

Original/*Cancer*

Seguimiento del estado nutricional y calidad de vida de pacientes que inician tratamiento con inhibidores tirosin kinasa

Almudena Ribed¹, Rosa M^a Romero-Jiménez¹, Cristina Cuerda-Compes², Isabel Higuera-Pulgar², M^a Luisa Carrascal-Fabian², Vicente Escudero-Vilaplana¹, Jose Angel Arranz-Arija³, Pilar García-Peris² y María Sanjurjo-Sáez¹

¹Servicio de Farmacia. ²Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. ³Servicio de Oncología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. Spain

Resumen

Introducción y objetivo: El consumo de antineoplásicos orales y concretamente de inhibidores tirosin kinasa (ITK) se ha incrementado en los últimos años. Son terapias mejor toleradas y, sin embargo, las alteraciones nutricionales relativas a su uso clínico diario y crónico están aún en estudio. El presente estudio valora la repercusión de los ITK sobre la ingesta, estado nutricional y micronutrientes y valora la calidad de vida de estos pacientes.

Métodos: Se realizó un estudio prospectivo y longitudinal en el que se incluyeron aquellos pacientes adultos que iniciaron tratamiento con algún ITK de julio 2012 a junio 2013 con un periodo de seguimiento de 6 meses. Se recogieron variables demográficas, farmacoterapéuticas, nutricionales, bioquímicas y el cuestionario EORTC-QLQ30 al inicio, primer, tercer y sexto mes de tratamiento.

Resultados: Se incluyeron 31 pacientes. El porcentaje de pérdida de peso al inicio del tratamiento se relacionó estadísticamente con la clasificación de la Valoración Subjetiva Global-generada por el paciente. Tras un mes de tratamiento descendió el apetito, las calorías consumidas y un 62,1% de los pacientes perdió peso, 55,5% al tercer mes y 70,6% al sexto mes. Entre un 6-17% de los pacientes sufría algún grado de desnutrición durante el seguimiento y se detectó una disminución de los niveles plasmáticos de calcio, fosfato y magnesio.

En el EORTC QLQ-30, la escala emocional fue la peor puntuada y los síntomas más comunes al inicio de tratamiento fueron la fatiga y pérdida de apetito, aumentando progresivamente las náuseas, vómitos y la diarrea.

Discusión: Los pacientes tratados con ITK no presentaron una desnutrición importante. A la vista de los resultados es importante valorar la pérdida de peso al inicio de tratamiento, monitorizar los niveles de calcio y el fosfato durante el tratamiento, aconsejar y prevenir al paciente sobre los efectos gastrointestinales (náu-

NUTRITIONAL ASSESSMENT AND QUALITY OF LIFE OF ONCOLOGY OUTPATIENTS INITIATING TREATMENT WITH TYROSINE-KINASE INHIBITORS

Abstract

Background and objective: The consumption of oral antineoplastics -and more particularly of tyrosine-kinase inhibitors (TKI)- has increased in recent years. These therapies show a better tolerance but still, the nutritional alterations related to their daily and chronic clinical use are under investigation. This study assesses the effects of TKI on the intake, nutritional status and micronutrients as well as the patients quality of life.

Methods: A prospective longitudinal study was conducted including adult patients having started some TKI treatment from July 2012 to June 2013, and a 6 month follow-up period was established. Demographic pharmacotherapeutic, nutritional and biochemical variables were collected and also a EORTC-QLQ30 questionnaire at baseline, first, third and sixth month of treatment.

Results: 31 patients were included in the study. The percentage of weight loss at treatment baseline was statistically matched to the results on the patient-generated Global Subjective Assessment. Appetite decreased after one month of treatment, and so did the calorie consumption; 62.1% of the patients lost weight, 55.5% on the third month and 70.6% on the sixth month. 6-17% of the patients suffered from malnutrition to some degree during the follow-up period and a decrease of calcium, phosphate and magnesium plasma levels was detected.

The emotional scale was the one with a lowest score in EORTC QLQ-30, and fatigue and lack of appetite were the most common symptoms at treatment baseline, progressively increasing those of nausea, vomits and diarrhea.

Discussion: Patients treated with TKI did not show a relevant malnutrition. Considering the results, it is important to take into account weight loss at treatment baseline; it is also important to control calcium and phosphate levels during treatment, to advise and counsel the

Correspondencia: Almudena Ribed Sánchez.
Servicio de Farmacia.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
C/ Doctor Esquerdo 46.
28007 Madrid.
E-mail: almudena.ribed@salud.madrid.org

Recibido: 15-VII-2014.
Aceptado: 6-VIII-2014.

seas, vómitos y diarrea) y reforzar emocionalmente al paciente.

(*Nutr Hosp.* 2014;30:1092-1100)

DOI:10.3305/nh.2014.30.5.7761

Palabras claves: *Paciente oncológico. Estado nutricional. Antineoplásico oral. Calidad de vida.*

Abreviaturas

OMS: Organización Mundial de la Salud.
ANEQ: Antineoplásico oral.
ITK: Inhibidor tirosin kinasa.
ESPEN: European Society for Clinical Nutrition and Metabolism.
VGS-GP: Valoración Global Subjetiva Generada por el Paciente.
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.
IMC: Índice de masa corporal.
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer.
GET: Gasto energético total.
ALT: Alanina aminotransferasa.
AST: Aspartato aminotransferasa.
GGT: Gamma glutamil transpeptidasa.
FA: Fosfatasa Alcalina.
LDH: Lactato deshidrogenasa.
TG: Triglicéridos.
HDL: Lipoproteínas de alta densidad.
LDL: Lipoproteínas de baja densidad.
TSH: Hormona estimulante del tiroides.
PTH: Hormona paratiroidea.
Hb: Hemoglobina.
HTO: Hematocrito.
VCM: Volumen corpuscular medio.
GIST: Tumor del estroma gastrointestinal.
EVA: Escala visual analógica.
Alb: Albúmina.

Introducción

El cáncer es una de las enfermedades de mayor impacto sanitario, no solo por su prevalencia sino por su alta morbi-mortalidad y por los enormes estragos sobre la calidad de vida del paciente y su entorno. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 13% del total de muertes en el mundo (8,2 millones en 2012) se deben al cáncer, y se prevé que esta cifra alcance los 13 millones en 2030^{1,2}. En este contexto, la investigación se ha centrado en el estudio de pequeñas moléculas dirigidas hacia la inhibición específica de proteínas o mecanismos implicados en la proliferación y crecimiento de las células. Dentro de estos nuevos fármacos, la administración oral está tomando cada vez más protagonismo en la terapéutica³. En el año 2008, en Estados Unidos, más del 25% de los antineoplásicos utilizados eran de administración oral.

patient on the GI effects (nausea, vomits and diarrhea) and emotionally reinforce the patient.

(*Nutr Hosp.* 2014;30:1092-1100)

DOI:10.3305/nh.2014.30.5.7761

Key words: *MeSH: outpatient. Oncology. Nutrition status. Antineoplastic agent. Quality of life.*

De 2008 a 2012, el consumo de antineoplásicos orales (ANEQs) dispensados desde el Servicio de Farmacia de nuestro Hospital se incrementó en un 63%, suponiendo 6.438.950 euros, aproximadamente el 38% del global de la quimioterapia. Dentro de este grupo de fármacos, los inhibidores tirosin kinasa (ITK) son la familia más representativa, suponiendo más del 90% del total.

Desde el punto de vista de la seguridad, la radioterapia y la quimioterapia llevan asociadas numerosos efectos adversos, entre los que destaca su impacto en el estado nutricional de los pacientes. El 35% de los pacientes experimentan una pérdida de peso mayor al 10%, y 60% de los de pacientes de más de 70 años se encuentran desnutridos⁴. Además, existen alteraciones específicas como el incremento de la excreción tubular renal de magnesio, la alteración del gusto o la aparición de estomatitis. El manejo adecuado de los requerimientos nutricionales no sólo ha demostrado reducir la existencia de estos efectos adversos, sino que permite disminuir la invasión de los tejidos no cancerosos y la recuperación de los tejidos dañados y funciones metabólicas⁵. Los consejos y ajustes nutricionales se han asociado a mejoras en la calidad de vida y aumento de la supervivencia global en estos pacientes^{6,7}.

La aparición de terapias dirigidas y nuevos ANEQs ha mejorado la tolerancia respecto a la quimioterapia clásica, ya que llevan asociados un menor número de efectos adversos. Sin embargo, puesto que la mayoría de ANEQs son de reciente comercialización, las alteraciones nutricionales relativas a su uso crónico están aún en estudio. En la literatura científica sólo existen breves alusiones en distintas guías farmacoterapéuticas sobre efectos nutricionales y metabólicos asociados a los nuevos tratamientos biológicos⁸. Se desconoce la prevalencia de malnutrición y su repercusión en la calidad de vida en estos pacientes. No obstante, a pesar de la falta de evidencia, las sociedades de profesionales y organismos cualificados recomiendan un seguimiento estrecho de los mismos. La ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) recomienda el cribado nutricional a todo paciente oncológico tanto ingresado como ambulante o externo⁹. La Joint Commission determina que los pacientes con riesgo de malnutrición, como son los pacientes oncológicos, necesitan una evaluación nutricional y un plan para su cuidado nutricional^{10,11}. La Valoración Global Subjetiva Generada por el Paciente (VGS-GP), herramienta de bajo coste, fácil y rápida en su aplicación permite evaluar el estado nutricional mediante la histo-

ria clínica y la exploración física del paciente y ha sido recomendada por diversas sociedades de Oncología y Nutrición, como la American Dietetic Assotiation¹². Por consiguiente, debido al desconocimiento de los efectos de los inhibidores tirosin kinasa y al incremento exponencial en su utilización, resulta esencial realizar un seguimiento nutricional basado en la valoración del estado nutricional, tanto de macro como micronutrientes y así prevenir y detectar la malnutrición, y por tanto reducir su morbilidad y mejorar la calidad de vida.

El presente estudio pretende valorar la repercusión de los inhibidores tirosin quinasa sobre la ingesta, metabolismo energético, el estado nutricional y los niveles de micronutrientes en los pacientes que inicien tratamiento con estos fármacos durante los primeros seis meses del mismo. El objetivo secundario fue valorar la calidad de vida de los pacientes durante estos 6 primeros meses.

Métodos

Se realizó un estudio prospectivo y longitudinal en el que se incluyeron aquellos pacientes adultos que iniciaron tratamiento con alguno de los siguientes ITK: sorafenib, pazopanib, gefitinib, imatinib y sunitinib. El periodo de inclusión fue de julio 2012 a junio 2013. Tras la inclusión del paciente el periodo de seguimiento fue de 6 meses. Se excluyeron aquellos pacientes con ECOG>2, con tratamiento concomitante con radioterapia o que estuvieran dentro de un ensayo clínico.

Las fases de la valoración del estado nutricional fueron las siguientes:

- 1) En todos aquellos pacientes que firmaron el consentimiento informado el oncólogo solicitó una analítica completa con el fin de conocer la situación basal antes de iniciar el tratamiento con ITK.
- 2) La Unidad de Nutrición Clínica junto con el Servicio de Farmacia realizaron el seguimiento nutricional con las evaluaciones nutricionales especificadas a nivel basal y tras 1, 3 y 6 meses del inicio del tratamiento.

Se recogieron las siguientes variables al inicio del tratamiento: demográficas (edad, sexo), tipo de tumor, farmacoterapéuticas (ANEQ, dosis, tratamientos anteriores y concomitantes), nutricionales y bioquímicas. Las variables nutricionales se recogieron al inicio, al primer, tercer y al sexto mes, y fueron: antropométricas (peso, talla, índice de masa corporal [IMC], pliegue tricípital y circunferencia muscular del brazo), test de valoración subjetiva global generada por el paciente (VSG-GP), fuerza muscular mediante dinamometría y pérdida de peso tras 1 mes, 3 y 6 meses de tratamiento. En la VSG-GP fue el propio paciente quien cumplimentó la primera parte del cuestionario referente a

datos de la historia clínica: pérdida de peso en los tres meses anteriores, modificaciones en la ingesta alimentaria y en la actividad cotidiana y síntomas digestivos (falta de apetito, vómitos...), mientras que el resto de datos referentes al tipo de neoplasia y tratamiento, la exploración física (pérdida de tejido graso y muscular, presencia de ascitis, edemas, úlceras por presión y fiebre) y los datos de laboratorio (cifras de albúmina y prealbúmina previas al tratamiento) fueron rellenados por personal sanitario entrenado. Este método otorga una puntuación final (siendo más alta en los pacientes malnutridos o en riesgo) y clasifica a los pacientes en tres categorías: A) Bien nutridos, B) Moderadamente desnutridos o con riesgo de desarrollar desnutrición y C) Severamente desnutridos. Tiene una sensibilidad del 96-98% y una especificidad del 82- 83% en pacientes con cáncer^{13,14}. La valoración de la ingesta (kcal consumidas) se realizó mediante el test de "Recordatorio de 24 horas", que consistía en la descripción exhaustiva de lo que comió el paciente en día anterior a la consulta y "cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos" que consistía en la frecuencia en la que se consumían los alimentos durante la semana previa a la consulta y de ahí se obtuvo el cálculo de las kcal totales, % proteínas, % hidratos de carbono, % lípidos, g de proteínas y g proteína por kg de peso. La valoración del apetito se realizó mediante una escala visual analógica. Para el cálculo de necesidades calóricas (gasto energético total) se utilizó la fórmula de Harris-Benedict con un factor de estrés de 1,3 debido al grado de agresión que sufre el paciente oncológico. Los parámetros bioquímicos y hematológicos analizados fueron las proteínas viscerales, macro y micronutrientes (glucosa, ácido úrico, ALT, AST, bilirrubina, GGT, FA, LDH, amilasa pancreática, creatinina, urea, proteínas, albúmina, TG, colesterol, HDL, LDL, índice de aterogenicidad, sodio, potasio, cloruro, calcio, magnesio, fosfato, hierro, cobre, zinc, vitamina A, B12, D, E, folato, pre-albúmina, ferritina, transferrina, TSH, T4 libre, PTH, Hb, HTO, VCM, plaquetas y leucocitos). Se compararon los valores durante el seguimiento respecto a la analítica basal según la prueba de Wilcoxon. Por último, se realizó el cuestionario de calidad de vida validado en Oncología, el EORTC QLQ-30, al inicio, primer, tercer y a los 6 meses del tratamiento. El cuestionario está compuesto por escalas multi-ítem y de un ítem. Incluye las siguientes escalas multi-ítem: cinco funcionales (física, de rol, cognitiva, emocional y social), tres de síntomas (fatiga, dolor y náusea-vómito) y una que evalúa el estado de salud global; y también seis escalas de un ítem. El promedio bruto (*raw score*) de cada ítem individual fue sumado y en la escala multi-ítem dividido entre el número de ítems que integran la escala; las puntuaciones de las escalas fueron transformadas linealmente para obtener una puntuación de 0 a 100 acorde a las fórmulas e instrucciones proporcionadas en el EORTC QLQ-C30 Scoring Manual¹⁵. Una mayor puntuación es positiva en las escalas sociales y negativa en los síntomas.

Tabla I
Características demográficas y farmacoterapéuticas de la población a estudio

Variables		Nº pacientes (%)
Sexo	Hombre	16 (51,6)
	Mujer	15 (48,4)
ECOG	0	23 (74,2)
	1	6 (19,4)
	2	2 (6,5)
Tipo de tumor	Riñón	14 (45,2)
	Hígado	7 (22,6)
	Pulmón	4 (12,9)
	GIST	3 (9,7)
	Leucemia	2 (6,5)
	Angiosarcoma	1 (3,2)
Tipo de inhibidor tirosin kinasa	Sunitinib	9 (29,0)
	Sorafenib	7 (22,6)
	Pazopanib	6 (19,4)
	Imatinib	5 (16,1)
	Gefitinib	4 (12,9)
Línea de tratamiento	1ª	23 (74,2)
	2ª	6 (19,4)
	3ª	1 (3,2)
	4ª	1 (3,2)

GIST: tumor del estroma gastrointestinal.
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del centro y para su realización se han seguido los principios básicos de la declaración de Helsinki.

Los datos obtenidos fueron procesados estadísticamente mediante el programa estadístico SPSS 18.0 para Windows. Los resultados se han descrito con la media y la desviación típica. Las variables categóricas fueron expresadas como frecuencias y porcentajes. Para la asociación entre variables cualitativas y

cuantitativas se empleó el estadístico chi-cuadrado, la t-student considerando significación estadística $p < 0,05$ y la correlación de Rho Sperman. Para el estudio de la normalidad se utilizó los estadísticos de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk. La prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis fue empleada para estudiar los tres grupos según la clasificación del estado nutricional de la VGS-GP (A,B,C).

Resultados

Se incluyeron 31 pacientes, de los que 17 (55%) completaron el seguimiento completo. Aquellos que no lo finalizaron fue debido a las siguientes causas: 3 éxitus, 5 suspensiones por progresiones tumorales, 4 suspensiones de tratamiento por efectos adversos, 1 abandono del seguimiento nutricional y un cambio de fármaco a un ITK de ensayo clínico. Las características demográficas y farmacoterapéuticas están descritas en la tabla I. La mayoría de pacientes presentaron un ECOG 0 (74%), el tumor renal fue el diagnóstico más prevalente (45%) y los fármacos más prescritos el sunitinib (29%) y el sorafenib (22%).

El seguimiento nutricional se describe a través de las variables registradas en la tabla II. El peso e IMC disminuyó a lo largo del seguimiento. En el primer mes, se encontraron disminuciones significativas en el IMC (29 a 27 kg/m²). Además, tras un mes de tratamiento las kcal consumidas disminuyeron considerablemente, disminuyendo también la escala de apetito y obteniendo el valor más alto en la puntuación VGS-GP. De hecho, en relación al balance calórico, básicamente, las calorías consumidas fueron superiores al gasto teórico del paciente. En el primer mes, las calorías consumidas descendieron al igual que el apetito según la escala visual analógica y fueron inferiores a las calorías teóricas necesarias. Por último, al tercer y

Tabla II
Evolución de las características nutricionales y antropométricas a lo largo de los 6 meses de seguimiento

	Basal		1ª Mes		p	3ª Mes		p	6ª Mes		p
	Media	Desv. típ.	Media	Desv. típ.		Media	Desv. típ.		Media	Desv. típ.	
% de Pérdida de peso	2,19	4,95	1,48	2,15	0,86	1,21	1,48	0,73	1,092	1,12	0,25
Puntuación VGS	7,4	4,2	8,4	6,2	0,89	7,1	6,6	0,41	6,2	4,9	0,95
Peso (Kg)	74,4	16,4	74,1	16,9	0,10	73,0	16,3	0,37	71,9	15,8	0,63
IMC (kg/m ²)	29,4	7,7	27,6	5,1	0,03	25,6	7,1	0,08	24,6	9,7	0,12
Fuerza dinamómetro (N)	23,5	9,4	23,6	10,0	0,67	23,7	10,8	0,86	23,5	11,5	0,70
GET (kcal)	1.987	399	1.995	361	0,65	1.927	544	0,68	1.870	429	0,30
kcal consumidas	2.415	1.136	1.858	485	0,78	1.929	634	0,78	1.904	459	0,43
Apetito (EVA)	5,62	1,93	5,34	1,78	0,69	5,45	2,26	0,66	5,61	1,79	0,77

Des. Típ: desviación estándar; EVA: escala visual analógica; GET: Gasto Energético Total; IMC: Índice de Masa Corporal; kcal: kilocalorías.

sexto mes las calorías consumidas fueron de nuevo ligeramente superiores al gasto teórico del paciente. Las diferencias no fueron significativas en la prueba T de student en ninguno de los casos. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre el ECOG y el resto de variables, mediante la prueba no paramétrica de Mann-Whitney.

A partir de la VSG-GP, se obtuvo la evolución ponderal del peso en los tres meses anteriores a la consulta de nutrición en los 31 pacientes. De ellos, el 29% habían perdido peso, de los cuales dos pacientes habían perdido más de un 5% y tres pacientes más de un 10%. Globalmente, la media de pérdida de peso en los tres meses anteriores al inicio de tratamiento fue del 2,2%. Tras un mes de tratamiento un 62,1% de los pacientes perdió peso, 55,5% al tercer mes y 70,6% al sexto mes. La pérdida de peso en cada consulta no se asoció a los niveles de albúmina plasmática según la correlación de Rho Spearman. Sin embargo, la pérdida de peso al inicio de tratamiento sí se asoció con pérdidas de peso durante el tratamiento.

En la tabla III se muestran el número de pacientes clasificados en las tres categorías del VGS-GP. Entre un 6-17% de los pacientes sufría algún grado de desnutrición durante el seguimiento, y un paciente presentó malnutrición severa (categoría C) en el tercer mes. No se encontró asociación entre la clasificación basal de la VGS-GP con el ECOG del paciente según la prueba chi-cuadrado. Al estudiar la relación del porcentaje de pacientes con pérdida de peso con la clasificación VGS, según las pruebas chi cuadrado, se encontró asociación estadísticamente significativa entre las variables.

En cuanto a los parámetros bioquímicos y hematológicos evaluados, no se encontraron diferencias significativas a lo largo del seguimiento en las siguientes variables: glucosa, ácido úrico, ALT, AST, bilirrubina, FA, LDH, amilasa pancreática, creatinina, urea, proteínas, albúmina, TG, HDL, LDL, índice de aterogenicidad, sodio, potasio, cloruro, hierro, cobre, zinc, vitamina A, folato, pre-albúmina, ferritina, TSH, T4 libre, PTH, Hb, HTO, VCM y plaquetas. En el primer mes se encontraron disminuciones significativas en GGT (101 a 84 UI/L), colesterol (203 a 186 mg/dL), calcio (9,4 a 9,1 mg/dL), magnesio (2,0 a 1,9 mg/dL), fosfato (3,1 a 2,7 mg/dL) y vitamina D (16,5 a 14,5 mcg/dL) y E (1672 a 1468 mcg/dL). En la tercera visita, destacó el descenso estadísticamente significativo en los leu-

cocitos (8,4 a 5,8*10³ mcL) y vitamina B12 (515 a 387 ng/L). Finalmente, en el sexto mes hubo un aumento significativo de la transferrina (240 a 268 mg/dL) y los valores de calcio, magnesio y fosfato no recuperaron sus valores basales.

Finalmente, en la tabla IV se presentan los datos del cuestionario EORTC QLQ-30 medido en todas las consultas. Respecto a las escalas funcionales, las peores puntuadas en todo el seguimiento fueron la escala emocional con 69,7 puntos al inicio de tratamiento junto a la escala global de salud con 64,5 puntos al inicio de tratamiento. Todas ellas obtuvieron su peor puntuación tras 3 meses del inicio de tratamiento (la escala global de salud obtuvo 60 puntos).

La evolución de la puntuación en la escala de los síntomas del EORTC QLQ-C30 a lo largo del seguimiento se observa en la figura 1. Se encontraron diferencias significativas. Concretamente las náuseas y vómitos estaban presentes al inicio del tratamiento en un 1 % de los pacientes y al tercer mes alcanzó el 6% de los mismos. La diarrea sufrió un aumento progresivo y estuvo presente en el 32% de los pacientes en el sexto mes de tratamiento. El dolor, la fatiga, la pérdida de apetito y la disnea se mantuvieron constantes alcanzando un valor máximo en el tercer mes. Globalmente, los síntomas más frecuentes al inicio del tratamiento fueron la fatiga, el insomnio y la pérdida de apetito. Todos ellos fueron en aumento hasta el tercer mes, en el que predominaron la fatiga, el insomnio y la diarrea. El estreñimiento mostró una clara tendencia a la disminución. Por último, el cuestionario valoró otra parte de la calidad de vida humana, los problemas económicos, el 13,6% de los pacientes presentó problemas económicos al tercer mes de tratamiento.

Discusión

El paciente en tratamiento con inhibidores tirosin kinasa es un paciente oncológico “externo”, es decir, se le dispensa la medicación en el Hospital y se va a su domicilio. Por ello, el seguimiento nutricional es aún más importante, aunque más complicado de realizar. Además, los antineoplásicos orales se consideran tratamientos menos agresivos que la quimioterapia intravenosa y como consecuencia pasan más desapercibidos en la práctica clínica habitual. Los primeros

Table III
Clasificación de los pacientes en las categorías del VGS-GP a lo largo de 6 meses de tratamiento oncológico

VSG-GP	Basal	1 ^{er} Mes	3 ^{er} Mes	6 ^o Mes
Categoría A	28 (90,3%)	24 (82,8%)	19 (90,4%)	16 (94,1%)
Categoría B	3 (9,7%)	5 (17,2%)	1 (4,8%)	1 (5,9%)
Categoría C	0	0	1 (4,8%)	0

Categoría A: estado nutricional adecuado, Categoría B: malnutrición moderada, Categoría C: malnutrición severa, VSG-GP: Valoración Subjetiva Global Generada por el Paciente.

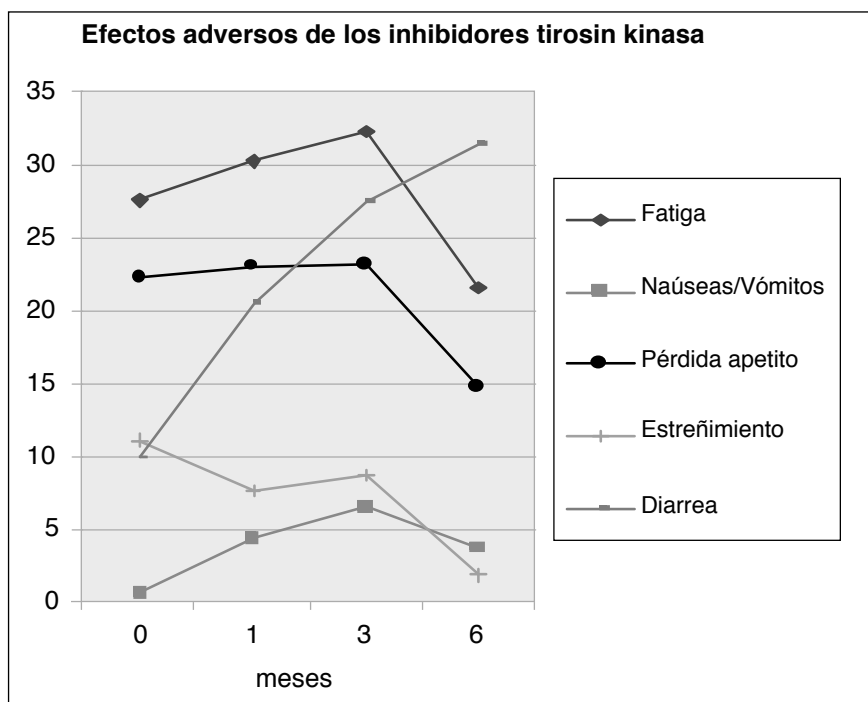


Fig. 1.—Evolución de la puntuación de los efectos adversos en el cuestionario EORTC-QLQ30 a lo largo de los 6 meses de seguimiento.

en estudiar la desnutrición en el paciente oncológico no hospitalizado fueron el grupo americano ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) y el estudio de Tchekmedyan de 1995. Tchekmedyan estudió los síntomas nutricionales en 644 pacientes oncológicos

de consultas externas, observando que en el 54% de los pacientes había disminución del apetito y que hasta en el 74% podía aparecer una pérdida de peso¹⁶. En los últimos años, se han desarrollado diversos métodos para evaluar el estado nutricional. La VGS, recomen-

Tabla IV
Puntuación en el cuestionario EORTC-QLQ30 a lo largo de los 6 meses de seguimiento

	Basal		1 ^{er} Mes			3 ^{er} Mes			6 ^o Mes		
	Media	Desv. típ.	Media	Desv. típ.	p	Media	Desv. típ.	p	Media	Desv. típ.	p
Escala funcional física	81,5	21,3	80,0	20,2	0,55	77,4	23,8	0,11	81,9	22,4	0,48
Escala funcional de rol	83,3	28,9	80,8	29,7	0,62	73,9	31,3	0,27	81,5	27,9	0,37
Escala funcional emocional	69,8	37,6	79,5	17,7	0,20	75,7	20,1	0,88	81,5	15,3	0,93
Escala funcional cognitiva	84,6	20,1	89,7	21,6	0,32	85,5	18,3	0,22	85,2	18,0	0,42
Escala funcional social	82,1	26,5	84,0	25,2	0,88	79,0	23,1	0,52	87,0	24,6	0,79
Escala global de salud	64,5	22,2	59,9	21,9	0,12	60,5	19,3	0,21	69,4	15,4	0,64
Fatiga	27,6	22,5	30,3	24,3	0,52	32,4	24,1	0,61	21,6	20,3	0,27
Náuseas/Vómitos	0,6	3,2	4,5	8,9	0,02	6,5	16,5	0,06	3,7	9,1	0,10
Dolor	17,9	22,1	22,4	24,0	0,60	25,4	27,0	0,21	20,4	27,1	0,30
Disnea	12,3	22,9	9,0	17,8	0,07	14,5	24,3	0,58	11,1	22,9	0,59
Insomnio	23,5	27,4	14,1	27,0	0,13	21,7	23,8	0,97	22,2	28,0	0,89
Pérdida apetito	22,2	26,1	23,1	27,9	0,66	23,2	30,9	0,95	14,8	20,5	0,19
Estreñimiento	11,1	20,7	7,7	19,6	0,24	8,7	18,0	0,39	1,9	7,9	0,14
Diarrea	9,9	22,3	20,5	29,9	0,18	27,5	25,9	0,00	31,5	21,3	0,00
Problemas económicos	8,6	21,9	9,0	24,1	0,58	13,6	30,3	0,06	11,1	25,6	1,00

Des. Típ: desviación estándar.

dada en la actualidad, fue desarrollada por Detsky en los años 80 y las modificaciones realizadas por Otery en el Fox Chase Cancer Center dieron lugar a la VGS-GP, utilizada en este estudio, que incluye información adicional sobre síntomas característicos del paciente oncológico^{17,18}.

Según la VGS-GP, hemos comprobado que entre el 5 y 17% de los pacientes presentó algún grado de desnutrición al inicio y durante el seguimiento, es decir, pacientes que habrían necesitado un seguimiento e intervención nutricional. En otros estudios, se observan tasas mayores de desnutrición. El estudio de Bauer et al. documentó una prevalencia de desnutrición del 75% (el 59% de los pacientes estaban moderadamente desnutridos y el 17% severamente desnutridos)⁵. Otro estudio utilizó también la VGS-PG y el porcentaje de pacientes desnutridos fue del 52%; 40,4% moderadamente desnutridos y 11,8% severamente desnutridos¹⁹. La valoración nutricional del paciente con cáncer debería comenzar en el momento del diagnóstico. En nuestro estudio un 9,7% de los pacientes se clasificaron en la categoría B al inicio del tratamiento. Otros estudios calcularon que entre un 15-20% de los pacientes presentaban desnutrición energético-proteica en el momento del diagnóstico oncológico²⁰. Estas diferencias respecto a nuestros resultados, se pueden deber al buen estado general de nuestra población de estudio, siendo la mayoría ECOG 0 (74,2%), 90% categoría A en la VGS-GP y el ITK era la primera línea de tratamiento oncológico en el 74% de los casos. Por último, estos fármacos al bloquear específica y de manera dirigida dianas concretas de la célula tumoral hacen que sean terapias mejor toleradas que las utilizadas en los estudios anteriormente citados, donde se administró quimioterapia intravenosa.

Es importante medir el porcentaje de pérdida de peso al inicio del tratamiento puesto que parece ser un factor predictivo de desnutrición y se ha relacionado estadísticamente con pérdidas de peso a lo largo del seguimiento. Respecto al resto de parámetros analíticos y nutricionales cabe destacar que la albúmina, prealbúmina, el peso o el IMC no se correlacionaron con la pérdida de peso o la clasificación de la VGS-GP, a pesar de lo mencionado en la bibliografía²¹. Tampoco se detectó una elevación de la TSH característica de los pacientes con sunitinib, si bien la muestra de nuestro estudio es pequeña²². El resto de valores antropométricos y analíticos alcanzaron su mínimo tras un mes de tratamiento. Se detectó una disminución en los niveles de calcio, fosfato y magnesio que no recuperaron los niveles basales. Por lo tanto, se puede decir que los inhibidores tirosina kinasa tienden a una hipocalcemia, hipomagnesemia e hipofosfatemia, descritas en la ficha técnica de Sunitinib, Imatinib y Sorafenib y no a una hipercalcemia también descrita^{23,24}. Podría estar relacionado con los inhibidores del VEGFR y ser un efecto concreto de este receptor. Además, en los antiangiogénicos inhibidores de la tirosin kinasa como el sorafenib, hay una incidencia de proteinuria que

podría ser también responsable de alteraciones electrofíticas²⁵.

La desnutrición puede resultar en efectos locales y sistémicos del tumor. Los efectos sistémicos incluyen anorexia, disgeusia, malabsorción, saciedad temprana o cambios en el gusto²⁶. Por ello, en nuestro estudio se valoró el apetito según una escala analógica visual, método validado²⁷. Los pacientes presentaban básicamente un apetito disminuido que siguió disminuyendo ligeramente en el primer mes manteniéndose posteriormente constante a lo largo del seguimiento y correlacionándose con las kcal consumidas. Los efectos locales usualmente se asocian con malabsorción, obstrucción, diarrea y vómito que aparecen en 70% de los pacientes². En nuestros pacientes los síntomas más comunes al inicio de tratamiento fueron la fatiga (28%), el insomnio (23%) y la pérdida de apetito (22%). Marín Caro et al. encontraron dificultades para la alimentación en el 68% y náuseas en el 40% de los pacientes²⁸. Langer et al. estudiaron 1531 pacientes en los que los síntomas más frecuentes fueron la anorexia (56,3% de los pacientes), seguidos de las náuseas y/o vómitos (47,2%)²⁹. Cuando los nuevos agentes diana-específicos se comparan con la quimioterapia tradicional y se estudia su perfil de seguridad, se observa una menor toxicidad. Aún así en este estudio se observan los síntomas típicos de un paciente oncológico como la fatiga y la falta de apetito y se observó como progresivamente aumentan las náuseas y vómitos hasta un 6%, a pesar de pertenecer al grupo de mínimo riesgo emetógeno³⁰, y la diarrea hasta un 32%. La diarrea producida es consecuencia del daño producido a nivel de la mucosa del intestino delgado y del colon, produciendo un exceso de fluidos secretados en la luz intestinal.

Una parte importante de este estudio ha sido la valoración de la calidad de vida de los pacientes a lo largo del seguimiento. La mayoría de los estudios se han enfocado en los aspectos clínicos y bioquímicos y pasan por alto aspectos más cualitativos como la calidad de vida³¹. Recientemente el grupo de Ravasco ha demostrado que el segundo factor en importancia de cara a la valoración de la calidad de vida es el deterioro del estado nutricional y que el consejo nutricional es eficaz incluso en pacientes no desnutridos, demostrando una mejora en la calidad de vida de los pacientes, por lo que están estrechamente relacionadas³². En nuestro estudio, la mayoría de pacientes no están desnutridos; sin embargo, la escala emocional y la escala global de salud fueron las peores puntuadas y todas las escalas funcionales disminuyeron hasta el tercer mes de tratamiento, probablemente debido al aumento de la sintomatología. Por lo tanto, el cuestionario EORTC es una herramienta útil para valorar y realizar el seguimiento de los aspectos nutricionales, de salud y humanísticos de los pacientes con antineoplásicos orales.

En relación a posibles limitaciones, la participación en el estudio indica una actitud más proactiva sobre su salud, el efecto Hawthorne y, por tanto, el segui-

miento ha podido influir en los efectos adversos y en el cuidado personal del propio paciente. Otro estudio demuestra que el seguimiento nutricional mejora la puntuación del cuestionario EORTC lo que puede explicar los datos positivos obtenidos en este estudio³³. Metodológicamente, nuestro estudio tiene alta validez científica ya que tiene un diseño prospectivo longitudinal. Sin embargo, no posee un grupo comparativo. Por otro lado, se debe tener en cuenta que este estudio se ha realizado con la colaboración de oncólogos, nutricionistas, endocrinos y farmacéuticos, permitiendo un abordaje multidisciplinar que también ha podido mejorar la comunicación entre profesionales e influir positivamente en el paciente.

Por último, cabe destacar que el estudio es interesante ya que no solo refleja cómo queda afectado el paciente en su calidad de vida basalmente sino también a lo largo de todo el seguimiento³⁴. Ante un escenario donde existe un déficit de recursos y cada vez mayor número de pacientes oncológicos, es necesario conocer cómo afecta el tratamiento en los pacientes y enfocar los esfuerzos en los parámetros alterados, en los momentos precisos y las herramientas útiles. En este estudio destaca la necesidad de valorar la pérdida de peso al inicio del paciente, monitorizar el calcio y el fosfato y aconsejar y prevenir las náuseas y vómitos y diarrea durante todo el tratamiento. En conclusión, los pacientes con antineoplásicos orales no presentan un alto grado de desnutrición. Sin embargo, un seguimiento nutricional es beneficioso en todos los aspectos integrándolo como parte de la evaluación global inicial de los pacientes con cáncer para aumentar su apetito, prevenir los síntomas intestinales y reforzar emocionalmente al paciente, especialmente tras tres meses de tratamiento.

Referencias

- Organización Mundial de la Salud (OMS). Cáncer. Nota Descriptiva, Febrero 2013. [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2014]. Disponible en <http://www.who.int/cancer/about/facts/es/>.
- García-Luna PP, Campos JP, Cunill JL. Causas e impacto clínico de la desnutrición y caquexia en el paciente oncológico. *Nutr Hosp*. 2006;21(Supl 3):10-6
- Weingart SN, Brown E, Bach, PB. NCCN Task Force Report: oral chemotherapy. *J Natl Compr Canc Netw*. 2008;6(Suppl):S1-14.
- Lin A, Jabbari S, Worden FP, Bradford CR, Chepeha DB, Teknos TN y cols. Metabolic abnormalities associated with weight loss during chemoradiation of head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Dec 1;63(5):1413-1418.
- Bauer JD, Capra S. Nutrition intervention improves outcomes in patients with cancer cachexia receiving chemotherapy--a pilot study. *Support Care Cancer*. 2005 Apr;13(4):270-274.
- Prevost V, Grach M-C. Nutritional support and quality of life in cancer patients undergoing palliative care: Nutritional support in cancer palliative care. *Eur J Cancer Care*. 2012;21(5):581-90.
- Dintinjana RD, Guina T, Krznaric Z, Radic M, Dintinjana M. Effects of nutritional support in patients with colorectal cancer during chemotherapy. *Coll Antropol*. 2008 Sep;32(3):737-740.
- Castellanos SA, Célix MS, Galarreta JA, Del Riego Valledor A, De la Torre AM. Efectos adversos metabólicos y nutricionales asociados a la terapia biológica del cáncer. *Nutr Hosp*. 2014;29(n02):259-68
- Bozzetti F, Arends J, Lundholm K y cols. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin Nutr* 2009; 28: 445-54.
- Standards FAQ Details | Joint Commission [sede Web]. [acceso 14 de junio de 2014]. Disponible en: http://www.jointcommission.org/standards_information/jcfaqdetails.aspx?Standards-FaqId=471&ProgramId=47.
- Moody M, Jackowski J. Are patients on oral chemotherapy in your practice setting safe? *Clin J Oncol Nurs*. 2010;14:339-46.
- Ottery FD. Patient generated subjective global assessment. En: McCallum PD, Polisena CG. The Clinical Guide to Oncology Nutrition. The American Dietetic Association. Chicago, USA; 2000: 11-23.
- Martínez Roque VR. Valoración del Estado de Nutrición en el Paciente con Cáncer. *Cancer*. 2007; 2: 315-26.
- Gómez Candela C, Olivar Roldán J, García M, Marín M, Madero R, Pérez-Portabella C y cols. Utilidad de un método de cribado de malnutrición en pacientes con cáncer. *Nutr Hosp*. 2010; 25 (3): 400-5.
- Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, on behalf of the EORTC Quality of Life Group. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). Published by: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels 2001. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. Disponible en: http://www.eortc.be/home/qol/downloads/RV/RV_complete.pdf.
- Tehekmedyan N: Cost and benefits of nutrition support in cancer. *Oncology* 1995; 9 (Supl.):79-84.
- Detsky AS, Baker JP, Mendelson RA et al. Evaluating the accuracy of nutritional assessment techniques applied to hospitalized patients: methodology and comparisons. *JPEN* 1984; 8: 153-9.
- Ottery FD. Patient-generated subjective global assessment of nutritional status. *Nutr Oncol*. 1996; 2: 8-9.
- Segura A, Pardo J, Jara C y cols. An epidemiological evaluation of the prevalence of malnutrition in spanish patients with locally advanced or metastatic cancer. *Clin Nutr* 2005; 24: 801-14.
- López MF, Fernández CS, Prada MTDS, Urrutia SA, Alonso MLB, Alves MT y cols. Desnutrición en pacientes con cáncer: una experiencia de cuatro años. *Nutr Hosp*. 2013;28(2):372-81.
- González SS, Sobrino PS, Álvarez JAC, Fernández PGV, Páramo C. Parámetros antropométricos en la evaluación de la malnutrición en pacientes oncológicos hospitalizados; utilidad del índice de masa corporal y del porcentaje de pérdida de peso. *Nutr Hosp*. 2013;28(3).
- Ficha técnica de sunitinib. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2014]. Disponible en <http://www.aemps.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
- Ficha técnica de sorafenib. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2014]. Disponible en <http://www.aemps.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
- Ficha técnica de imatinib. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2014]. Disponible en <http://www.aemps.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>.
- Izzedine H, Massard C, Spano JP, et al. VEGF signalling inhibition-induced proteinuria: Mechanisms, significance and management. *Eur J Cancer* 2010;46(2): 439-48.
- Van Cutsem E, Arends J. The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs* 2005;9 Suppl 2:S51-63.
- Flint A, Raben A, Blundell JE, Astrup A. Reproducibility, power and validity of visual analogue scales in assessment of appetite sensations in single test meal studies. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24(1)
- Marín Caro MM, Gómez Candela C, Castillo Rabaneda R, Lourenco Nogueira T, García Huerta M, Loria Kohen V, Villarino M y cols. Nutritional risk evaluation and establishment of

- nutritional support in oncology patients according to the protocol of the Spanish Nutrition and Cancer Group. *Nutr Hosp.* 2008 ; 23 (5): 458-68
29. Gómez-Candela C, Canales Albendea MA, Palma Milla S, Paz Arias R, Díaz Gómez J, Rodríguez-Durán D, Villarino-Sanz M, Arribas Hortigüela L y Burgos Peláez R. Intervención nutricional en el paciente oncohematológico. *Nutr Hosp.* 2012;27(3):669-680
 30. Roila F, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Einhorn LH, Ballatori E y cols. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol.* 16 de junio de 2010;21(Supplement 5):v232-v243.
 31. Prevost V, Grach M-C. Nutritional support and quality of life in cancer patients undergoing palliative care: Nutritional support in cancer palliative care. *Eur J Cancer Care.* 2012;21(5):581-90.
 32. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, Camilo ME: Cancer: disease and nutrition are key determinants of patients' quality of life. *Support Care Cancer* 2004; 12:246-52.
 33. Dahele M. & Fearon K.C. (2004) Research methodology: cancer cachexia syndrome. *Palliat Med* 18, 409–417.
 34. Iñiguez-Virgen A, Salcedo-Rocha AL, De Alba-García JG. Papel del cuestionario EORTC QLQ-C30 en la predicción de riesgo de desnutrición en pacientes mexicanos con cáncer de cabeza y cuello. *Nutr Hosp.* 2012;27(2):477-82.