



Guía de  
buena práctica clínica  
en **GERIATRÍA**

Cáncer de **próstata**  
avanzado



Sociedad Española  
de Geriatria y Gerontología

© Sociedad Española de Geriátría y Gerontología  
Príncipe de Vergara, 57-59. 28006 Madrid  
[www.segg.es](http://www.segg.es)

Todos los derechos reservados. Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier procedimiento (ya sea gráfico, electrónico, óptico, químico, mecánico, magnético, fotocopia, etc.) y el almacenamiento o transmisión de sus contenidos en soportes magnéticos, sonoros, visuales, o de cualquier otro tipo sin permiso expreso del titular del copyright.

ISBN: 978-84-09-62736-3

El contenido científico del documento es responsabilidad exclusiva de los autores.



Sociedad Española  
de Geriatria y Gerontología

# Guía de buena práctica clínica en GERIATRÍA

## Cáncer de próstata avanzado

### COORDINACIÓN

#### Jaume Miralles Aguado

Servicio de Urología. Hospital de la Ribera. Alzira. Valencia.

#### Francisco José Tarazona Santabalbina

Tutor de residentes. Servicio de Geriatria. Hospital Universitario de la Ribera. Facultad de Medicina. Universidad Católica de Valencia Sant Vicent Màrtir. CIBER de Fragilidad y Envejecimiento saludable. Instituto de Salud Carlos III Madrid.

### AUTORES

---

#### Rubén Alcantud Córcoles

Médico Especialista en Geriatria.  
Complejo Hospitalario Universitario de  
Albacete.

#### Paula Aldama Marín

Residente de Geriatria.  
Hospital General Universitario Gregorio  
Marañón. Madrid.

#### María Caridad Arenas Martínez

Geriatra.  
Hospital Universitario Puerta de Hierro.  
Madrid.

#### Gracia Fajardo Tórtola

Hospital General Universitario Gregorio  
Marañón. Madrid.

#### Elisa García Tercero

Médico Adjunto. Servicio de Geriatria  
Hospital de la Ribera de Alzira. Valencia.

#### Nicolás M. González-Senac

Médico Especialista en Geriatria.  
Hospital General Universitario  
Gregorio Marañón. Madrid.

#### Laura Herraiz Raya

Servicio de Urología.  
Hospital Universitario de La Ribera.  
Alzira. Valencia.

#### Ana Isabel Hormigo Sánchez

Geriatra.  
Hospital Universitario Fundación  
Jiménez Diaz. Madrid.

#### Paula Lavandera Verdera

Médico Adjunto. Servicio de Geriatria.  
Hospital General Universitario  
Gregorio Marañón. Madrid.

#### Ana López Iglesias

Geriatra.  
Hospital Universitario Ramón y Cajal.  
Madrid.

---

**David Lorente Estellés**

Servicio de Oncología Médica.  
Instituto Valenciano de Oncología.  
Valencia.

**María Madruga Flores**

Médico especialista en Geriatría.  
Hospital Central de la Cruz Roja San José  
y Santa Adela. Madrid.

**Esther Martínez Almazán**

Geriatra.  
Hospital de la Santa Creu de Jesús.  
Tortosa.

**Francisco Javier Martínez Peromingo**

Geriatra  
Hospital Universitario Fundación Jiménez  
Díaz. Madrid.

**María Medina González**

Servicio de Urología.  
Hospital Universitario de La Ribera Alzira.  
Valencia

**Jordi Miguel Masià**

Servicio de Oncología Médica.  
Hospital Provincial de Castellón.  
Castellón.

**Jaume Miralles Aguado**

Servicio de Urología.  
Hospital de la Ribera. Alzira. Valencia.

**Jesús Pérez del Molino Martín**

Jefe de Sección de Geriatría.  
Hospital Universitario Marqués de  
Valdecilla. Santander.

**María Pi-Figueras Valls**

Médico especialista en Geriatría.  
Hospital del Mar. Barcelona.

**Raquel Ramírez-Martín**

Servicio de Geriatría.  
Hospital Universitario La Paz. Madrid.  
Instituto de Investigación Sanitaria del  
Hospital Universitario La Paz – IdiPAZ  
(Hospital Universitario La Paz –  
Universidad Autónoma de Madrid).

**Myriam Rodríguez Couso**

Médico especialista en Geriatría.  
Hospital Universitario Fundación  
Jiménez Díaz. Madrid.

**Pilar M<sup>a</sup> Samper Ots**

Jefe de Servicio de Oncología  
Radioterápica.  
Hospital Universitario Rey Juan Carlos  
de Móstoles. Madrid.

**Stephany Sarmiento Holguín**

MIR4  
Hospital de la Santa Creu de Jesús.  
Tortosa.

**José Antonio Serra Rexach**

Jefe del Servicio de Geriatría.  
Hospital General Universitario  
Gregorio Marañón. Madrid.  
Profesor Titular de Medicina Facultad  
de Medicina.  
Universidad Complutense. CIBER de  
Fragilidad y Envejecimiento Saludable  
Instituto de Salud Carlos III Madrid.

**Francisco José Tarazona Santabalbina**

Tutor de residentes. Servicio de  
Geriatría.  
Hospital Universitario de la Ribera.  
Facultad de Medicina. Universidad  
Católica de Valencia Sant Vicent  
Mártir. CIBER de Fragilidad y  
Envejecimiento saludable. Instituto de  
Salud Carlos III Madrid.

**María Villajos Guijarro**

Servicio de Geriatría.  
Hospital Universitario La Paz. Madrid.

# ÍNDICE

PRÓLOGO.....	7
1. CRIBADO EN CÁNCER DE PRÓSTATA EN POBLACIÓN GERIÁTRICA.....	9
2. CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN NO METASTÁSICO .....	27
3. CÁNCER DE PRÓSTATA HORMONOSENSIBLE METASTÁSICO EN PACIENTE GERIÁTRICO .....	45
4. CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN METASTÁSICO EN EL ANCIANO .....	59
5. DETECCIÓN DEL PACIENTE FRÁGIL CON CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO .....	79
6. SÍNDROMES GERIÁTRICOS MÁS PREVALENTES EN EL ADULTO MAYOR CON CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO .....	89
7. VALORACIÓN GERIÁTRICA INTEGRAL EN EL PACIENTE FRÁGIL CON CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO .....	103
7.1. Prevención y Manejo Malnutrición en el adulto mayor con cáncer de próstata avanzado .....	104
7.2. Prevención y Manejo sarcopenia y fragilidad en el adulto mayor con cáncer de próstata avanzado .....	121
7.3. Prevención primaria y secundaria de fracturas óseas en el adulto mayor con cáncer de próstata avanzado .....	139
7.4. Prevención y Manejo de caídas y úlceras por presión en el adulto mayor con cáncer de próstata avanzado .....	158
7.5. Prevención y Manejo de trastornos cognitivos y psiquiátricos en el adulto mayor con cáncer de próstata .....	172
7.6. Prevención y Manejo del dolor en el adulto mayor con cáncer de próstata avanzado .....	185
7.7. Prevención de las consecuencias de la inmunosenescencia: Indicación de la prescripción de vacunas en el adulto mayor con cáncer de próstata avanzado .....	199
7.8. Prevención y Manejo de otros síndromes geriátricos en el adulto mayor con cáncer de próstata avanzado. La importancia de las interacciones farmacológicas. ....	213



# Prólogo

---

Tanto los coordinadores de este trabajo como la Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología se complacen de poder presentar un nuevo documento interdisciplinar elaborado por geriatras, oncólogos médicos, oncólogos radioterapeutas y urólogos sobre la atención al paciente mayor con cáncer de próstata avanzado. El cáncer de próstata es el segundo en prevalencia en el adulto mayor de sexo masculino y se asocia a una alta prevalencia de síndromes geriátricos entre los que podríamos destacar dos: la fragilidad, por el incremento del riesgo de complicaciones y síndromes geriátricos que puede provocar durante el tratamiento oncoespecífico y la sarcopenia por el aumento de incidencia vinculada a las terapias de deprivación androgénica habituales en estos pacientes.

Por este motivo, la atención a estos pacientes a través de equipos interdisciplinarios permite una vigilancia más estrecha de la evolución del paciente, con una especial actividad preventiva de la aparición de síndromes geriátricos, favoreciendo el mantenimiento de la funcionalidad y la calidad de vida de estos pacientes en paralelo a los resultados obtenidos con el tratamiento activo para la neoplasia de próstata.

Deseamos que este documento de consenso interdisciplinar sea de utilidad a los clínicos de las diferentes disciplinas implicadas y redunde en una mejora de la calidad asistencial, evitando el infradiagnóstico e infratratamiento de los síndromes geriátricos presentes a lo largo de la evolución de la enfermedad oncológica. Por último, queremos agradecer a los autores su disponibilidad a colaborar en estas recomendaciones que ahora ven a la luz y la alta calidad de los textos aportados.



# 1. CRIBADO EN CÁNCER DE PRÓSTATA EN POBLACIÓN GERIÁTRICA

---

Laura Herraiz Raya

María Medina González

### INTRODUCCIÓN

#### Epidemiología del cáncer de próstata

El cáncer de próstata (CaP) es el cáncer más prevalente en hombres en nuestro medio; esto es debido a su elevada tasa de incidencia (es el más frecuente tras el cáncer de piel no melanoma) y a una menor tasa de mortalidad en comparación con otros tipos de tumores<sup>(1)</sup>. La incidencia varía según etnias/razas, siendo mayor el riesgo en varones afroamericanos. También existen diferencias geográficas, siendo la tasa de incidencia en Asia la más baja, y observando una mayor incidencia en Norteamérica y norte de Europa.<sup>(2)</sup>

La edad es uno de los principales factores influyentes, de tal modo que rara vez es diagnosticado en hombres menores de 50 años (solo el 2% de todos los casos). La edad media al diagnóstico es de 68 años. Además, los estudios clásicos de análisis en autopsias muestran que aproximadamente el 30% de hombres en la cuarta década de la vida tenían lesiones microscópicas de cáncer de próstata, 50% en la sexta década y más del 75% en hombres de más de 85 años.<sup>(2)</sup>

Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre con otros tipos de tumores, la evolución clínica del cáncer de próstata tiene un abanico muy amplio de presentaciones, que varía desde la enfermedad indolente y clínicamente no relevante, hasta el cáncer de presen-

tación más invasiva que precisará de tratamientos más agresivos, siendo este último una minoría de pacientes del total.

En la práctica clínica habitual, el diagnóstico inicial de sospecha de cáncer de próstata se realiza mediante la exploración física con tacto rectal y la determinación sérica del antígeno prostático específico (PSA por sus siglas en inglés “Prostatic Specific Antigen”), aunque posteriormente debe realizarse confirmación anatomopatológica mediante biopsia transrectal o transperineal. También puede detectarse incidentalmente en el análisis de las muestras extraídas de cirugías realizadas por hiperplasia prostática benigna (resección transuretral de próstata, adenomectomía, etc.).

#### El PSA y su uso en cribado de cáncer de próstata

El PSA es una proteína de la familia de las calicreínas, identificado por primera vez a finales de los años 70<sup>(3)</sup> and consequently overtreatment. A percentage of men diagnosed with prostate cancer have a tumour that will not progress, or do so slowly (overdiagnosis or pseudo-disease, que marcó un avance importante en la investigación del cáncer de próstata; y aunque su uso en la práctica clínica tardó unos años en generalizarse como marcador sérico prostático, a día de hoy se utiliza en el diagnóstico, cribado y seguimiento de pacientes. Esta glucoproteína actúa como una seroproteasa.

Aunque se ha objetivado su producción, en menor medida, en otros tejidos humanos; en la práctica clínica se considera que es específico de órgano. Concretamente, el PSA, está producido por las células epiteliales lumbinales prostáticas y su función es licuar el semen, por su acción sobre las proteínas del líquido seminal después de la eyaculación. Lo más importante de todo es que el PSA se considera “órgano-específico”, pero no “cáncer-específico”, ya que existen otras causas frecuentes de elevación de PSA como la hiperplasia prostática benigna, las prostatitis y los traumatismos prostáticos (tacto rectal, sondaje urinario, biopsia de próstata, etc.). Del mismo modo, existen factores que pueden disminuir el valor de PSA sanguíneo y que deben ser tenidos en cuenta, como la toma de inhibidores de 5 $\alpha$ -reductasa (finasteride o dutasteride), que pueden disminuirlo hasta en un 50% tras 6 meses de tratamiento.<sup>(2)</sup>

El PSA supuso un hito en la práctica clínica de la urología cuando se extendió su utilización para el diagnóstico de cáncer de próstata. El uso de este marcador para la detección sistemática de pacientes con cáncer de próstata marcó durante los primeros años un aumento en la incidencia registrada, sin embargo con el transcurso de los años la tendencia observada fue un aumento de pacientes diagnosticados en estadio localizado y una disminución de pacientes diagnosticados en estadio avanzado o enfermedad me-

tastásica, lo que podría llegar a traducirse en una mejora en la supervivencia cáncer específica y en la calidad de vida de los pacientes.<sup>(2)</sup>

El efecto de la detección sistemática con PSA sobre la mortalidad en pacientes con cáncer de próstata ha sido analizado en las últimas décadas mediante la realización de varios estudios poblacionales de gran escala. El primero de ellos, el “PLCO” (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian) realizado en EEUU comparó un grupo control al que se le realizaba el seguimiento habitual frente a un grupo de pacientes al que se sometía a cribado intensivo con PSA (determinación anual de PSA durante 6 años y tacto rectal anual durante los 4 primeros, tomando como punto de corte PSA de 4ng/ml). Se incluyeron 76.693 pacientes varones de entre 55 y 74 años, en 10 centros sanitarios diferentes. El estudio no demostró diferencias de mortalidad entre ambos grupos de pacientes tras 7 años de seguimiento (incidencia en grupo de cribado de 2 muertes por cada 10.000 personas/año, frente a 1,7 muertes cada 10.000 personas/año en el grupo control); sin embargo, se criticó el corto seguimiento del estudio y la alta tasa de contaminación en el grupo control (pacientes a los que se les realizaba determinación de PSA fuera del ámbito del estudio).<sup>(2)(3)</sup> and consequently overtreatment. A percentage of men diagnosed with prostate cancer have a tumour that will not progress, or do so slowly (overdiagnosis or pseudo-disease

El segundo de los grandes estudios fue el European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), iniciado en 1991 y que incluyó más de 180.000 hombres de entre 55 y 69 años de edad que fueron aleatorizados a brazo de cribado (control con PSA cada 2-4 años) o brazo control. Los resultados de este estudio demostraron, con una mediana de seguimiento de 9 años, una reducción de la mortalidad del 21% (RR 0,79; IC 95% 0,69-0,91; reducción del riesgo absoluto del 0,128%). Posteriormente se presentó una actualización con los resultados a 13 años de seguimiento del estudio ERSCP que demostró que, con un aumento en el seguimiento, la reducción de la mortalidad se mantiene y disminuye el número necesario a cribar y tratar.<sup>(2)(4)</sup>

Por último, destacar también el ensayo CAP (Cluster Randomized Trial of PSA testing for Prostate Cancer) publicado en 2018, en el cual se incluyeron 419.582 varones de entre 50 y 69 años. Los participantes fueron aleatorizados en dos grupos, al grupo control no se le realizaba cribado mientras que al otro grupo se le realizaba una única determinación de PSA en sangre. Los resultados publicados, tras una mediana de 10 años de seguimiento, mostraban 549 participantes fallecidos por cáncer de próstata en el grupo a estudio frente a 647 fallecidos en el grupo control. Los datos mostraron además mayor porcentaje de diagnósticos en estadio localizado

en el grupo al que se le realizaba PSA; aunque no se obtuvieron diferencias de mortalidad global. A pesar de todo, este estudio también recibió algunas críticas por sesgos y limitaciones.<sup>(5)</sup>

Por otro lado, al hablar de cribado de cáncer de próstata es importante marcar la diferencia entre dos términos: cribado poblacional y detección oportunista. El cribado poblacional se define como la realización de pruebas diagnósticas a población asintomática (en este caso varones en edad en riesgo), y suele estar promovido por las autoridades sanitarias. La prueba de cribado debe ser segura, asequible y con mínima morbilidad para ser aceptable por la población. La enfermedad a estudio, debe cumplir también unos requisitos para que el cribado se considere beneficioso para la población. Debe ser una enfermedad con alta tasa de prevalencia, con periodo asintomático inicial en su evolución, y con tratamiento efectivo. Además las autoridades sanitarias deben tener recursos suficientes para ofrecer el cribado y poder realizar posteriormente el tratamiento en los pacientes diagnosticados. Por el contrario, la detección oportunista consiste en realizar las pruebas de detección de la enfermedad a los pacientes de forma individual, bien sea por deseo del paciente o por iniciativa del médico/a. En ambos tipos de cribado, el objetivo siempre es reducir la mortalidad por cáncer de próstata y mejorar la calidad de vida de los

pacientes a estudio. Actualmente en España no existen recomendaciones firmes de realización de cribado poblacional mediante PSA.<sup>(3)</sup> and consequently overtreatment. A percentage of men diagnosed with prostate cancer have a tumour that will not progress, or do so slowly (overdiagnosis or pseudo-disease<sup>(6)</sup>)

### ¿DEBEMOS REALIZAR CRIBADO POBLACIONAL?

A la hora de plantear si se debe realizar o no cribado poblacional es importante también tener en cuenta la enfermedad en cuestión y el comportamiento clínico que tiene. En el caso del cáncer de próstata, como ya se ha comentado previamente, existe una gran variabilidad en cuanto a presentación clínica. Un porcentaje importante de pacientes presentan enfermedad indolente, es decir, tienen un cáncer de próstata de lenta evolución y poca agresividad que, en muchos de los casos, no llega ser clínicamente relevante a lo largo de la vida del paciente. Es importante diferenciar estos pacientes de aquellos cuya enfermedad sí que precisa realmente un tratamiento activo.

Los tratamientos actuales para el cáncer de próstata órgano-confinado, es decir, aquellos con intención curativa, tienen efectos adversos que pueden afectar en gran medida a la calidad de vida de los pacientes. En el caso de la prostatectomía radical, lo más frecuente es la incontinencia urinaria y la disfunción eréctil, además de

otras complicaciones como la estenosis uretral, la fistula urinaria, etc. La radioterapia, por su parte, tiene efectos sobre aparato genitourinario (empeoramiento de síntomas urinarios y disfunción eréctil) y también sobre aparato digestivo (diarrea, tenesmo rectal). Y esto es algo que se debe tener en cuenta, y se debe explicar detalladamente a todo aquel paciente que se plantee someterse a un cribado de PSA.<sup>(2)</sup>

El planteamiento inicial de cualquier cribado poblacional es detectar el mayor número posible de pacientes, y tratar de hacerlo en estadios tempranos, para así disminuir la mortalidad cáncer-específica y mejorar la calidad de vida. Sin embargo, en el caso del cáncer de próstata debemos tener en cuenta que existe un riesgo alto de sobrediagnosticar a estos pacientes con enfermedad indolente y , por tanto, un riesgo alto de sobretratamiento, añadiendo efectos adversos y comorbilidad a este grupo de pacientes.

En la práctica clínica actual aún resulta complejo diferenciar claramente a estos pacientes con enfermedad no relevante de aquellos con un cáncer de mal pronóstico, por lo que es preciso mayor investigación en este campo, con nuevos nomogramas o parámetros clínicos y/o analíticos que nos permitan clasificar mejor a los pacientes en grupos pronósticos.

El debate sobre si debe realizarse cribado poblacional con PSA o no si-

que generando controversia a día de hoy en la comunidad científica. Existen diversos estudios publicados, alguno de ellos ya comentado previamente en este capítulo. Además en el año 2013 se publicó una revisión Cochrane que reunía 5 de los principales estudios al respecto. Los resultados obtenidos mostraron, en primer lugar, que el cribado se asocia a un mayor diagnóstico de cáncer de próstata (RR 1,3; IC 95% 1,02 – 1,65). Además se asocia a un mayor diagnóstico de cáncer de próstata en estadio localizado (RR 1,79; IC 95% 1,19 – 2,70) y menos en estadios avanzados (T3-T4, N1 y/o M1) (RR 0,80; IC 95% 0,73 – 0,87). Sin embargo, no se ha observado beneficio en cuanto a supervivencia cáncer específica (RR 1,00; IC 95% 0,86 – 1,17) ni en cuanto a supervivencia global (RR 1,00; IC 95% 0,96 – 1,03).<sup>(3)</sup> and consequently overtreatment. A percentage of men diagnosed with prostate cancer have a tumour that will not progress, or do so slowly (overdiagnosis or pseudo-disease

### Recomendaciones de las guías de práctica clínica

Las diferentes asociaciones médicas implicadas presentan en sus guías de práctica clínica algunas diferencias en cuanto a recomendaciones de cribado poblacional o esporádico con PSA, aunque la línea más común es la de recomendar el diagnóstico personalizado en función del riesgo personal de cada paciente y la expectativa de vida.<sup>(6)</sup>

De forma similar a la AEU<sup>(6)</sup>, la Asociación Americana de Urología (AUA)<sup>(7)</sup> y las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN)<sup>(8)</sup> abogan, en líneas generales, por realizar un diagnóstico personalizado y consensuado con el paciente, ofreciendo realizar PSA a aquellos pacientes a partir de 45-50 años según su posible riesgo de padecer cáncer de próstata.

### ¿HASTA QUÉ EDAD SE CONSIDERA RECOMENDABLE REALIZAR CRIBADO?

El cribado de cáncer de próstata (CaP) plantea diversas controversias y, una de ellas, es la edad de finalización de la detección precoz. Si el establecer o no el *screening* de cáncer de próstata ya es una decisión importante compartida con el paciente, es aún de mayor relevancia la opinión y decisión del paciente geriátrico, con sus comorbilidades y su expectativa de vida, en todo este proceso.

Actualmente, las guías oncológicas internacionales más que establecer una edad máxima, recomiendan un cribado en aquellos pacientes con una expectativa de vida determinada. Vamos a ver qué recomienda cada una de ellas.

### Postura de las principales guías internacionales

Por un lado, la postura de la Asociación Europea de Urología (EAU) 2023<sup>(6)</sup> es, con un grado de recomendación fuerte, la de ofrecer una estrategia in-

Asociación Europea de Urología (AEU)	No realizar PSA a varones sin previo consenso en cuanto a riesgos y beneficios
	Ofrecer test de PSA a varones con riesgo aumentado de CaP
	Hombres >50 años
	Hombres >45 años con historia familiar de CaP
	Hombres >45 años con ascendencia africana
	Hombres >40 años portadores de mutación BRCA2
	Ofrecer estrategia adaptada al riesgo (según PSA basal) con seguimiento cada 2 años:
	Hombres con PSA inicial >1ng/ml a los 40 años
	Hombres con PSA inicial >2ng/ml a los 60 años
	Posponer seguimiento a 8 años si no hay riesgo
	Detener el diagnóstico con PSA en pacientes con esperanza de vida <15 años o no subsidiarios de beneficiarse.

dividualizada riesgo-adaptada para la detección precoz del cáncer de próstata en pacientes bien informados con una expectativa de vida de, al menos, 10-15 años. Por ello, se interrumpiría el cribado en pacientes con una expectativa de vida menor a 15 años o según su estado de salud (*performance status*). La detección es más útil entre personas con buena salud ya que no existen otras causas competitivas de mortalidad.

La Asociación Americana de Urología (AUA) 2023<sup>(7)</sup>, con un grado de recomendación fuerte y un nivel de evidencia A, recomienda un screening cada 2 a 4 años hasta los 69 años. Proponen personalizar el intervalo de cribado o decidir suspenderlo, según la prefe-

rencia del paciente, la edad, el PSA, el riesgo de cáncer de próstata, la esperanza de vida y la salud general con un nivel de evidencia grado B y una recomendación condicional. Se basan en una toma de decisiones individualizada para equilibrar la detección de cánceres agresivos y el sobrediagnóstico. Esto es particularmente importante en personas entre 70 y 80 años, donde existe un mayor riesgo de mortalidad competitiva. Sugieren prolongar el intervalo de repetición de pruebas en pacientes de 75 años o más, si el PSA es < 3 ng/ml. Cabe señalar que estas directrices se aplican específicamente al cribado en la población asintomática. No abordan las pruebas diagnósticas de PSA en hombres sintomáticos.

La National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2024<sup>(6)</sup>, recomienda un screening de CaP hasta los 75 años o con una expectativa de vida mayor a 10 años. Con una categoría 2B (basado en un nivel de evidencia inferior, con consenso en la NCCN de que la intervención es apropiada) especifican que la realización de pruebas más allá de los 75 años sólo debe realizarse en personas muy sanas, con poca o ninguna comorbilidad (especialmente si nunca se han sometido a una prueba de PSA o tienen un PSA en aumento). Las pruebas de forma generalizada en esta población aumentarían sustancialmente las tasas de sobredetección y no las recomiendan, dado que pacientes de más de 75 años con un PSA <3,0 ng/ml tienen un riesgo muy bajo de metástasis por cáncer de próstata a lo largo de su vida.

La mayoría de ellas se basan, como hemos visto previamente, en los ensayos clínicos aleatorizados más importantes sobre el cribado de cáncer de próstata. Las edades incluidas en el screening de CaP de estos ensayos fueron diferentes. El ensayo Göteborg-1 se diseñó por separado del ERSPC e incluyó pacientes de 50 a 64 años. Posteriormente, se incluyeron pacientes de 55 a 69 años en el ERSPC. USPSTF 2018 finalizaba el screening con 69 años (55-69 años) y ERSC 2009 (50-74 años) y PLCO (55-74 años) con 74 años. Por tanto, hay una gran heterogeneidad en la interrupción del cribado entre los mismos

que puede afectar a los resultados finales.

### Discusión de la edad de finalización del cribado

Para poder determinar la edad de finalización del cribado de CaP, más allá de las recomendaciones de las guías, vamos a revisar otros datos que sugerirían un beneficio o no de la detección precoz de CaP en pacientes mayores de 70 años.

Un estudio de 4.561 pacientes sometidos a prostatectomía radical encontró que aquellos pacientes mayores de 70 años tenían más probabilidades de tener un grado de Gleason más alto, mayor volumen tumoral y mayor estadio de la enfermedad con peor supervivencia en comparación con pacientes ≤70 años<sup>(9)</sup>. Esto se confirma en un estudio posterior en el que se evidencia que los pacientes mayores tienen más probabilidades de tener cáncer de próstata de alto riesgo en el momento del diagnóstico y menos probabilidades de recibir terapia local<sup>(9)</sup>. Concluyen que la infrutilización de una terapia local potencialmente curativa entre hombres mayores con enfermedades de alto riesgo puede explicar, en parte, las diferencias observadas en la supervivencia cáncer-específica entre los diferentes estratos de edad. Estos hallazgos respaldan la toma de decisiones sobre el tratamiento en función del riesgo de enfermedad y la esperanza de vida en lugar de la edad cronológica.

Además, un análisis de la base de datos SEER (Surveillance, Epidemiology and End-Results program) mostró que los pacientes mayores de 70 años a los que se les diagnosticó cáncer de próstata tenían más probabilidades de morir a causa de su enfermedad que aquellos diagnosticados antes de los 70 años (21% vs. 17%)<sup>(10)</sup>. Un análisis separado de la base de datos SEER<sup>(11)</sup> mostró que los pacientes cuyo cáncer de próstata fue diagnosticado a los 75 años o más, tenían más probabilidades de tener enfermedad avanzada y un mayor riesgo de muerte por cáncer de próstata a pesar de mayores tasas de mortalidad por causas competitivas que aquellos diagnosticados antes de los 75 años. Otro estudio de cohortes en Suecia<sup>(12)</sup> mostró resultados similares pero también evidenció que los pacientes de mayor edad pueden no ser subsidiarios de suficientes estudios de diagnóstico y tratamiento curativo, confundiendo así la interpretación de los resultados. Por tanto, un posible sesgo al interpretar estos estudios es que hay menos pacientes de más de 70 años que se hayan sometido a pruebas basadas en PSA en comparación con la población de <70 años, lo que explica la mayor prevalencia de enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico.

Del mismo modo, en un estudio en el que se quería examinar el riesgo de CaP después de la interrupción del cribado<sup>(13)</sup>, se evidenció que nueve años después de la finalización de las prue-

bas de PSA, la incidencia de cánceres potencialmente letales iguala a la de los hombres que no se sometieron a pruebas de detección. Teniendo en cuenta la alta tasa de mortalidad por CaP en hombres mayores de 80 años, una edad general de 70 años para suspender el cribado podría ser demasiado baja. En cambio, se debe recomendar una edad flexible para suspender el cribado según la estratificación del riesgo individual. Por tanto, se basan en una toma de decisiones individualizada para equilibrar la detección de cánceres agresivos y el sobrediagnóstico, siendo particularmente importante en personas entre 70 y 80 años, donde existe un mayor riesgo de mortalidad competitiva.

Por otro lado, en un modelo de microsimulación de 35 estrategias diferentes de screening<sup>(14)</sup> se predijo que disminuir la edad de interrupción del cribado de 74 a 69 años supondría una reducción relativa del 27% en la probabilidad de salvar una vida, pero supondría una reducción de casi el 50% en la probabilidad de sobrediagnóstico. Este último hallazgo refleja el hecho de que una gran proporción de personas mayores de 70 años tienen un cáncer que difícilmente disminuiría su esperanza de vida; y que la detección en esta población aumentaría sustancialmente las tasas de sobredetección, reconociendo al mismo tiempo, la mayor prevalencia de enfermedades de mayor riesgo en este subgrupo de edad que podría benefi-

ciarse de una detección más temprana. Este modelo también evaluó una estrategia de detección precoz de individuos hasta la edad de 74 años y, al mismo tiempo, aumentaba el PSA umbral para indicar la biopsia basado en los niveles de PSA dependientes de la edad (es decir, aumenta el nivel umbral de PSA para la biopsia a medida que aumentaba la edad). En comparación con el uso de un límite uniforme de 4,0 ng/ml, esta estrategia redujo la tasa de sobrediagnóstico en un tercio de pacientes, alterando sólo ligeramente las vidas salvadas.

Otro estudio modelado<sup>(15)</sup> cuyo objetivo era estimar los daños y beneficios del cribado del cáncer por edad y comorbilidad para tomar decisiones sobre el cese de las pruebas de cribado evidenció que suspender la detección del CaP a las edades de 66 y 72 años en pacientes con comorbilidad grave y moderada, respectivamente, resultó en similares beneficios y daños en comparación con la detección en personas con salud promedio hasta los 74 años de edad. El riesgo de sobrediagnóstico de cáncer de próstata aumenta con la edad<sup>(7)</sup>. Las estimaciones de sobrediagnóstico dependen de la población de estudio, el diseño y la metodología de la estimación; y hay que interpretarlas con cautela por sus posibles sesgos.

En cuanto a qué nos puede informar el marcador, el PSA a determinadas edades puede predecir riesgos futuros. En un estudio<sup>(16)</sup> se examinó

la relación entre el PSA inicial a los 60 años y el riesgo futuro de muerte por cáncer de próstata o metástasis. Los resultados fueron que con un nivel de PSA por debajo de la mediana ( $<1$  ng/ml) era poco probable que se desarrollara cáncer de próstata clínicamente significativo (0,5% de riesgo de metástasis y 0,2% de riesgo de muerte por cáncer de próstata). De manera similar, en el Estudio Longitudinal de Envejecimiento de Baltimore (BLSA)<sup>(17)</sup>, con 849 personas, ningún individuo de 75 a 80 años con un PSA inferior a 3,0 ng/mL murió de cáncer de próstata. Por el contrario, los hombres de todas las edades con un PSA de 3,0 ng/ml o más tenían una probabilidad cada vez mayor de muerte por cáncer de próstata. No hubo diferencias significativas, después de los 75 años, entre el tiempo transcurrido hasta la muerte o al diagnóstico de cáncer de próstata agresivo entre las categorías de PSA de 3 a 3,9 y de 4 a 9,9 ng/ml. Por otro lado, sí que hubo diferencias respecto al tiempo hasta la muerte o al diagnóstico de cáncer de próstata agresivo, siendo más tardío en aquellos con un PSA  $<3,0$  ng/ml frente a aquellos con un PSA  $>3,0$  ng/mL. Esto sugiere que los individuos  $\geq 75$  años con un PSA  $<3,0$  ng/mL es poco probable que mueran o experimenten un cáncer de próstata agresivo durante su vida y la mayoría podría suspender de manera segura la detección precoz. Además, la evidencia de ensayos aleatorizados sobre tratamientos

para el CaP que comparan cirugía, radiación y monitorización ha demostrado que el tratamiento curativo tiene menos beneficios y más riesgos a medida que aumenta la edad<sup>(7)</sup>.

En todo ello, las preferencias individuales del paciente tienen una gran relevancia y debemos conocerlas puesto que, aunque la prevención de la muerte por cáncer es un resultado a considerar, hay algunos pacientes que pueden estar más preocupados por el impacto en su calidad de vida o su independencia funcional. Por otro lado, hay pacientes que pueden preferir ser detectados en etapas más tempranas cuando se requiere un tratamiento menos intensivo, en comparación con un diagnóstico algo tardío y una terapia más agresiva, incluso si la supervivencia no cambia. Todo ello deberíamos conocerlo y considerarlo a la hora de solicitar o interrumpir el cribado en pacientes añosos.

Existen limitaciones en el rango de evidencia que respalda los intervalos de detección y su interrupción en pacientes de edad avanzada; se recomienda una decisión compartida para ayudar a los médicos a adaptar la decisión para cada paciente. La Agencia de Investigación y Calidad de la Atención Médica (AHRQ) ha desarrollado un enfoque simple para abordar las barreras comunes a nivel de médicos y pacientes llamado enfoque SHARE<sup>(7)</sup>. Este enfoque recomienda a los médicos buscar (Seek) la participación del paciente, ayudar (Help) a los pacientes

a explorar y comparar opciones, evaluar (Assess) los valores y preferencias del paciente, llegar (Reach) a una decisión conjunta con el paciente, y evaluar (Evaluate) la decisión del paciente. El uso de este tipo de recursos para la toma de decisiones puede ser útil y deberíamos tenerlo en cuenta al inicio o con el seguimiento en pacientes de edad avanzada.

En resumen, la decisión debe ser consensuada con el paciente y existen muchas estrategias posibles para reducir el sobrediagnóstico en las personas mayores. Sería adecuado continuar con el cribado después de los 75 años en pacientes muy sanos con poca o ninguna comorbilidad, especialmente si nunca se han sometido a una prueba de PSA o han aumentado los niveles de PSA, para detectar el pequeño número de cánceres agresivos que suponen un riesgo significativo si no se detecta hasta que se desarrollan signos o síntomas. Las pruebas generalizadas en esta población aumentarían sustancialmente las tasas de sobredetección y no se recomiendan a no ser que tengan una expectativa de vida >10-15 años. Personas de más de 75 años que elijan continuar con la detección temprana del cáncer de próstata basada en PSA y que tienen un PSA <4 ng/mL, un tacto rectal normal y ninguna otra de las indicaciones de biopsia pueden someterse a pruebas a intervalos de 1 a 4 años<sup>(7)</sup>, pero nuevamente sólo en pacientes muy seleccionados, según el

riesgo de cáncer de próstata clínicamente significativo y la esperanza de vida. Aquellos con un PSA  $\geq 4$  ng/mL y/o un tacto rectal que es muy sospechoso de cáncer deben someterse a una evaluación adicional.

### Estimación de la esperanza de vida

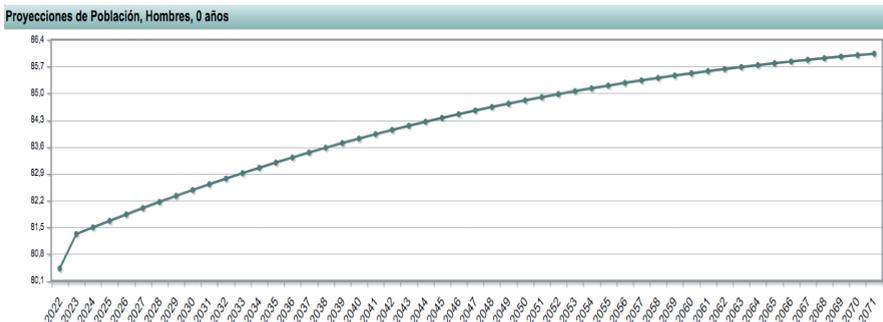
Dado que la expectativa de vida es uno de los factores clave para decidir si continuar el cribado en la población geriátrica o no, existen diferentes recursos para ayudar a los clínicos a estimar esa expectativa de vida.

En España, el Instituto Nacional de Estadística (INE) nos proporciona datos sobre cuál es la proyección de la expectativa de vida actual de un hombre según el año en el que nace<sup>(18)</sup>. Como vemos a continuación en la Figura 1, un varón que nace en 2024 tiene una expectativa de vida de 81,5 años, aumentando ésta a 86,0 años si nace en 2071. Por tanto, se espera un au-

mento de la expectativa de vida en los próximos años, que deberíamos tener en cuenta a la hora de determinar la edad cronológica de finalización del screening del CaP en este subgrupo de pacientes.

Según los datos del INE de 2022 publicados el 22/11/2023 en España, los hombres españoles de 65 años tienen una esperanza de vida de 19,1 años.

La guía americana además recomienda la utilización de calculadoras de riesgos para estimar la esperanza de vida de un paciente<sup>(7)</sup>. Si bien se han aplicado varios métodos para estimar la esperanza de vida, un enfoque sencillo es utilizar las tablas de vida de la seguridad social en EEUU (<https://www.ssa.gov/oact/STATS/table4c6.html>). Según los datos actuales de la Administración de la Seguridad Social (SSA) en EEUU, los hombres estadounidenses mayores de 77 años tienen una esperanza de vida inferior



**Figura 1. Hipótesis nacionales de evolución demográfica 2022-2071.** Tablas de Mortalidad proyectadas de la población de España, 2022-2071: Esperanza de Vida por edad y sexo. Proyección de población: Hombres, 0 años. Unidades: Años. Datos aportados por INEbase.

a 10 años. Por otro lado, la Michigan Urological Surgery Improvement Collaborative (MUSIC) ha implementado una herramienta de cálculo de esperanza de vida que incluye comorbilidades<sup>(19)</sup>. Las estimaciones de esperanza de vida se obtienen de forma fácil y pueden resultar útiles para asesorar a los pacientes sobre los riesgos y beneficios a largo plazo tanto de la detección como del tratamiento del cáncer de próstata en el contexto de las necesidades existentes de los pacientes teniendo en cuenta sus comorbilidades. Se sabe que las compañías de seguros están actualizadas a la hora de estimar la esperanza de vida y muchas tienen calculadoras en línea que incluyen el consumo de tabaco, alcohol, actividades físicas y comorbilidades. A efectos de aproximarnos a la esperanza de vida de nuestros pacientes, el uso de estas estimaciones probablemente sea una herramienta útil, facilitando las decisiones clínicas. La NCCN<sup>(6)</sup> también recomienda por su parte la Social Security Administration's Actuarial Life Table, WHO's Life Tables, y Memorial Sloan Kettering's Male Life Expectancy tool.

Por otro lado, la guía europea a partir de un artículo publicado por Studenski<sup>(20)</sup> en 2011 sugiere la velocidad de la marcha como un buen método predictivo único de la esperanza de vida. La velocidad de la marcha se calculó para cada participante utilizando la distancia en metros (m) y el tiempo en segundos (s). Todos los estu-

dios utilizaron instrucciones para caminar al ritmo habitual, desde parado y una distancia aproximada de 6 m. Para los hombres de 75 años, la supervivencia a 10 años osciló entre un 19% entre aquellos con una velocidad de <0,4m/s y un 87% para aquellos con una velocidad >1,4 m/s. La supervivencia es variable entre pacientes y, por tanto, las estimaciones de supervivencia deben ser individualizadas y tenerse presente a la hora de decidir si iniciar una detección precoz y todo lo que ello supone para el paciente.

### Cribado del estado de salud

La evaluación de la esperanza de vida y el estado de salud son importantes en la toma de decisiones clínicas para la detección, el diagnóstico y el tratamiento del CaP.

Dado que la edad cronológica a la que se debe finalizar el cribado sigue siendo controvertida, se debe tener en cuenta no sólo la esperanza de vida del paciente, sino también, su fragilidad y sus comorbilidades (su edad biológica). La comorbilidad es al menos tan importante como la edad.

El grupo de trabajo internacional SIOG PCa (International Society of Geriatric Oncology)<sup>(21)</sup> recomienda que el tratamiento para adultos mayores de 70 años se base en una evaluación sistemática del estado de salud utilizando la herramienta de detección G8 (Geriatric 8) y una valoración cognitiva con el test Mini-COG. Esta herramienta ayuda a discriminar entre aquellos

pacientes que son subsidiarios de recibir tratamiento con buen estado de salud (inicial o tras optimización/resolución de su problema geriátrico) frente a aquellos con fragilidad irreversible (capacidad reducida para responder a factores estresantes) que se beneficiarían de un tratamiento adaptado o paliativo. La valoración de comorbilidades utilizada por la EAU se basa en la Clasificación de puntuación de enfermedad acumulada en geriatría (CISRG) y en el Índice de comorbilidad de Charlson (ICC).

Por último, un estudio de enero de 2024 de Nahvijou<sup>(22)</sup> estima la edad de finalización del cribado de CaP valorando a qué edad los daños superan los beneficios de la detección precoz considerando dos factores individuales cruciales como son el riesgo de cáncer de próstata y la gravedad de las comorbilidades. Refieren que mediante una estimación matemática estratificando a los varones en diferentes grupos de riesgo con estos dos factores se puede mejorar la toma de decisiones individualizada sobre la detección del CaP, mejorar la eficiencia y los costes del cribado.

Por tanto, en aquellos pacientes en los que tenemos dudas de si solicitar pruebas de detección de CaP debido a su edad cronológica, podríamos realizar este tipo de valoraciones para poder saber si el paciente es frágil o no, o si tiene muchas comorbilidades o mayor riesgo de CaP que la población general. Los pacientes con fragilidad o con

muchas comorbilidades, tienen un mayor riesgo de mortalidad competitiva y de mayores efectos secundarios del tratamiento del cáncer de próstata, por lo que, si no son subsidiarios de tratamiento, podríamos valorar declinar la solicitud de las pruebas de detección en este subgrupo de pacientes.

### CONCLUSIONES

Si ya en la población general hay que plantearse con detenimiento el equilibrio entre los beneficios (reducción del cáncer de próstata metastásico y la mortalidad por CaP) versus los daños (ansiedad, falsos positivos, sobrediagnóstico, efectos secundarios de la biopsia de próstata y los tratamientos) del cribado del CaP, en la población geriátrica esto cobra mayor relevancia y es más controvertido. Se ha propuesto modular, mediante enfoques de cribado personalizados estratificados por riesgo, esta balanza de forma que el paciente obtenga el máximo beneficio con los mínimos riesgos.

A pesar de todo lo expuesto previamente, se desconoce actualmente la edad ideal a la que suspender el cribado en personas asintomáticas con niveles normales de PSA. Se necesita un equilibrio entre limitar las biopsias/sobrediagnósticos innecesarios y maximizar la detección de enfermedad agresiva que podría amenazar la vida de las personas mayores.

En pacientes seleccionados que son muy sanos con una esperanza

de vida estimada de al menos diez años, es razonable realizar pruebas de detección continuas cada dos o cuatro años después de un consenso médico-paciente, ya que estos pacientes tienen más probabilidades de beneficiarse de las intervenciones terapéuticas, si están indicadas. Sin embargo, para los pacientes con una esperanza de vida estimada de menos de diez años, es poco probable que la detección proporcione un beneficio en términos de mortalidad general o específica de la enfermedad. Los médicos pueden valorar suspender o prolongar sustancialmente el intervalo de repetición de pruebas para pacientes de 75 años o más si el PSA es  $< 3$  ng/ml.

Por todo ello, las preferencias del paciente, su esperanza de vida individual, su estado de salud, su fragilidad y comorbilidad, no sólo su edad cronológica, deben ser centrales en las decisiones clínicas en la detección precoz del cáncer de próstata en personas mayores. La prueba de PSA no debe considerarse por sí sola en el cribado, sino como parte de un enfoque multifactorial. Así mismo, más que una edad determinada para interrumpir el cribado del CaP, hay una edad personalizada para hacerlo. Quizás en un futuro cercano con los avances de la inteligencia artificial obtengamos modelos de estimación de la edad óptima de finalización del cribado del CaP para cada paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. SEOM. Las cifras del cáncer en España - Sociedad Española de Oncología Médica, REDECAN [Internet]. 2023. 9 p. Available from: [https://seom.org/images/Las\\_cifras\\_del\\_Cancer\\_en\\_Espana\\_2023.pdf](https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf)
2. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Campbell-Walsh urología. In: Vol 2. 10ª. Médica Panamericana; 2015. p. 1275–304.
3. Jalón Monzón A, Escaf Barmadah S, Viña Alonso LM, Jalón Monzón M. Aspectos actuales sobre el cribado en el cáncer de próstata. *Semergen*. 2017;43(9):387–93.
4. Zhang Z, Tian A, Che J, Miao Y, Liu Y, Liu Y, et al. Application and optimization of prostate-specific antigen screening strategy in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review. *Front Oncol*. 2023;13(January):1–11.
5. NCCN Guidelines. Prostate Cancer Early Detection [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org). 2018;(March):2020.
6. Mottet N. et al. Guidelines on Prostate Cancer. *European Association of Urology (EAU)*. 2023; Available from: <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
7. Wei JT, Barocas D, Carlsson S et al. Early detection of prostate cancer: AUA/SUO guideline part I: prostate cancer screening. *J Urol* 2023;210(1)45-53. <https://www.auanet.org/guidelines-and-quality/guidelines/early-detection-of-prostate-cancer-guidelines>
8. Sun L, Caire AA, Robertson CN et al. Men older than 70 years have higher

- risk prostate cancer and poorer survival in the early and late prostate specific antigen eras. *J Urol* 2009;182:2242-2248 [Internet]. Available from: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19758616](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19758616)
9. Bechis SK, Carroll PR CM. Impact of age at diagnosis on prostate cancer treatment and survival. *J Clin Oncol* 2011;29:235-241 [Internet]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21135285>
  10. Clark R, Vesprini D NS. The effect of age on prostate cancer survival. *Cancers (Basel)* 2022;14 [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36077685>.
  11. Scosyrev E, Messing EM, Mohile S et al. Prostate cancer in the elderly: frequency of advanced disease at presentation and diseasespecific mortality. *Cancer* 2012;118:3062-3070 [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22006014>
  12. Pettersson A, Robinson D, Garmo H et al. Age at diagnosis and prostate cancer treatment and prognosis: a population-based cohort study. *Ann Oncol* 2018;29:377-385 [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29161337>
  13. Grenabo Bergdahl A, Holmberg E MS et al. Incidence of prostate cancer after termination of screening in a population-based randomised screening trial. *Eur Urol* 2013; 64 703.
  14. Gulati R, Gore JL ER. Comparative effectiveness of alternative prostate-specific antigen--based prostate cancer screening strategies: model estimates of potential benefits and harms. *Ann Intern Med* 2013;158:145-153 [Internet]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23381039>
  15. Lansdorp-Vogelaar I, Gulati R MA et al. Personalizing age of cancer screening cessation based on comorbid conditions: Model estimates of harms and benefits. *Ann Intern Med* 2014; 161 104.
  16. Vickers AJ, Cronin AM, Bjork T et al. Prostate specific antigen concentration at age 60 and death or metastasis from prostate cancer: case-control study. *BMJ* 2010;341:c4521 [Internet]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20843935>.
  17. Schaeffer EM, Carter HB, Kettermann A et al. Prostate specific antigen testing among the elderly--when to stop? *J Urol* 2009;181:1606- 1614; Discuss 1613-1604 [Internet]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19246059>.
  18. Instituto Nacional de Estadística (INE) [Internet]. Available from: <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=36775#!tabs-tabla> y [https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica\\_C&cid=1254736177004&menu=ultiDatos&idp=1254735573002](https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736177004&menu=ultiDatos&idp=1254735573002)
  19. Hawken SR, Auffenberg GB, Miller DC, Lane BR, Cher ML, Abdollah F, Cho H GK for MUSIC. Calculating life expectancy to inform prostate cancer screening and treatment decisions. *BJU Int* 2017 Jul;120(1):9-11 doi 10.1111/bju.13812 Epub 2017 Mar 10 PMID 28199761.
  20. Studenski, S. et al. Gait speed and survival in older adults. *JAMA*, 2011 305 50.

21. Boyle, H.J. et al. Updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology on prostate cancer management in older patients. *Eur J Cancer*, 2019 116 116.
22. Nahvijou A, Hadian MMN. Finding the PSA-based screening stopping age using prostate cancer risk. *Cancer Treat Res Commun* 2024;38100791.



## **2. CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN NO METASTÁSICO**

---

Pilar M<sup>a</sup> Samper Ots

### INTRODUCCION

El Cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) se define como<sup>1,2</sup> un cáncer de próstata en tratamiento de privación androgénica (TDA) que progresa a pesar de tener cifras de testosterona en rango de castración < 50 ng/dL o 1.7 nmol/L. La progresión puede ser cualquiera de las siguientes: 1) Progresión bioquímica: tres ascensos consecutivos de PSA separados por 1 semana, que resulte en dos ascensos del 50% sobre el nadir, con PSA > 2 ng/ml, o 2) Progresión radiológica: la aparición de dos ó más nuevas lesiones óseas en pruebas de imagen o de una lesión de tejido blando según los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours).<sup>3</sup>

Se ha estimado que la prevalencia de CPRC en los pacientes con cáncer de próstata es del 17,8% y la mediana de supervivencia está entre los 9 y los 30 meses, lo que depende en gran medida de la presencia de metástasis<sup>4</sup>.

El Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3 (PCWG3), establece 5 subtipos de CPRC<sup>5</sup> en función del tipo de diseminación:

1.- recurrencia local de cáncer de próstata tras prostatectomía radical o persistencia de enfermedad en la próstata o en el lecho prostático tras Radioterapia y tratamiento de privación androgénica (ADT), sin evidencia de metástasis en las pruebas de imagen convencional.

2.- CPRC no metastásico (CPRCnm): elevación del PSA sin detectar enfermedad local en la próstata, ni en los ganglios linfáticos fuera de la pelvis verdadera por CT o RM (permitidos ganglios linfáticos de hasta 1.5 cm en el eje corto en la pelvis), ni metástasis óseas ni viscerales en las pruebas de imagen convencional (CT y Gamma-grafía ósea).

3.- diseminación nodal en la pelvis (ganglios linfáticos de 1 cm) y/o fuera de la pelvis sin evidencia de metástasis óseas ni viscerales.

4.- metástasis óseas con o sin enfermedad nodal sin evidencia de metástasis viscerales.

5.- metástasis viscerales con o sin diseminación a otros sitios.

Aproximadamente el 30% de los pacientes con CPRC podrían no tener metástasis en el momento del diagnóstico, estando en una situación que denominamos **CPRC no metastásico** incluiría por lo tanto los subtipos 1, 2 y el 3 (sólo con enfermedad ganglionar pélvica que sería N1). Esta proporción depende en gran medida de la sensibilidad de las pruebas diagnósticas que utilicemos. Es importante destacar que en la definición se considera que para el diagnóstico solo se realizan pruebas de imagen convencional. En un estudio en vida real, dada la utilización de pruebas de imagen de nueva generación, se ha estimado una incidencia de CPRCnm de sólo 1,1-2,1%<sup>6</sup>.

## PRONÓSTICO DEL CPRCNM

Los pacientes con CPRCNm suelen tener una buena situación clínica, asintomáticos y con buena calidad de vida, pero aproximadamente, un tercio de estos pacientes desarrollarán metástasis óseas en los 2 primeros años tras el diagnóstico. La aparición de metástasis es el factor más importante para el riesgo de muerte, la supervivencia en pacientes con CPRCN metastásicos es de 1.5 a 2 años<sup>7</sup>. Por lo tanto, el objetivo en los pacientes CPRCNm es retrasar el desarrollo de metástasis para aumentar su supervivencia global (OS).

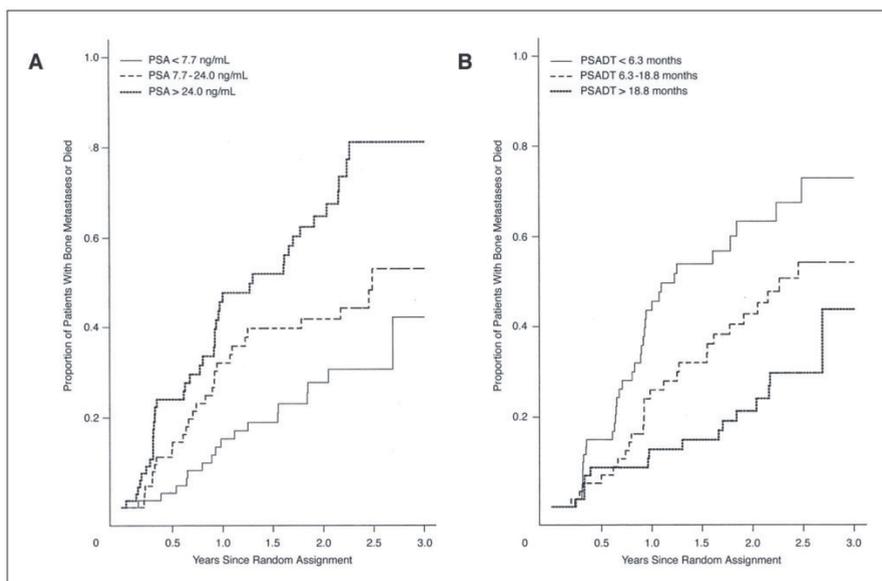
Los factores pronósticos más importantes para el desarrollo de metás-

tasis son: el nivel de PSA y el tiempo de duplicación del PSA (PSADT), que se correlacionan con la aparición de metástasis óseas y con la muerte. (Figura 1)<sup>8</sup>.

El PSADT se correlaciona con la supervivencia libre de metástasis (MFS). Un PSADT < 3 meses tiene una MFS de 9 meses mientras que los pacientes con PSADT de >15 meses tienen una MFS de 50 meses<sup>9</sup>. Se ha considerado que un PSADT ≤ 10 meses es un factor de alto riesgo para el desarrollo de metástasis.

## TRATAMIENTO CPRCNM

Tres ensayos clínicos fase III (SPARTAN, PROSPER y ARAMIS) han de-



**Figura 1.-** Tiempo Kaplan-Meier a metástasis óseas o muerte según el nivel de PSA y el tiempo de duplicación de PSA. J Clin Oncol 2013. 31: 3800-3806.

mostrado aumentar la MFS y la OS en pacientes con CPRCnm al añadir a la ADT un antiandrógeno de nueva generación (Apalutamida, Enzalutamida o Darolutamida, respectivamente). En base a estos estudios, las guías recomiendan el uso de terapia de privación de andrógenos (ADT) en combinación con un inhibidor del receptor androgénico (ARI) de segunda generación para el tratamiento de los pacientes diagnosticados de CPRCnm.<sup>1,2</sup>

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha autorizado los 3 fármacos en el tratamiento del CPRCnm con alto riesgo de desarrollar metástasis.

Los 3 estudios fase III tenían en común:

- Las características de los pacientes: CPRC (definido como PSA > 2 ng/ml con testosterona < 50 ng/ml) sin evidencia de metástasis con pruebas de imagen convencional (CT o RM y Gammagrafía ósea), con alto riesgo de metástasis (definido como PSADT  $\leq$  10 meses) y ECOG 0-1.

- Se permitía la enfermedad local si existía enfermedad ganglionar pélvica, el tamaño de los ganglios era inferior a 2 cm en el SPARTAN y el ARAMIS, pero solo inferior a 1.5 cm en el caso del PROSPER.

- La aleatorización fue 2:1

- Estratificaron por el PSADT (< 6 meses vs 6-10 meses) y por la utilización de agentes reabsortivos.

- El objetivo principal en todos los estudios fue la supervivencia libre de metástasis (MFS) y uno de los objetivos secundarios la supervivencia global (OS).

La edad media de los pacientes en los tres estudios fue 74 años, por lo que podemos decir que son representativos para los pacientes mayores.

### Eficacia

El estudio SPARTAN<sup>10</sup> evalúa Apalutamida frente a placebo en 1207 pacientes. Los pacientes fueron estratificados también por la afectación local o regional (N0 vs. N1). Se incluyó también como objetivo exploratorio la supervivencia libre de segunda progresión (PFS2), es el único estudio que lo analiza. La mediana de MFS fue 40.5 meses en el grupo de Apalutamida vs. 16,2 meses en el grupo placebo (HR 0.28,  $p < 0.001$ ), con una reducción del riesgo de metástasis del 72%, con beneficio significativo en todos los subgrupos. En el análisis final<sup>11</sup>, con un seguimiento de 52 meses, la OS media en el grupo de Apalutamida fue 73,9 meses vs. 59,9 meses en el grupo placebo (HR 0.69,  $p = 0.0002$ ), reducción del riesgo de muerte del 31% y con beneficio en todos los subgrupos (Figura 2).

Uno de los subgrupos analizados es la edad, < 65 años vs  $\geq$  65 años, 149 pacientes tenían < de 65 años y 1058 pacientes  $\geq$  65 años. Los pacientes < 65 años no alcanzaron la mediana de OS ni en el grupo de apalutamida

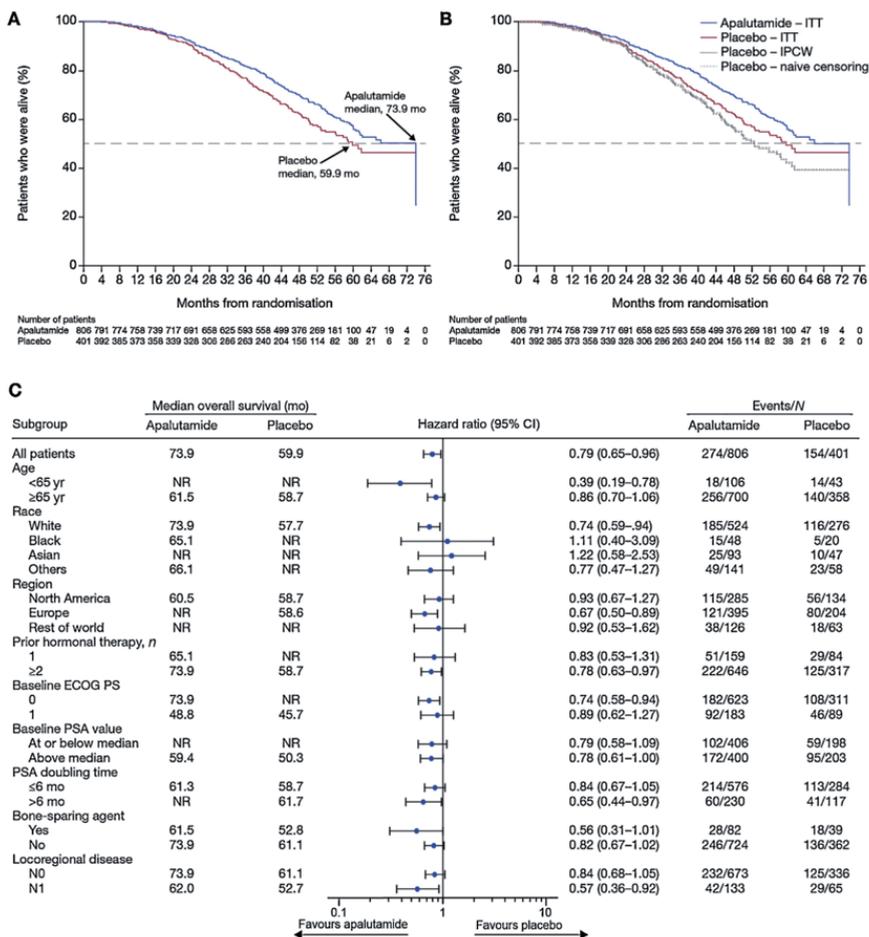


Figura 2. Estudio SPARTAN. Supervivencia Global (OS): (A) Estimación OS Kaplan-Meier (B) Estimación OS Kaplan-Meier ajustado por el crossover de placebo a apalutamida, y (C) análisis por subgrupos forest plot.

da ni en el grupo placebo, pero había un beneficio a favor del brazo de apalutamida con una HR de 0.39 y en los pacientes <sup>3</sup> 65 años la mediana de OS en el brazo de apalutamida fue de 61.5 meses vs 58.7 meses en el bra-

zo de placebo, con una HR de 0.86 el beneficio a favor del brazo de apalutamida se mantenía, pero era mucho menor.

El estudio PROSPER <sup>12,13</sup> evalúa Enzalutamida frente a placebo en

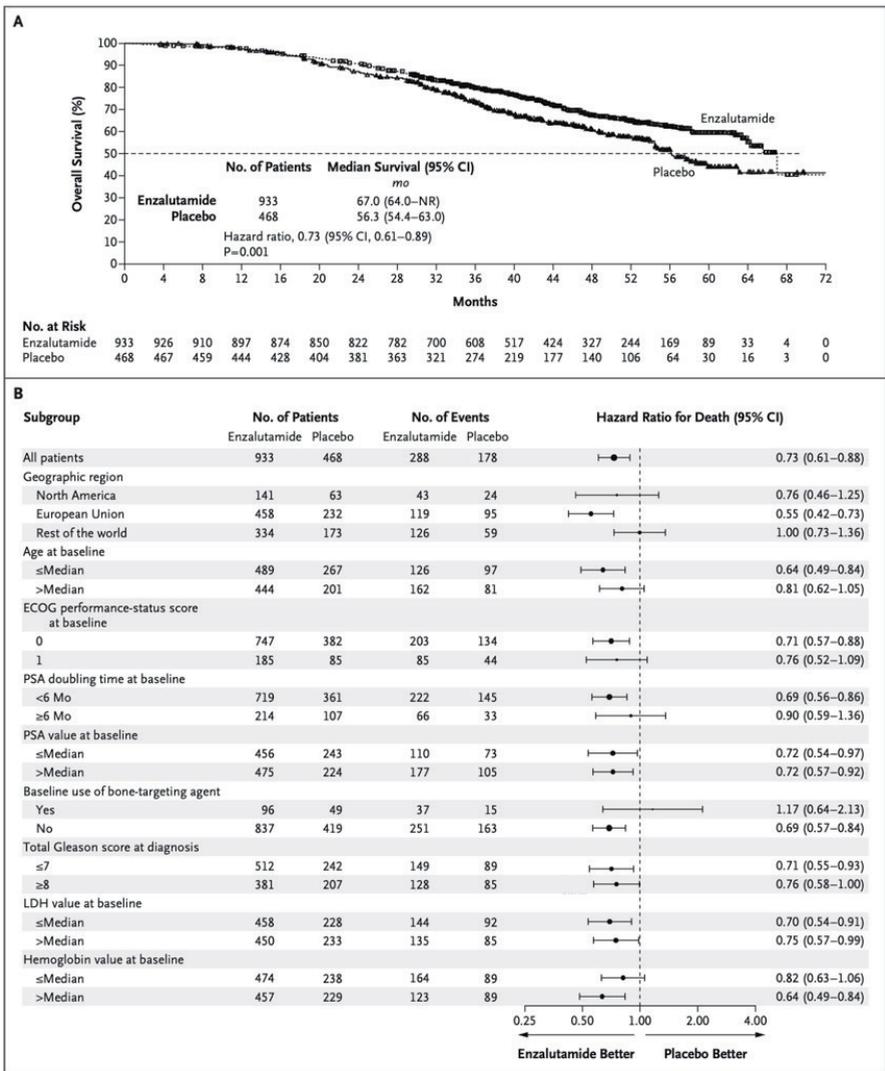


Figura 3. Estudio PROSPER. Supervivencia Global (OS): (A) Estimación OS Kaplan-Meier. (B) análisis por subgrupos forest plot.

1401 pacientes. Con un seguimiento medio de 52 meses, la mediana de MFS fue 36,6 meses en el bra-

zo de Enzalutamida vs. 14,7 meses en el brazo de placebo, (HR 0.29, p<0.001) una reducción del riesgo

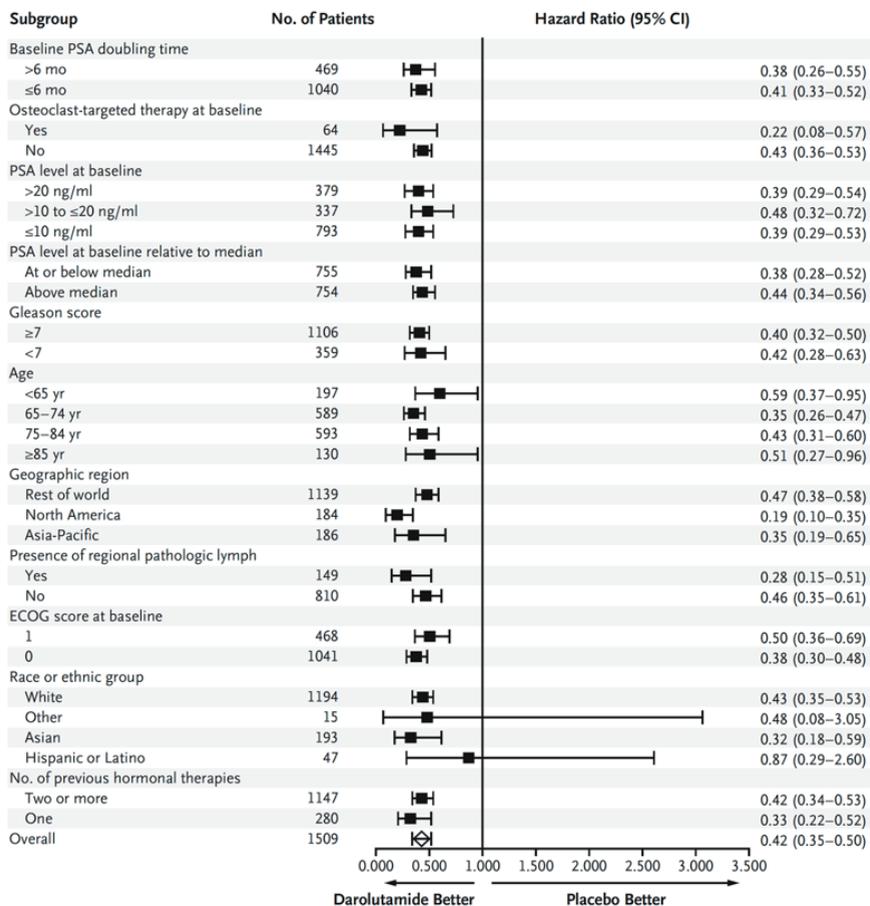


Figura 4. Supervivencia libre de metástasis. Análisis por subgrupos. Estudio ARAMIS.

de metástasis del 71%. La mediana de OS fue 67 meses en el brazo de Enzalutamida vs. 56,3 meses en el brazo Placebo, (HR 0.73,  $p=0.001$ ) una reducción del riesgo de muerte del 27% con beneficio en todos los subgrupos excepto en los pacientes que recibían terapia reabsortiva (Figura 3).

Uno de los subgrupos analizados también es la edad, 756 pacientes tenían  $\leq 74$  años y 645 pacientes  $>74$  años. En ambos grupos de pacientes se mostraba un beneficio en la OS a favor del brazo de Enzalutamida, pero el beneficio era mayor en los pacientes  $\leq 74$  años con una HR de 0.64 que en los  $>74$  años con una HR de 0.8.

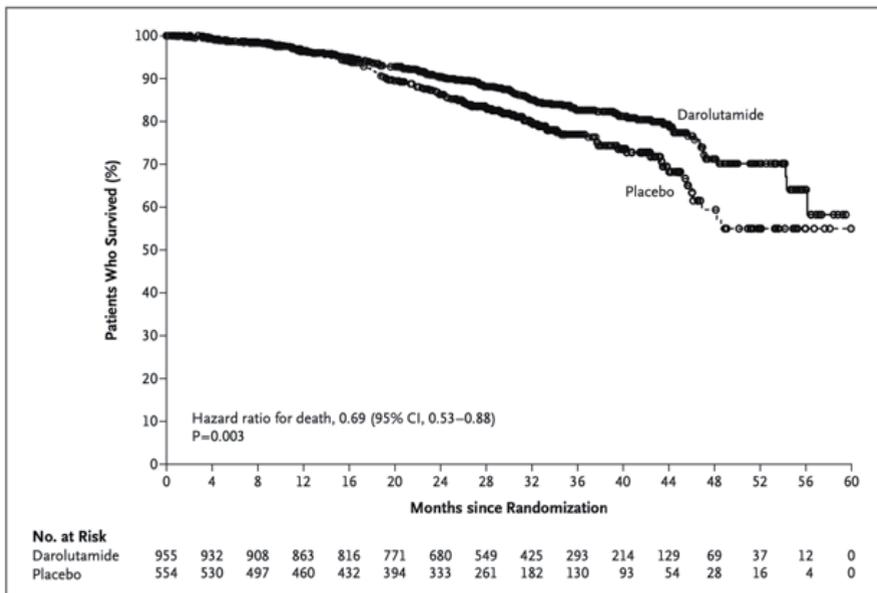


Figura 5. Estudio ARAMIS. Estimación Supervivencia Global Kaplan-Meier.

En un análisis post hoc del estudio PROSPER, se ha evaluado el beneficio en la supervivencia en relación con la edad<sup>14</sup>. Entre los 1401 pacientes incluidos en el estudio con una mediana de edad de 74 años (rango de 50 a 95 años), 425 pacientes tenían < 70 años (274 en el brazo de enzalutamida y 151 en el brazo de placebo) y 970 pacientes tenían <sup>3</sup> 70 años (656 en el brazo de enzalutamida y 314 en el brazo de placebo). El beneficio de enzalutamida en la OS no se correlacionaba con la edad, no hubo diferencias significativas estadísticamente entre los <sup>3</sup> 70 años vs. < 70 años (p=0.063)

El estudio ARAMIS<sup>15,16</sup> evalúa Darolutamida frente a placebo en 1509 pa-

cientes. Con un seguimiento medio de 29 meses, la mediana de MFS fue de 40.4 meses en el brazo de Darolutamida vs. 18.4 meses en el brazo de placebo (HR 0.41, p>0.0001) reducción del riesgo de metástasis del 59%. En el análisis por subgrupos de la MFS, todos los subgrupos se beneficiaban del tratamiento con Darolutamida (figura 4). Todos los grupos de edad mostraron beneficio significativo con Darolutamida: 197 pacientes <65 años (HR 0.59), 589 pacientes entre 65-74 años (HR 0.35), 593 pacientes entre 75-84 años (HR 0.43) y 130 pacientes <sup>3</sup> 85 años (HR 0.51). La mediana de OS no alcanzada en ninguno de los brazos (HR 0.69, p=0.003) re-

ducción del riesgo de muerte del 31% (Figura 5).

### Efectos adversos (EA)

En el estudio SPARTAN<sup>11</sup> la duración media de tratamiento fue 32,9 meses con apalutamida y 11.5 meses con placebo, la incidencia de EA de cualquier grado fue similar con apalutamida que con placebo. La incidencia de efectos adversos grado 3 o mayor fue del 56% con apalutamida y 36% con placebo. Los efectos adversos más frecuentes fueron: fatiga (33%), HTA (28%), diarrea (23%), caídas (22%), náuseas (20%), artralgias (20%), pérdida de peso (20%), dolor de espalda (18%) y sofocos (15%).

En el estudio PROSPER<sup>13</sup> la duración media del tratamiento fue 33,9

meses en el grupo de Enzalutamida y 14,2 meses en el grupo placebo. En los primeros 3-6 meses se observó una mayor tasa de EA en el grupo de enzalutamida, pero al analizar la tasa de EA por 100 pacientes año la incidencia era similar. La incidencia de efectos adversos grado 3 o mayor fue del 48% con enzalutamida y 27% con placebo. Los efectos adversos más frecuentes fueron: fatiga (46%), eventos musculoesqueléticos (34%) fracturas (18%), HTA (18%), caídas (18%), deterioro cognitivo (8%). En el análisis post hoc del estudio PROSPER<sup>14</sup>, los pacientes <sup>3</sup> 70 años tratados con enzalutamida tuvieron más caídas (7.2 vs 3.8) y fracturas (7.2 vs 4.3) que el brazo placebo (Figura 6).

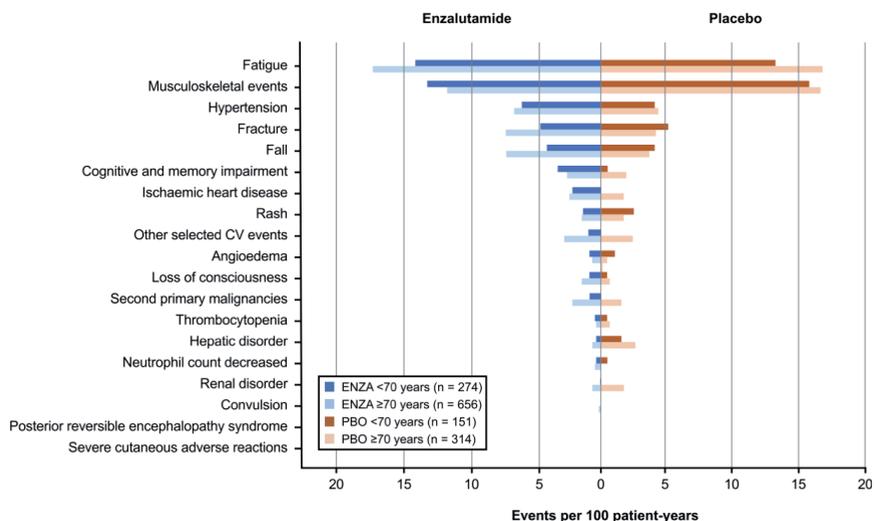


Figura 6.- Efectos adversos ajustados por subgrupo de edad < 70 años versus <sup>3</sup> 70 años. Análisis post hoc estudio PROSPER<sup>14</sup>.

En el estudio ARAMIS<sup>15</sup> la duración media del tratamiento fue 25,8 meses con darolutamida y 11,6 meses en el grupo placebo. La incidencia de EA fue muy baja. El único EA observado con una incidencia por encima del 10% fue la fatiga (13,2%), el resto de EA tuvo una incidencia <5%. Darolutamida tiene una estructura química distinta a apalutamida y enzalutamida, es una molécula más polar con una estructura flexible<sup>17</sup>. Esta particularidad hace que darolutamida tenga una menor penetración de la barrera hematoencefálica: estudios preclínicos mostraron que la concentración de darolutamida en el cerebro era cercana al límite inferior de cuantificación, con niveles aproximadamente 30 veces y 50 veces inferiores a apalutamida y enzalutamida, respectivamente<sup>18</sup>. Y un menor riesgo de potenciales interacciones farmacológicas: apalutamida y enzalutamida son fuertemente metabolizados por el citocromo P450 (CYP) 2C8 y CYP3A4, además son inductores potentes del CYP3A4. Por el contrario, darolutamida es un inductor suave CYP3A4 y no inhibe las enzimas CYP, indicando menor potencial de interacciones mediadas por CYP con otros medicamentos, lo que supone un beneficio adicional de darolutamida para una población mayor y posiblemente polimedicada<sup>19</sup>.

Una revisión sistemática y metaanálisis en red<sup>20</sup>, de ensayos clínicos placebo controlados en CPRCnm, compara

la seguridad y eficacia de Apalutamida, Enzalutamida y Darolutamida en este escenario de pacientes y concluyen que Apalutamida es la mejor opción de tratamiento en cuanto a MFS y Supervivencia libre de progresión de PSA (PSA PFS), que Apalutamida y Enzalutamida son más eficaces que Darolutamida para la MFS y PSA PFS, pero sin embargo Darolutamida es la mejor tolerada de los 3 fármacos con una tasa de efectos adversos similar al placebo. Darolutamida se asoció con pocos efectos y menos severos en el SNC que enzalutamida y apalutamida como convulsiones (enzalutamida 11%, apalutamida 15,6% y darolutamida 4,2%), deterioro cognitivo/mental (enzalutamida 5%, apalutamida 5,1% y darolutamida 0,4%) o mareos (enzalutamida 10%, apalutamida 9,3% y darolutamida 4,5%). Este metaanálisis se realizó cuando solo se habían publicado los resultados intermedios de los ensayos clínicos y todavía no se había demostrado beneficio significativo en la OS.

Rodríguez-Vida et al<sup>21</sup>, publican otra revisión sistemática y metaanálisis sobre el impacto de los nuevos tratamientos sistémicos en CPRCnm donde analizan los tres ensayos clínicos, pero cuando ya se habían publicado los resultados finales. Las conclusiones son que con estos fármacos se consigue reducir el riesgo de muerte un 26%, con unas HR que oscilan entre 0,69 (ARAMIS) y 0,78 (SPARTAN). Se observa un beneficio neto del tra-

**Tabla 1.** Resumen de la eficacia de los estudios<sup>21</sup>.

Study	SPARTAN <sup>14</sup>	PROSPER <sup>15</sup>	ARAMIS <sup>13</sup>
Comparators	Apalutamida vs. placebo	Enzalutamida vs. placebo	Darolutamida vs. placebo
MFS			
Median, months	40.5 vs. 16.2	36.6 vs. 14.7	40.4 vs. 18.4
HR (95% CI)	0.28 (0.23–0.35)	0.29 (0.24–0.35)	0.41 (0.34–0.50)
Net benefit, months	24.3	21.9	22.0
OS			
Median, months (95% CI)	73.9 (61.2–NR) vs. 59.9 (52.8–NR)	67.0 (64.0–NR) vs. 56.3 (54.4–63.0)	NR vs. NR
HR (95% CI)	0.78 (0.64–0.96); P = .016	0.73 (0.61–0.89); P = .001	0.69 (0.53–0.88); P = .003
Net benefit, months	14	10.7	–
Protocol defined events at Final analysis	427	596	240
Final analysis	428	466	254
Sensitivity analysis, OS HR	0.69	–	0.59–0.68 <sup>23</sup>
Net benefit	21.1	–	–
Treatment duration, months	32.9 vs. 11.5	33.9 vs. 14.2	25.8 vs. 11.6
In patients who underwent crossover <sup>a</sup>	26.1	14.5	11.0
Subsequent treatment, n (%)	386 (48.1) vs. 285 (71.6)	310 (33.3) vs. 303 (65.2)	141 (14.8) vs. 307 <sup>b</sup> (55.4)
% active treatments after discontinuation/total discontinuations	68.2 vs. 88.5	56.1 vs. 65.2	29.0 vs. 55.4

Abbreviations: CI = confidence interval; HR = hazard ratio; MFS = metastasis-free survival; NA/NR = not available/not reported; NR = not reached; OS = overall survival.

<sup>a</sup> medians refer to time on active treatment after crossover from placebo arm

<sup>b</sup> including 170 patients which crossed from placebo to receive darolutamida

tamiento activo frente al grupo control de 11 a 14 meses de OS con enzalutamida y apalutamida respectivamente, mientras que en el estudio ARAMIS todavía no se había alcanzado la mediana de supervivencia (Tabla 1).

Con respecto a los EA se observa que la mayor incidencia de EA en el grupo placebo fue en el estudio SPARTAN (93,7%) comparado con PROSPER (81,7%) y ARAMIS (79,2%), también tuvo la mayor incidencia de EA grado 3 o mayor (Tabla 2). Una de las causas puede ser que en el SPARTAN el seguimiento se realizaba cada 4 semanas mientras que en el PROSPER y el ARAMIS se realizaba cada 16 semanas, y también que la mediana de duración del tratamiento fue más corta en el ARAMIS. A pesar de las dife-

rencias en el seguimiento y el tiempo de exposición al fármaco, este análisis demuestra que (1) enzalutamida se asoció con mayor riesgo relativo de fatiga, HTA, caídas y fracturas, (2) apalutamida se asoció con mayor riesgo relativo de rash y diarrea y (3) los datos actualizados de los períodos de tratamiento doble ciego y abierto de ARAMIS mostraron aumentos en la incidencia de EA de cualquier grado, graves y de grado 3/4 con un seguimiento y una exposición al tratamiento más prolongados. Por lo tanto, el perfil de seguridad de darolutamida en ARAMIS debe tomarse en el contexto de la menor duración del seguimiento y exposición al fármaco activo en comparación con SPARTAN y PROSPER.

**Tabla 2.** Resumen de la efectos adversos de los estudios<sup>21</sup>.

	SPARTAN <sup>14</sup>	PROSPER <sup>15</sup>	ARAMIS <sup>13</sup>	
			Double-blind study	Open-label extension
Comparators	Apalutamida vs. placebo	Enzalutamida vs. placebo	Darolutamida vs. placebo	
Median duration of treatment, months	32.9 vs. 11.5	33.9 vs. 14.2	18.5 vs. 11.6	25.8 vs. 11.6
Any grade AEs, % patients (RR)				
Fatigue	33 vs. 21 (1.6)	46 vs. 22 (2.1)	13.2 vs. 8.3 (1.6)	14.3 vs. 8.3 (1.7)
Hypertension	28 vs. 21 (1.3)	18 vs. 6 (3.0)	7.8 vs. 6.5 (1.2)	9.0 vs. 6.5 (1.4)
Falls	22 vs. 9.5 (2.3)	18 vs. 5 (3.6)	5.2 vs. 4.9 (1.1)	6.9 vs. 4.9 (1.4)
Fractures	18 vs. 7.5 (2.4)	18 vs. 6 (3.0)	5.5 vs. 3.6 (1.5)	8.3 vs. 3.6 (2.3)
Rash	26 vs. 6.3 (4.1)	4 vs. 3 (1.2)	3.1 vs. 1.1 (2.8)	3.8 vs. 1.1 (3.5)
Diarrhea	23 vs. 15 (1.5)	12 vs. 10 (1.2)	–	–
Musculoskeletal events	–	34 vs. 23 (1.5)	–	–
Cardiac arrhythmia	–	–	7.3 vs. 4.3 (1.7)	–
Hot flush	15 vs. 8.5 (1.7)	14 vs. 8 (1.8)	6 vs. 4.5 (1.3)	–
Grade 3–4 AEs, % patients (RR) <sup>a</sup>				
Fatigue	0.9 vs. 0.3 (3.0)	4 vs. 1 (4.0)	0.4 vs. 0.9 (0.4)	–
Hypertension	16 vs. 12 (1.3)	6 vs. 2 (3.0)	3.5 vs. 2.3 (1.5)	–
Falls	2.7 vs. 0.8 (3.3)	2 vs. 1 (2.0)	0.9 vs. 0.7 (1.3)	–
Fractures	4.9 vs. 1 (4.9)	–	1.0 vs. 0.9 (1.1)	–
Rash	5.2 vs. 0.3 (17.3)	–	0.2 vs. 0.2 (1.0)	–
Diarrhea	1.5 vs. 0.5 (3.0)	1 vs. <1 (1.3)	–	–
Cardiac arrhythmia	–	–	1.8 vs. 0.7 (2.6)	–
Hot flush	0.0 vs. 0.0	–	0.0 vs. 0.0	–

AE = adverse event; RR = relative risk.

<sup>a</sup> PROSPER reported grade ≥3 AEs. –, not reported

## CALIDAD DE VIDA

Los pacientes con CPRCnm con frecuencia son mayores y generalmente dan más importancia a conservar la calidad de vida, que incluso a aumentar la supervivencia. En todos estos estudios se ha evaluado la calidad de vida.

En el estudio SPARTAN se usaron los cuestionarios de resultados comunicados por los propios pacientes FACT-P y FACT-G (evaluación funcional del tratamiento antineoplásico: próstata y general) y el cuestionario EuroQol de 5 dimensiones y 3 niveles (EQ-5D-3L). En comparación con los

pacientes que recibieron el placebo, las medias en los grupos de las puntuaciones de los resultados comunicados por los pacientes mostraron que, en los pacientes que recibieron apalutamida, la puntuación total en FACT-P, la puntuación de FACT-G, la puntuación de subescalas de FACT-P y EQ-5D-3L se mantenían en relación con los valores iniciales y no cambiaban con el tiempo, mientras que con el placebo se producía un mayor descenso en la puntuación total de FACT-P, la puntuación de FACT-G, la puntuación de subescalas de FACT-P y EQ-5D-3L en comparación con la apalutamida<sup>22</sup>.

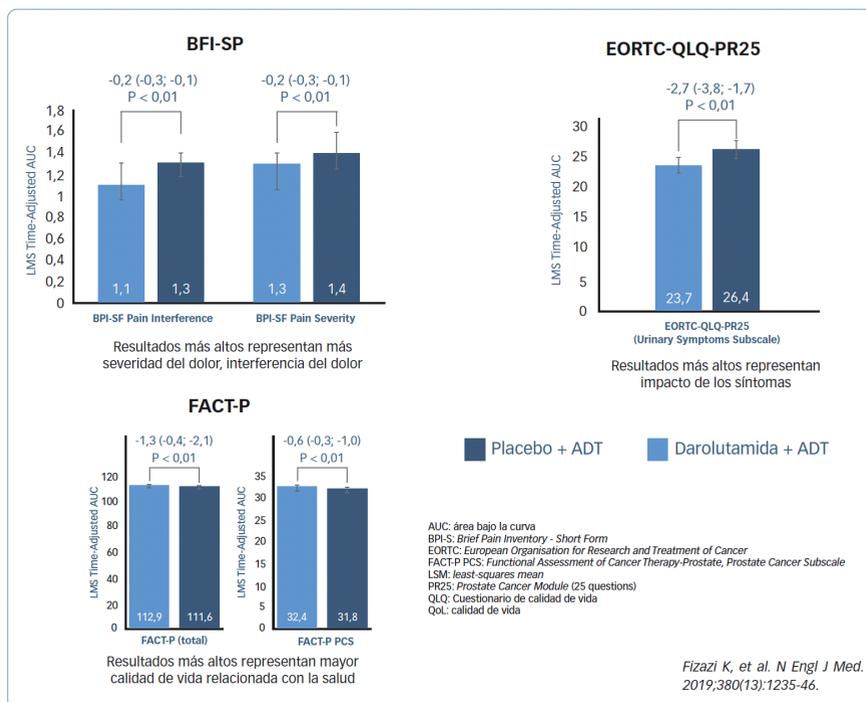
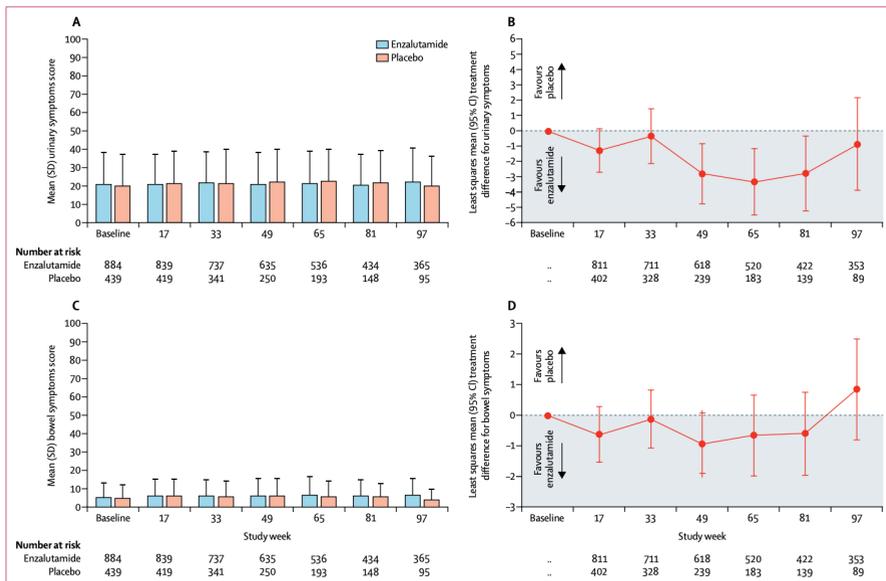


Figura 7. Efectos de darolutamida sobre calidad de vida comparado con placebo<sup>25</sup>.

En el estudio ARAMIS<sup>15</sup> la calidad de vida informada por los pacientes fue similar en el grupo de darolutamida y en el grupo de placebo. Las diferencias en las puntuaciones medias favorecieron a la darolutamida y fueron significativas para BPI-SF (puntuaciones de intensidad del dolor e interferencia del dolor), FACT-P (bienestar físico, bienestar emocional, PCS, general, FACT- P total e índice de resultados del ensayo) y la subescala de síntomas urinarios EORTC-QLQ-PR25, aunque no se alcanzaron los umbrales clínicamente significativos (Figura 7).

En el estudio PROSPER la evaluación de calidad de vida se realizó con el BPI-SF, EORTC QLQ-PR25, FACT-P y el EQ-5D-5L. Los pacientes con cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración que recibieron enzalutamida tuvieron una supervivencia libre de metástasis más prolongada que aquellos que recibieron placebo, al tiempo que mantuvieron bajos niveles de dolor y carga de síntomas de cáncer de próstata y una alta calidad de vida relacionada con la salud. La enzalutamida mostró un beneficio clínico al retrasar la progre-



**Figura 8.** Cambios en el score EORTC QLQ-PR25 (A,B) síntomas urinarios y (C,D) síntomas intestinales. Estudio PROSPER<sup>24</sup>.

sión del dolor, el empeoramiento de los síntomas y la disminución del estado funcional, en comparación con el placebo (Figura 8)<sup>23</sup>.

### RESULTADOS EN VIDA REAL

En ASCO GU 2023, se han comunicado los resultados del primer estudio retrospectivo comparativo de los inhibidores de los receptores androgénicos (IRA) en CPRCnm en vida real en Estados Unidos<sup>24</sup>. Se incluyeron 870 pacientes (362 recibieron Darolutamida, 382 enzalutamida y 126 apalutamida) con una edad media de 80 años y una mediana de seguimiento de 22 meses. Un porcentaje menor de pa-

cientes había interrumpido el tratamiento inicial de IRA con darolutamida frente a enzalutamida/apalutamida (30,4% vs. 40,8%/46,0%). La proporción de pacientes que progresaron a metástasis también fue menor con darolutamida (17,7 % vs. 28,3%/27,8 %) durante el período de estudio. Un porcentaje menor de pacientes que recibieron darolutamida tuvieron eventos adversos frente a enzalutamida/apalutamida (24,9 vs. 29,3/30,2). La causa más común para interrumpir el tratamiento fueron los eventos adversos (darolutamida 10,2%, enzalutamida 14,4% y apalutamida 15,1%).

## CONCLUSIONES

- El cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico es una situación poco frecuente, ya que cada vez utilizamos más pruebas de imagen de nueva generación para el diagnóstico. Suele afectar a pacientes mayores (la edad media de los estudios que hemos comentado es 74 años), que suelen tener una buena situación clínica, están asintomáticos y tienen buena calidad de vida.
- Un tercio de estos pacientes desarrollaran metástasis óseas en los 2 primeros años tras el diagnóstico que es el factor más importante para el riesgo de muerte. El objetivo en estos pacientes es disminuir el riesgo de metástasis para aumentar la supervivencia, pero sin deteriorar la calidad de vida.
- Existen tres inhibidores de los receptores androgénicos (apalutamida, enzalutamida y darolutamida) que han demostrado aumentar la supervivencia libre de metástasis y la supervivencia global, que tienen un buen perfil de seguridad con baja incidencia de eventos adversos y que han demostrado mantener la calidad de vida.
- De los tres fármacos, quizá Darolutamida sea la más adecuada para la población anciana porque penetra menos la barrera hematoencefálica y tiene menos riesgo de interacciones farmacológicas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. Version 4.2023.
2. N. Mottet (Chair), P. Cornford (Vice-chair), R.C.N. van den Bergh, E. Briers, Expert Patient Advocate (European Prostate Cancer Coalition/Europa UOMO), D. Eberli, G. De Meerleer, M. De Santis, S. Gillessen, J. Grummet, A.M. Henry, T.H. van der Kwast, G.J.L.H. van Leenders, M.D. Mason, S. O’Hanlon, I.M. van Oort, D.E. Oprea-Lager, G. Ploussard, O. Rouvière, I.G. Schoots, J. Stranne, D. Tilki, T. Wiegel Guidelines Associates: T. Van den Broeck, A. Farolfi, G. Gandaglia, N. Grivas, M. Lardas, M. Liew, E. Linares Espinós, P-P.M. Willemse. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2023.
3. Eisenhauer, E.A., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer, 2009. 45: 228.
4. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review: The Epidemiology of CRPC. Int J Clin Pract. 2011;65(11):1180-92.
5. Howard I. Scher, Michael J. Morris, Walter M. Stadler, Celestia Higano, Ethan Basch, Karim Fizazi, Emmanuel S. Antonarakis, Tomasz M. Beer, Michael A. Carducci, Kim N. Chi, Paul G. Corn, Johann S. de Bono, Robert Dreicer, Daniel J. George, Elisabeth I. Heath, Maha Hussain, Wm. Kevin Kelly, Glenn Liu, Christopher Logothetis, David Nanus, Mark N. Stein, Dana E. Rat-

- hkopf, Susan F. Slovin, Charles J. Ryan, Oliver Sartor, Eric J. Small, Matthew Raymond Smith, Cora N. Sternberg, Mary-Ellen Taplin, George Wilding, Peter S. Nelson, Lawrence H. Schwartz, Susan Halabi, Philip W. Kantoff, and Andrew J. Armstrong. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3 *J Clin Oncol*: 2016; 34:1402-1418.
6. Shore ND, Oliver L, Shui I, Gayle A, Wong OY, Kim J, et al. Review of the real-world prevalence of mHSPC, nmCRPC, mCRPC, and gene alterations associated with HRR in prostate cancer (PC). *JCO*. 2020;38(6\_suppl):229-229.
  7. Smith M.R. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. *J Clin Oncol* 2013. 31: 3800-3806.
  8. Matthew R. Smith, Fairouz Kabbinavar, Fred Saad, Arif Hussain, Marc C. Gitelman, David L. Bilhartz, Chris Wynne, Robin Murray, Norman R. Zinner, Claude Schulman, Ronald Linnartz, Ming Zheng, Carsten Goessl, Yong-Jiang Hei, Eric J. Small, Richard Cook, and Celestia S. Higano. Natural History of Rising Serum Prostate-Specific Antigen in Men With Castrate Nonmetastatic Prostate Cancer. *J Clin Oncol*, 2005; 23:2918-2925.
  9. Liede A, Arellano J, Hechmati G, Bennett B, Wong S. International prevalence of nonmetastatic (M0) castration-resistant prostate cancer (CRPC). *JCO*. 2013;31(15\_suppl):e16052-e16052.
  10. Matthew R. Smith, Fred Saad, Simon Chowdhury, Stéphane Oudard, Boris A. Hadaschik, Julie N. Graff, David Olmos, Paul N. Mainwaring, Ji Youl Lee, Hiroji Uemura, Angela Lopez-Gitlitz, Géralyn C. Trudel, Byron M. Espina, Youyi Shu, Youn C. Park, Wayne R. Rackoff, Margaret K. Yu, and Eric J. Small, for the SPARTAN Investigators. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *NEJM*, 2018: 378:1408–18. DOI: 10.1056/NEJMoa1715546.
  11. Matthew R. Smith, Fred Saad, Simon Chowdhury, Stéphane Oudard, Boris A. Hadaschik, Julie N. Graff, David Olmos, Paul N. Mainwaring, Ji Youl Lee, Hiroji Uemura, et al.: Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. *Eur Urol* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.08.011>
  12. Hussain M, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer *N Engl J Med*. 2018;378(26):2465-74.
  13. Cora N. Sternberg, Karim Fizazi, Fred Saad, Neal D. Shore, Ugo De Giorgi, David F. Penson, Ubirajara Ferreira, Eleni Efsthathiou, Katarzyna Madziarska, Michael P. Kolinsky, Daniel I. G. Cubero, Bettina Noerby, Fabian Zohren, Xun Lin, Katharina Modelska, Jennifer Sugg, Joyce Steinberg, and Maha Hussain, for the PROSPER Investigator. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 2197-206. DOI: 10.1056/NEJMoa2003892.

14. Ugo De Giorgi, Maha Hussain, Neal Shore, Karim Fizazi, Bertrand Tombal, David Penson, Fred Saad, Eleni Efsthathiou, Katarzyna Madziarska, Joyce Steinberg, Jennifer Sugg, Xun Lin, Qi Shen, Cora N. Sternberg.: Consistent survival benefit of enzalutamide plus androgen deprivation therapy in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: PROSPER subgroup analysis by age and region. *European Journal of Cancer* 159 (2021) 237-246.
15. Karim Fizazi, et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N. Engl J Med.* 2019; 380:1235-1246.
16. K. Fizazi, N. Shore, T.L. Tammela, A. Ulys, E. Vjaters, S. Polyakov, M. Jievaltas, M. Luz, B. Alekseev, I. Kuss, M.-A. Le Berre, O. Petrenciuc, A. Snapir, T. Sarapohja, and M.R. Smith, for the ARAMIS Investigators. Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide. *N Engl J Med.* 2020; 383: 1040-9.
17. Moilanen A et al. Discovery of ODM-201, a new-generation androgen receptor inhibitor targeting resistance mechanisms to androgen signaling-directed prostate cancer therapies. *Sci Rep.* 2015 Jul 3; 5:12007.
18. Crawford ED, Stanton W, Mandair D. Darolutamide: An Evidenced-Based Review of Its Efficacy and Safety in the Treatment of Prostate Cancer. *Cancer Manag Res.* 2020 Jul 13;12: 5667-5676.
19. Fizazi K, Albiges L, Loriot Y, Massard C. ODM-201: a new-generation androgen receptor inhibitor in castration-resistant prostate cancer. *Expert review of anticancer therapy.* 2015;15(9):1007-17.
20. Mori K , Mostafaei H , Pradere B , et al. Apalutamide, enzalutamide, and darolutamide for non-metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Clin Oncol,* 2020; 25: 1892–1900.
21. Rodriguez-Vida A, Rodriguez-Alonso A, Useros-Rodriguez E, et al. Impact of New Systemic Therapies in Overall Survival in Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Genitourinary Cancer,* 2022, 20 (2): 197.e1–197.e10
22. Saad F, Cella D, Basch E, Hadaschik BA, Mainwaring PN, Oudard S, Graff JN, McQuarrie K, Li S, Hudgens S, Lawson J, Lopez-Gitlitz A, Yu MK, Smith MR, Small EJ. Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of in the SPARTAN randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Sep 10 [Epub ahead of print]. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30456-X
23. Bertrand Tombal, Fred Saad, David Penson, Maha Hussain, Cora N Sternberg, Robert Morlock, Krishnan Ramaswamy, Cristina Ivanescu, Gerhardt Attard.: Patient-reported outcomes following enzalutamide or placebo in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer (PROSPER): a multicentre, randomised, dou-

ble-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 556–69.

24. Morgans et al. Comparative real-world (RW) evidence on darolutamide (Daro), enzalutamide (Enza), and apalutamide (Apa) for patients (Pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) in

the United States: DEAR. *Journal of Clinical Oncology* 2023 41:16\_suppl, 5097-5097.

25. SEOR, URONC-OR. Darolutamida en el tratamiento del CPRCnm. Disponible en: <https://seor.es/wp-content/uploads/2021/01/MONOGRAFIA-DAROLUTAMIDA-SEOR-version-definitiva.pdf>

# **3. CÁNCER DE PRÓSTATA HORMONOSENSIBLE EN PACIENTE GERIÁTRICO**

---

Jaume Miralles Aguado

### INTRODUCCIÓN

Como ya se ha expuesto en capítulos anteriores, el cáncer de próstata está asociado en gran medida a la edad, siendo esta el principal factor de riesgo para presentarse. Por tanto la correcta valoración del paciente y la individualización del tratamiento van a ser claves, así como el papel de los equipos multidisciplinares y comités de tumores. El eje central en el tratamiento es la terapia de privación androgénica<sup>1-6</sup>. En la actualidad existen diversas opciones terapéuticas, bien con Docetaxel o bien con nuevas terapias hormonales (NTH) como Abiraterona, Apalutamida o Enzalutamida. Darolutamida es una NTH ya disponible en combinación con quimioterapia, pero que aún está pendiente de indicación en monoterapia<sup>7-8</sup>.

Carecemos de estudios que comparen estos fármacos, y los metaanálisis disponibles no tiene la suficiente potencia como para establecer conclusiones<sup>9-13</sup>, por lo que elegir entre estas opciones es una tarea compleja que debe sustentarse en los siguientes enfoques:

#### Enfoques para el ajuste del tratamiento:

Valoración de fragilidad

1. Escalas G8 y Mini-GOG
2. Sarcopenia: Nutrición y ejercicio físico
3. Cuidado del hueso
4. Perfil de patologías previas

5. Interacciones farmacológicas

6. Preferencias del paciente

### ENSAYOS EN CÁNCER DE PRÓSTATA HORMONOSENSIBLE METASTÁSICO (CPHSM)

En la siguiente tabla se describen los ensayos en este escenario de la enfermedad.

### VALORACIÓN DE LA FRAGILIDAD

Este apartado tiene un capítulo propio (ver capítulo 5), por lo que no profundizaremos en él. El paciente con diagnóstico de cáncer de próstata avanzado va a ser visto en una consulta de Urología, Oncología Médica y Oncología Radioterápica. El objetivo de estas consultas en el caso concreto de la fragilidad es hacer una evaluación inicial general e identificar qué pacientes se van a beneficiar de una valoración integral por parte del especialista en Geriátría. En las diferentes guías se recomiendan dos sencillos tests de cribado: G8 y Mini-COG.

En el caso del test G8, si la puntuación total es mayor o igual a 14, se descarta fragilidad y no requiere una valoración específica en Geriátría. Si es menor, hay que evaluar de forma global como ya se comenta en el episodio específico.

Sarcopenia: Nutrición y ejercicio físico: En el capítulo que trata de forma monográfica este tema se habla ampliamente de este tema, pero como medidas

**Tabla 1.** Adaptada del consenso multidisciplinar sobre idoneidad farmacológica en CPHSm<sup>6</sup>

Estudio	Tratamiento (n)	Control (n)	SG Trat. en meses	SG Control en meses	HR (IC 95%) p	Efectos adversos grado>2
CHAARTED <sup>17-18</sup>	Docetaxel + TPA (387)	TPA (393)	57.6	47.2	0,72 (0,59 a 0,89) p = 0,0018	Neutropenia 12,1% Neutropenia febril 6,1% Fatiga 4,1 % Neuropatía 1 %
STAMPEDE Rama C <sup>20</sup>	Docetaxel + EDT (592)	EDT (1.184)	81	71	0,78 (0,66 a 0,93) p= 0,006	Neutropenia febril: 14-15 vs. 1% Trastornos generales (incluyendo astenia, fiebre, letargia): 7-11 vs. 4% Trastornos del sistema nervioso (incluyendo neuropatía): 4-5 vs. 2% Trastornos respiratorios: 4-5% vs. 2%
STAMPEDE Rama E	Docetaxel + ácido zoledrónico + EDT (593)		76	71	0,82 (0,69 a 0,97) p= 0,022	Toxicidad similar a placebo pasado 1 año de seguimiento
GETUG-AFU15 <sup>21-22</sup>	Docetaxel +TPA (192)	TPA (13)	62,1	48,6	0,88 (0,68 a,14) p = 0,30	Neutropenia febril: 7 vs. 0% Infecciones con neutropenia: 2 vs. 0% Fatiga: 7 vs. 1% Neuropatía sensitiva: 2 vs. 0%
LATTITUDE <sup>24-25</sup>	A. Abidaterona predniso. + TPA (597)	TPA + placebo (602)	53,3	36,5	0,66 (0,56 a,078 p= 0,001	HTA: 20 vs. 10,2%. Hipopotasemia: 10,8 vs. 1,2% Fibrilación auricular: 2 vs. < 1%; Elevación de ALT: 5,6 vs. 1%
STAMPEDE Rama G, Pacientes M1 <sup>26-27</sup>	A Abidaterona-predniso+ EDT (501)	EDT (502)	79	46	0,60 (0,50 a 0,71) p= 0,0001	HTA: 5 vs. 1% Elevación de ALT: 6 vs. < 1% Trastornos respiratorios: 5 vs. 2%
TITAN <sup>29-30</sup>	Apalutamida+ TPA (525)	TPA + Placebo (527)	SG a 4 años: 65,1%	SG 4 años: 51,8 %	0,65 (0,53-0,79 p < 0,0001	Exantema: 6,3 vs 0,6 % Fractura 1,3 vs 0,8 %
ENZAMET <sup>32</sup>	Enzalutamida + TPA (563)	Antiandrógeno no convencional + TPA	SG 3 años: 80 %	SG a 3 años: 72 %	0,67 (0,52 a 0,86) p= 0,002	HTA 8 vs 4% Fatiga 6 vs 1% Convulsiones < 1 % Síncope 4 vs 1 % Caídas 1 vs < 1 %
ARCHES <sup>33,34</sup>	Enzalutamida + TPA (574)	TPA + Placebo (576)	SG a 4 años: 71 %	SG a 4 años: 57 %	0,66 (0,53 a 0,81) p < 0,001	HTA: 3,3 vs 1,7 % Pérdida de conocimiento: 1 vs 0,2 % Caídas cualquier grado: 3,7 vs 2,6 %
ARASENS <sup>33,34</sup>	Darolutamida + Docetaxel + TPA (651)	Docetaxel + TPA (655)	SG 4 años: 62,7 %	SG a 4 años: 50,4 %	0,68 (0,57 a 0,80) P < 0,0001	HTA 6,4 vs 3,2 % Elevación transaminasas 2,8 vs 1,7 %
PEACE-1 <sup>36</sup>	Abidaterona + TPA + Docetaxel +/- RT (355)	TPA + docetaxel +/- RT (55)	SG a 4 años: 63 %	SG a 4 años: 54 %	0,75 (0,59 a 0,95) p= 0,017	HTA: 22 vs 13 % Hepatotoxicidad: 6 vs 1 %

generales, se debe recomendar ejercicio físico adaptado al estado funcional, a poder ser, supervisado y grupal, y una ingesta suficiente de proteínas.

En cuanto al cuidado del hueso, también se destina un episodio completo a este aspecto, pero como recomendación amplia, se debe evaluar el estado del hueso al inicio de TPA) y re-evaluar cada 24/48 meses. Es importante insistir en la exposición solar diaria.

### ELECCIÓN DEL FÁRMACO EN FUNCIÓN DEL ESTADIO CLÍNICO

Varios han sido los estudios que han llevado a la aprobación de indicaciones.

Cada uno de ellos tenía sus propios criterios de inclusión y sus resultados, por lo que no todos los fármacos están aprobados para todos los pacientes del espectro hormono-sensible metastásico. Ver Tabla 1:

#### DOCETAXEL

Su mecanismo de acción es la detención del ciclo tumoral en G2/M y reduce la expresión de BCL2, favoreciendo la apoptosis tumoral<sup>15,16</sup>. Fue el primero en conseguir la indicación para este estadio clínico. Mediante el estudio CHAARTED<sup>17-18</sup>. Posteriormente se validaron sus resultados en el estudio STAMPEDE<sup>19-20</sup> en sus ramas C y E y el estudio GETUG-AFU 15<sup>21-22</sup>.

Su uso viene condicionado a un buen estado general, ya que en CHAARTED se incluyeron pacientes ECOG 0-1

(ó 2 si el deterioro era debido al tumor), en STAMPEDE pacientes con estado funcional 0-2 de la OMS y en GETUG-AFU 15 se incluyeron pacientes con Karnofsky > 70%; en definitiva, pacientes con buen estado general y parcialmente independientes.

Estos estudios sólo demostraron mejoría en supervivencia global en pacientes de alto volumen, definida como la presencia de metástasis viscerales, cuatro o más lesiones óseas con al menos una de ellas fuera de los cuerpos vertebrales y la pelvis.

Tripletes: La reciente publicación del estudio PEACE-1<sup>36</sup> y ARASENS<sup>8</sup> ha cambiado el panorama del tratamiento con Docetaxel. En ellos se añade Abiraterona o Darolutamida a Docetaxel, mejorando los resultados en SG. Por ello, la mayoría de sociedades científicas ya no recomiendan el uso de Docetaxel en monoterapia.

#### ABIRATERONA (MÁS CORTICOIDES)

Fue en segundo fármaco en ser aprobado en el CPHSm gracias a la publicación de los estudios LATITUDE<sup>24,25</sup> y STAMPEDE en su brazo G<sup>26-27</sup>. Ambos estudios sólo reclutaron pacientes de Novo<sup>23</sup>. Se puede administrar en pacientes con buen estado general y moderado estado funcional.

Deben cumplir al menos 2 de los 3 siguientes criterios:

- Metástasis visceral
- Suma de Gleason 8

- Metástasis óseas, independientemente de su ubicación

### APALUTAMIDA

En su estudio pivotal (TITAN)<sup>28-30</sup> se reportó un aumento de SG en todos los subgrupos (Alto y bajo volumen, de novo y recurrente). Se excluyeron pacientes con insuficiencia cardíaca grave. Debían ser pacientes con al menos una metástasis ósea.

### ENZALUTAMIDA

Se evaluó su eficacia en 2 ensayos, ARCHES<sup>33-34</sup> y ENZAMET<sup>32</sup>. Resultados similares a Apalutamida, con mejoría de SG en todos los subgrupos.

### DAROLUTAMIDA

A Fecha de Enero 2024 no dispone de indicación en CPHSm en monoterapia

### TRIPLETES

La adición de Darolutamida (ARASENS) o Abiraterona (PEACE-1) a Docetaxel - TPA supone un beneficio frente a Docetaxel + TPA en SG. Por este motivo no se recomienda el uso de Docetaxel en monoterapia.

Se puede plantear en pacientes “fit para Docetaxel”, con los criterios que hemos comentado en el apartado 2.1.

### ELECCIÓN DEL FÁRMACO EN FUNCIÓN DEL PERFIL DE COMORBILIDADES

Una vez claro en qué estadio de la enfermedad podemos dar cada fármaco, vamos a evaluar los principa-

les efectos secundarios reportados en cada ensayo en vistas a poder generar perfiles de pacientes que podrían no ser candidatos a alguno de ellos

### DOCETAXEL

Como hemos comentado, en la actualidad se administra en régimen de triplete. Por tanto, a los efectos secundarios propios de Docetaxel, habría que añadir los de Abiraterona o Darolutamida.

En general, son pacientes candidatos a Docetaxel aquellos con buen estado general, ECOG 0-1 o 0-2 de la OMS o Karnofsky > 70 %, menores de 75 años. Este criterio de edad es el que se estableció en CHARTED<sup>17-18</sup>, pero como veremos a lo largo de este libro, la valoración del paciente es más importante que la edad cronológica.

Los efectos secundarios más frecuentes son la neutropenia febril, astenia, y la neuropatía<sup>18,20,21,41</sup>, por lo que aquellos pacientes inmunodeprimidos o con antecedentes de neuropatías habría que hacer una valoración. Se recomienda monitorización del hemograma. Se debe individualizar el manejo de la neutropenia. El Nadir de neutrófilos suele aparecer a los 7 días. Se puede tratar con factores estimulantes de colonias y reducción de dosis.

### ABIRATERONA

La Abiraterona se administra junto con 5 mg de Prednisona por ser un inhibidor selectivo de 17-alfa-hidroxisilasa/C17,20-lias. Su inhibición produce

una disminución en la síntesis de cortisol, y con ello un aumento de la ACTH, pudiendo derivar en un síndrome mineralcorticoideo secundario tóxico<sup>23</sup>.

Los efectos secundarios de esta terapia derivan en gran parte del uso crónico de corticoides: HTA, hipopotasemia y retención de líquidos. Se excluyeron pacientes con patología cardiovascular grave e infarto reciente<sup>41</sup>. En LATITUDE también se excluyeron arritmias en tratamiento. A pesar de ello se han reportado mayor porcentaje de eventos cardiovasculares en el brazo de tratamiento frente al control y de HTA.

Hiperglucemia<sup>23</sup>: De nuevo el uso de corticoides está relacionado con un posible aumento de cifras de glucemia. En cambio en los estudios no se ha reportado mayor riesgo de Diabetes Mellitus.

Otro perfil en el que hay que tener precaución es aquellos pacientes con hepatopatías previas. El riesgo de elevación de transaminasas en los estudios fase 3<sup>23-26</sup> es del 5-6% frente al brazo control. Por tanto se recomienda una monitorización estrecha de enzimas y suspender tratamiento si sus valores superan 5 veces la normalidad. Se debe usar con precaución en hepatopatías moderadas y esta contraindicado en insuficiencia grave.

La aparición de cataratas es mayor en aquellos pacientes que toman corticoides. En LATITUDE se presentaron 8 casos de cataratas frente a 1 en el brazo control.

### APALUTAMIDA

El exantema es el efecto adverso más característico de este fármaco<sup>28,29</sup>. Suele aparecer entre 1 y 3 meses tras el inicio del tratamiento. Se suele tratar con corticoides, tópicos y antihistamínicos orales. En casos más graves puede ser necesario el uso de corticoides sistémicos y la bajada de dosis, incluso la interrupción del tratamiento temporal. La interrupción del tratamiento se da en menos del 10 % de los casos. Si se trata de un caso severo, puede precisar retirar el fármaco y remitir a dermatología.

El Estudio TITAN excluyó pacientes con cardiopatías previas e HTA mal controlada. A pesar de ello se ha reportado un 4,4 % de cardiopatía isquémica en el brazo de Apalutamida frente a un 1.5 % en el brazo control.

Se ha comunicado un 6.5 % de hipotiroidismo frente a 1.5 % del brazo placebo. Se debe monitorizar valores tiroideos y tratamiento sustitutivo si precisa.

Apalutamida no está recomendado en el caso de pacientes con antecedentes de convulsiones u otros factores predisponentes: (lesión cerebral, ictus en el último año, tumores cerebrales). Interrumpir en caso de convulsión.

### ENZALUTAMIDA

EL riesgo de convulsiones con Enzalutamida es de 0.5% vs 0.2 % si sumamos los 2 ensayos controlados. En estudios de vida real esta cifra aumenta

hasta el 2.2 % en el estudio UPWARD (sin brazo control)

Las fracturas y caídas son bajas aunque levemente mayores en los brazos de tratamiento de ENZAMET<sup>32</sup> y ARCHES<sup>33-34</sup>. Sería conveniente recomendar precauciones especiales en pacientes que toman Enzalutamida, así como con Apalutamida.

Hay que vigilar la tensión arterial por una incidencia del 3.3 vs 1.7 % en ARCHES y de 8 vs 4 % en ENZAMET.

### DAROLUTAMIDA

En el momento actual no existe la indicación de Darolutamida en CPHSm en monoterapia<sup>7</sup>. Solamente asociado a Docetaxel en forma de triplete. Tenemos datos de sus ensayos en el escenario del cáncer no metastásico de alto riesgo y en ARASENS<sup>8</sup> en forma de triplete<sup>14</sup>.

Debido al peso molecular más alto de la molécula, parece ser que el paso sistema nervioso central es menor.

La reacción adversa más frecuente es la fatiga 15,8 vs 11.4 %.

El resto de eventos reportados son:

Fracturas: 4.2 vs 3.6 %

Cardiopatía isquémica: 3.2 vs 2.5 %

Insuficiencia cardiaca: 1.9 vs 0.9 %

### Comparación entre ensayos clínicos

Se han publicado varios metanálisis<sup>9-13</sup> que tratan ver si es posible establecer comparaciones entre ensayos. Si ob-

servamos el efecto adverso más frecuentemente reportado en todos los ensayos, la fatiga/astenia, y observamos los brazos control, hay gran disparidad en los porcentajes. Además, si nos centramos en los efectos adversos reportados en cada ensayo, sólo 3 se repiten en todos los ensayos. Por tanto vale la pena insistir que, dado que no existen ensayos que comparen directamente las moléculas, es imposible saber si un fármaco tiene más efectos adversos que otro. Es más recomendable conocer los efectos adversos más frecuentes en cada caso y elegir el fármaco en función del perfil del paciente

### Terapia dirigida a las metástasis

Existen pocos estudios realizados en esta fase de la enfermedad.

Existen dos ensayos que han evaluado el impacto de la radioterapia en CPHSm. HORRAD<sup>40</sup> no demostró beneficio en supervivencia global, mientras que STAMPEDE<sup>20</sup> sí consiguió demostrar beneficio en supervivencia global, pero sólo limitado a pacientes con baja carga de metástasis.

### INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los pacientes que van a recibir estos fármacos suelen ser pacientes polimedificados, con frecuentes comorbilidades<sup>44-45</sup>. Por tanto, hay que tener en cuenta una serie de consideraciones en cuanto a interacciones medicamentosas. Además, aquí toma un pa-

## CÁNCER DE PRÓSTATA HORMONOSENSIBLE EN PACIENTE GERIÁTRICO

**Tabla 2.**

Familia fármaco	Nombre fármaco	Docetaxel	Abiraterona	Apalutamida	Enzalutamida	Darolutamida
<b>Hipertensión</b>						
Bloqueantes canales del calcio	Amlodipino			C	C	
	Diltiazem	C		D	D	
	Nifedipino			D	D	
	Verapamilo	C		D	D	
Antagonistas del receptor de la angiotensina II	Losartan			B	B	
Betabloqueantes	Atenolol			C	C	
	Bisoprolol					
	Propranolol		C			
Diuréticos del asa	Furosemida					
<b>Arritmia, Insuficiencia cardíaca</b>						
Glucósido cardiotónico	Digoxina			C	D	
Antiarrítmico	Amiodarona			C	C	
	Dronedarona	D		X	X	B
<b>Trombosis Venosa, Fibrilación Auricular, Prevención Ictus</b>						
Nuevos Anticoagulantes Orales	Apixaban			X	D	
	Rivaroxaban			X	D	
	Dabigatran			X	C	
Anti-vitamina K	Acenocumarol			C	D	
	Warfarina			C	D	
Antiagregantes plaquetarios	AAS					
	Clopidogrel			D	C	
<b>Reflujo gastroesofágico</b>						
Inhibidores bomba de protones	Lansoprazol			X		
	Omeprazol			X	C	
	Rabeprazol					
Antagonista receptores histamina	Famotidina					
<b>Alteraciones neurológicas/psiquiátricas</b>						
Anticonvulsivantes	Ac. valproico					
	Carbamazepina	C	D	C	D	X
	Fenitoína	C	D	C	D	X
	Fenobarbital	C	D		D	B
	Oxcarbamazepina			C	C	
	Primidona	C	D		D	B
Antipsicóticos	Haloperidol		C	C	C	
	Quetiapina			D	D	
	Risperidona		C	D	D	
Inhibidor receptación serotonina	Escitalopram			C	C	
	Citalopram			C	C	
	Sertralina			C	C	
Benzodiazepinas	Alprazolam			C	C	
	Bromazepam			C	C	
	Diazepam			C	C	
<b>Infecciones</b>						
Antibióticos	Clarithromicina	D		D	D	C
Antifúngicos	Fluconazol	C				
	Posaconazol	D		C	C	C
	Voriconazol	D		D	D	
	Rifampicina	C	D	B	D	X
Antituberculosos	Rifampicina	C	D	B	D	X
<b>Diabetes</b>						
Biguanidas	Metformina					
Sulfonilureas	Glicazida				C	
Inhidores de dipeptidil peptidasa-4	Linagliptina			D	D	
<b>Hipercolesterolemia</b>						
Estatinas	Atorvastatina			C	C	C
	Pravastatina					C
	Rosuvastatina			C		D
	Simvastatina			C	C	C
Fibratos	Fenofibrato					

C: Vigilar combinación - D: Considerar modificación terapéutica - X: Evitar combinación - B: No es necesaria ninguna acción

Fuente: Lexicomp®

pel fundamental la multidisciplinaridad y trabajo de los servicios de farmacia hospitalaria, con los que podemos establecer protocolos para evaluar cada caso antes incluso de su presentación en comité de tumores.

Abiraterona puede interactuar con algunos mórficos, betabloqueantes, anti-depresivos y antiaritmicos<sup>23</sup>. Algunos alimentos pueden aumentar su absorción, por lo que tampoco es recomendable su administración con comidas.

Enzalutamida y Apalutamida son potentes inductores enzimático<sup>s41-42</sup> por lo que disminuyen la eficacia de multitud de fármacos. Una de las interacciones más importantes se produce con anticoagulantes orales, tanto clásicos como acenocumarol, como de nueva generación (Dabigatrán, Apixabán, Endobaxán, Rivaroxabán)

Darolutamida<sup>7-8</sup> suele tener un mejor perfil de interacciones que el resto de medicamentos. Se debe tomar con alimentos porque estos aumentan su biodisponibilidad.

Docetaxel<sup>15</sup> también presenta buen perfil de interacciones.

Todos los antiandrógenos mencionados pueden alargar en intervalo QT o inducir torsades de pointes, por lo que se recomienda precaución si se asocia a antiaritmicos clase IA o clase III (como Amiodarona) Metadona, Moxifloxacino u otros. El riesgo aumenta en el caso de hipopotasemia, como puede ocurrir con Abiraterona.

Nos parece muy práctico utilizar herramientas online como las que ofrece Lexicomp®, Drugs.com, Medscape, etc. en las que introducimos el fármaco elegido con el tratamiento previamente tomado por el paciente y nos muestra si existen interacciones, incluso como debemos manejarlas.

Las interacciones más frecuentes se muestran en la figura 2, extraído de Lexicomp®

### PREFERENCIAS DEL PACIENTE

El paciente es el eje central del tratamiento, por tanto, sobre él debemos cimentar la decisión. Algunos de estos fármacos se tomar con comidas, otros sin ellas y otros es indiferente. En el caso del Docetaxel, es una terapia intravenosa hospitalaria (6 ciclos, uno cada 3 semanas) y de duración determinada. El resto son tratamientos orales, domiciliarios y de duración indeterminada. El paciente debe conocer todos estos aspectos y decidir junto a los profesionales sanitarios que opción le parece más conveniente y cuál va a poder cumplimentar mejor.

### CONCLUSIONES

El paciente diagnosticado de cáncer de próstata es un paciente en ocasiones frágil, con espectro de enfermedad amplio (desde el paciente con alto volumen de enfermedad de ovo, hasta el oligometastásico recurrente) polimedcado y con comorbilidades. Por tanto

pensamos que todas estas variables deben ser tenidas en cuenta a la hora de decidir qué tratamiento ofrecemos en un estadio de la enfermedad en la que por suerte disponemos de muchas y muy buenas opciones que hace unos años no podíamos ni imaginar.

Por tanto, pensamos que este debe ser el orden en el que establecer el tratamiento

1º Estado funcional del paciente: buen estado funcional, intermedio, frágil

2º Estadio de la enfermedad: De novo /recurrente, baja/alta carga

3º Comorbilidades

4º Interacciones

Tras este flujo, ofrecer las opciones al paciente y que sea él el que decida tras transmitir una información ajustada a la evidencia.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Asociación Española de Urología [Internet]. Disponible en: <https://www.aeu.es/libros.aspx>.
2. González del Alba A, Méndez-Vidal MJ, Vazquez S, Castro E, Climent MA, Gallardo E, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of advanced prostate cancer (2020). *Clin Transl Oncol*. 2021;23:969–79, <http://dx.doi.org/10.1007/s12094-021-02561-5>.
3. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31:1119-34, <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.011>.
4. Virgo KS, Rumble RB, de Wit R, Mendelson DS, Smith TJ, Taplin ME, et al. Initial Management of Noncastrate Advanced Recurrent, or Metastatic Prostate Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021;39:1274-305, <http://dx.doi.org/10.1200/jco.20.03256>.
5. EAU Guidelines on Prostate Cancer - Uroweb [Internet]. Uroweb - Eur. Assoc. Urol. [consultado 22 Jun. 2022]. Disponible en: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer>.
6. Lowrance WT, Breau RH, Chou R, Chapin BF, