



Seminario: El cáncer gastrointestinal avanzado desde la perspectiva del gastroenterólogo 1.

Autor: Dr. José Díaz Tasende. Hospital Universitario 12 de Octubre.

Introducción.

El cáncer localmente avanzado y metastásico constituye un escenario clínico especial. Con frecuencia los pacientes presentan síntomas secundarios al crecimiento tumoral, pero también sufren los eventos adversos de la quimioradioterapia y otros fármacos. En muchos casos pueden coexistir varios mecanismos fisiopatológicos que incluyen entre otros la inflamación crónica, el daño neuropático y la disbiosis intestinal.

La elevada frecuencia de síntomas digestivos durante los tratamientos oncológicos hace que con frecuencia no se investiguen otras causas potencialmente reversibles, o éstas se traten de forma insuficiente. Una historia clínica completa y una exploración física cuidadosa permitirán, en la mayor parte de los casos, diseñar estrategias terapéuticas que pueden mejorar la calidad de vida de los enfermos y la tolerancia a sus tratamientos oncológicos.

El concepto de dolor total.

Los pacientes con cáncer avanzado se enfrentan a condicionantes que pueden incidir en múltiples aspectos de su vida cotidiana y que incluyen por lo general el dolor, nociceptivo o neuropático y alteraciones estructurales del tubo digestivo, el hígado y el páncreas que se traducen en disfunciones en la digestión y la absorción de nutrientes, pero también a alteraciones psíquicas igualmente importantes que pueden incluir ansiedad, depresión o sentimientos de culpa. Estos aspectos, incluidos en el concepto de dolor total, deben formar parte integral de su evaluación y el diseño de la estrategia terapéutica.

Evaluación Nutricional.

El estado nutricional tiene un impacto crítico en la supervivencia por lo que su evaluación debe formar parte del estudio inicial de todos los pacientes tras el diagnóstico del cáncer. La utilización de herramientas de cribado validadas en las consultas de gastroenterología permite detectar de forma rápida posibles situaciones de riesgo que deben motivar la derivación inmediata de estos pacientes a consultas especializadas de nutrición.

Náuseas y vómitos.

Las náuseas y los vómitos son dos de los síntomas más frecuentes en el contexto del cáncer gastrointestinal avanzado y, en algunas series, afectan a más del 60% de los pacientes. Se trata de un efecto secundario bien conocido de muchos tratamientos oncológicos por lo que las recomendaciones actuales definen pautas de administración preventiva de fármacos que incluyen antagonistas 5 HT3 y dexametasona, en aquellos pacientes que reciben quimioterapias moderadamente emetógenas, y pautas que combinan estos dos grupos de fármacos y antagonistas de los receptores NK-1 en el caso de quimioterapias altamente emetógenas.



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
**GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA**

Sin embargo, el manejo de las náuseas y vómitos no asociados a quimioterapia es un motivo de consulta frecuente en el ámbito de la gastroenterología oncológica. Se trata de un escenario clínico complejo en el que pueden coexistir varias etiologías y cuya valoración requiere una evaluación clínica exhaustiva, que en muchos casos permite evitar la realización de pruebas invasivas que no aportan valor. La anamnesis debe incluir una evaluación cuidadosa de la intensidad y la frecuencia de los síntomas y su posible relación temporal con la ingesta alimentaria, la administración de fármacos, quimioterapia y otros posibles desencadenantes. Una exploración física completa puede detectar alteraciones abdominales que sugieran obstrucción intestinal, ascitis o posibles déficits neurológicos focales que deben alertar sobre la presencia de lesiones metastásicas en el sistema nervioso central.

La polimedicación es una situación frecuente en el enfermo con cáncer por lo que una anamnesis detallada sobre el consumo de fármacos, incluyendo algunos fuera de prescripción, es un elemento crítico y, como norma general, debe suspenderse la administración de todos los fármacos no imprescindibles. En algunos pacientes, por lo general en el contexto de elevada carga tumoral e importante deterioro del estado general, no es posible identificar una causa potencialmente tratable tras una historia clínica completa y una exploración física cuidadosa. En estos casos el tratamiento farmacológico sintomático se convierte en la prioridad. La metoclopramida, antagonista de receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos, tiene un potente efecto antiemético y se considera un fármaco de primera línea en el tratamiento a corto plazo de los vómitos en el paciente oncológico. Su utilización prolongada se asocia a importantes efectos secundarios extrapiramidales, por lo que debe sustituirse si es necesario un tratamiento antiemético prolongado. Haloperidol y proclorperacina actúan sobre receptores dopaminérgicos y pueden ser útiles en el tratamiento de los vómitos refractarios, sin embargo, al igual que metoclopramida su utilización requiere una monitorización estrecha. Olanzapina, un antipsicótico atípico, tiene un papel cada vez más relevante en la profilaxis de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia. Existe menor evidencia en su utilización en el contexto de las náuseas no secundarias a quimioterapia, aunque en series pequeñas de pacientes ha demostrado también alguna utilidad en este contexto.

Diarrea.

Al igual que en el caso de las náuseas y los vómitos, la diarrea es un síntoma frecuente durante los tratamientos oncológicos y pueden coexistir varios mecanismos fisiopatológicos que pueden incluir la inflamación, alteraciones en la función de la barrera mucosa y la microbiota intestinal. La revisión de las pautas dietéticas y los tratamientos farmacológicos debe ser siempre el primer paso en su evaluación. La inmunosupresión y los déficits nutricionales condicionan un mayor riesgo de infecciones oportunistas víricas, bacterianas y parasitarias y deben descartarse en todos los casos como parte de la evaluación inicial.

Una vez descartada la etiología infecciosa los antidiarreicos opiáceos como la loperamida son fármacos de primera elección. Su tratamiento específico requiere descartar también otras enfermedades previas asintomáticas o paucisintomáticas que pueden manifestarse durante los tratamientos oncológicos y que incluyen la enfermedad inflamatoria intestinal, el síndrome de intestino irritable, la enfermedad celíaca o el sobrecrecimiento bacteriano intestinal. El antecedente de radioterapia abdominal o pélvica debe alertar sobre



la presencia de una enteritis o proctopatía post-radioterapia, que debe confirmarse mediante estudios de imagen abdominal o endoscopia.

Estreñimiento.

El estreñimiento está presente entre el 40 y 70% de los pacientes con cáncer avanzado en alguna fase de su evolución. Los tratamientos farmacológicos utilizados para el alivio de otros síntomas, que incluyen opiáceos, antieméticos, antiácidos, preparados de hierro oral o antidepresivos son una causa frecuente. Los trastornos de la motilidad secundarios a neuropatía autonómica, especialmente frecuente tras tratamientos con algunos quimioterápicos, o las alteraciones metabólicas o endocrinas pueden ser el mecanismo dominante en una minoría de pacientes. En aquellos pacientes con síntomas intensos sin estreñimiento previo debe descartarse la obstrucción mecánica mediante pruebas de imagen. La recidiva de neoplasias intestinales o extraintestinales que puedan comprimir la luz, pero también las estenosis asociadas a enteritis rádica y las adherencias post-quirúrgicas deben formar parte del diagnóstico diferencial. Descartar patologías anorrectales debe ser otro foco de atención prioritario dado que en algunos casos las fisuras o úlceras rectales pueden condicionar dolor durante la defecación.

Los laxantes osmóticos constituyen la primera línea de tratamiento, pero en casos refractarios en los que fracasen laxantes de primera línea puede valorarse la indicación de linaclotide, lubiproston o prucalopride.

Patología gastrointestinal postradioterapia.

