, et al. Linguistic validation of the Spanish version of the National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *Support Care Cancer*. 2016;24(7):2843-51. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-3062-5>
49. Derman BA, Davis AM. Recommendations for prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *JAMA*. 2021 Sep 21;326(11):1058-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.7458>
50. Perazella MA. Onco-nephrology: Renal toxicities of chemotherapeutic agents. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Oct 5;7(10):1713-21.
51. Małyszko J, Kozłowska K, Kozłowski L, Małyszko J. Nephrotoxicity of anticancer treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Jun 1;32(6):924-936. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw338>
52. Tuch G, Soo WK, Luo KY, Frearson K, Oh EL, Phillips JL, et al. Cognitive assessment tools recommended in geriatric oncology guidelines: a rapid review. *Curr Oncol*. 2021 Oct 8;28(5):3987-4003. <https://doi.org/10.3390/curroncol28050339>
53. Magnuson A, Mohile S, Janelins M. Cognition and cognitive impairment in older adults with cancer. *Curr Geriatr Rep*. 2016 Sep;5(3):213-219. <https://doi.org/10.1007/s13670-016-0182-9>
54. Mayo SJ, Lustberg M, Dhillon HM, Nakamura ZM, Allen DH, Ah D, et al. Cancer-related cognitive impairment in patients with non-central nervous system malignancies: an overview for oncology providers from the MASCC Neurological Complications Study Group. *Support Care Cancer*. 2021 Jun;29(6):2821-40. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05860-9>
55. Magnuson A, Ahles T, Chen BT, Mandelblatt J, Janelins MC. Cognitive function in older adults with cancer: assessment, management, and research opportunities. *J Clin Oncol*. 2021;39(19):2138-49. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00239>
56. Edelstein A, Pergolizzi D, Alici Y. Cancer-related cognitive impairment in older adults. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2017 Mar;11(1):60-69. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000254>