Más del 40% de los pacientes oncológicos reciben radioterapia como parte de su tratamiento. El daño postradioterapia depende de las dosis administradas, la extensión del campo, el tipo de fraccionamiento y del uso simultáneo de quimioterapia. Aunque el daño agudo es prácticamente universal, la mayoría de los cambios se resuelven en pocas semanas. Sin embargo, en algunos casos se desarrolla un daño crónico y progresivo secundario a la obliteración de los vasos sanguíneos de la pared y el daño de las células epiteliales que condicionan isquemia, fibrosis y alteración mucosa irreversible. En este caso el daño entérico puede ser progresivo y asociarse a una morbilidad significativa.

Los síntomas dependerán del segmento afectado y debe sospecharse en el contexto clínico adecuado en todo paciente con dolor retroesternal, disfagia, odinofagia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, alteraciones del hábito intestinal, rectorragia o hematoquecia. En aquellos casos con disfagia persistente tras tratamientos radioterápicos los estudios baritados permiten definir la longitud y morfología de las estenosis. Si existen síntomas digestivos altos o anorrectales la gastroscopia y la colonoscopia permiten confirmar el diagnóstico, evaluar la intensidad y extensión del daño y descartar otras etiologías. La enterorresonancia puede detectar engrosamientos murales intestinales en enfermos con enteritis rádica y evaluar su extensión.

El tratamiento es sintomático y depende de los órganos afectados. El sucralfato, los inhibidores de la bomba de protones y los antieméticos son fármacos de primera línea en el tratamiento de las lesiones esófago-gástricas. La afectación intestinal es probablemente el escenario clínico de mayor gravedad, en el que el dolor abdominal



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
**GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA**

y la diarrea pueden ser especialmente invalidantes. Si no existe obstrucción intestinal irreversible debe evitarse la cirugía, que se asocia a una importante morbimortalidad dado que la identificación intraoperatoria de los límites de las áreas afectadas es difícil y las anastomosis que se realizan en las áreas afectadas presentan un elevado riesgo de dehiscencia. La intolerancia a los lácteos es frecuente y las dietas bajas en carbohidratos fermentables pueden ayudar a disminuir la distensión abdominal y el dolor. El sobrecrecimiento bacteriano intestinal y la malabsorción de sales biliares son también dos mecanismos relevantes en una proporción significativa de enfermos y deben ser investigados y tratados en todos los casos. La loperamida es el fármaco de elección para el tratamiento de la diarrea.

La proctopatía crónica post-radioterapia se manifiesta en forma de rectorragia, descarga anal de contenido mucoide, incontinencia y dolor anorrectal. Aunque el nivel de evidencia es bajo, se puede intentar su tratamiento médico como primera línea antes de los tratamientos endoscópicos. La cauterización química mediante la aplicación tópica de formalina se ha utilizado durante décadas y es efectiva en el tratamiento del sangrado refractario, pero puede producir un daño grave de la pared rectal y no se recomienda en la mayor parte de los casos. Los enemas de sucralfato y los antibióticos, tales como metronidazol y ciprofloxacino, han demostrado ser superiores a placebo en ensayos clínicos con un pequeño número de pacientes. El oxígeno hiperbárico parece ser también efectivo en algunos casos refractarios, pero se trata de un tratamiento complejo, de elevado coste y su disponibilidad es por lo general limitada.

Toxicidad asociada a la inmunoterapia con inhibidores de los puntos de control.

Los inhibidores de los puntos de control (IPC) producen importantes cambios en las interacciones entre las células presentadoras de antígenos y los linfocitos de la lámina propia gastrointestinal. Aunque la comprensión sobre su mecanismo fisiopatológico es aún incompleta, la activación no regulada de los linfocitos T efectores y reguladores, y alteraciones en la fisiología de la barrera mucosa y la microbiota intestinal, parecen tener un papel relevante. Por lo general son más frecuentes en los pacientes tratados con ipilimumab, inhibidor de la proteína CTLA-4, que con los inhibidores de las proteínas PD-1 y PD-L1 y su frecuencia aumenta especialmente en aquellos que reciben tratamientos concomitantes con ambos grupos de fármacos. Sus efectos tóxicos pueden manifestarse en el tracto gastrointestinal alto como náuseas o vómitos, secundarios a gastritis o duodenitis, y ocurren en más del 10% de los pacientes tratados con inhibidores de PD1 y PD-L1, y en casi el 20% de los tratados mediante inhibidores de CTLA-4, pero su intensidad es leve o moderada y no es frecuente la toxicidad grave a este nivel.

La diarrea es efecto adverso más frecuente de este tipo de fármacos y se ha descrito en más del 40% de los casos. Aunque en la mayoría de los pacientes se trata de cuadros leves. En aproximadamente el 5% de los casos se manifiesta como una colitis inmunomediada potencialmente grave en la que el dolor abdominal intenso, la fiebre y la hematoquecia son importantes síntomas de alarma. La colitis secundaria a IPC debe sospecharse en todo paciente en tratamiento actual o previo con estos fármacos que presente un aumento persistente del hábito intestinal, asociado o no a otros síntomas. El período de latencia puede ser prolongado en algunos casos y puede manifestarse incluso varios meses tras la finalización del tratamiento.



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
**GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA**

El estudio inicial requiere un hemograma y bioquímica básica con reactantes de fase aguda y descartar, mediante estudios microbiológicos fecales, causas infecciosas, parasitarias y bacterianas, incluyendo la infección por *C. difficile*. Las pruebas de laboratorio pueden ser normales en casos leves o mostrar alteraciones inflamatorias inespecíficas como anemia, leucocitosis, elevación de proteína C reactiva o calprotectina fecal. Aunque la calprotectina elevada sugiere la presencia de colitis, su normalidad no permite descartarla por lo que, salvo en los casos leves, con menos de 3 deposiciones al día y sin signos de afectación sistémica, siempre es necesario realizar una colonoscopia con toma de biopsias para confirmar el diagnóstico. El estudio histopatológico muestra cambios inflamatorios agudos, focos de criptitis o abscesos crípticos y permite descartar infecciones víricas, especialmente por citomegalovirus. Aunque no existe una correlación estrecha entre la intensidad de los síntomas y el grado de afectación mucosa, se ha descrito que los pacientes con úlceras extensas tienen una mayor probabilidad de refractariedad a esteroides y de necesidad de tratamiento biológico. Los pacientes con dolor abdominal persistente, fiebre o síntomas de gravedad deben ser evaluados mediante TAC abdominal y pélvico para descartar megacolon tóxico o perforación.

Como norma general, el tipo de tratamiento debe ajustarse a la intensidad de los síntomas y la afectación endoscópica. Los pacientes con diarrea de grado 1 de la escala *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), que tienen un máximo de 3 deposiciones al día, pueden continuar la inmunoterapia y suele ser suficiente el tratamiento antidiarreico con loperamida, medidas dietéticas y asegurar una hidratación oral adecuada. En el caso de diarreas de grado 2, con entre 4 y 6 deposiciones al día, es necesario suspender el tratamiento e iniciar prednisona a dosis de 1 mg/Kg/día. Aproximadamente las tres cuartas partes de los tratados responderán de forma favorable y mantendrán la remisión tras una pauta descendente de entre 4 y 6 semanas. Los pacientes con síntomas de grado 3 - 4 requieren ingreso hospitalario y la administración de corticoides intravenosos. Si no se aprecia una mejoría sustancial de los síntomas tras 48 - 72 horas se recomienda iniciar tratamiento biológico mediante 1 a 3 infusiones de infliximab o vedolizumab. La mayoría de los pacientes responderán de forma rápida y no requerirán tratamiento de mantenimiento, pero no podrán reanudar la inmunoterapia.

La evidencia sobre cómo tratar a aquellos pacientes que no responden tras infliximab o vedolizumab, y en los que se han descartado infecciones víricas, fúngicas o por *C. difficile*, es baja y se basa fundamentalmente en la opinión de expertos, pero se suele recomendar cambiar a uno de estos dos fármacos. Tras el fracaso de infliximab y vedolizumab se han descrito respuestas clínicas favorables tras trasplante de microbiota fecal.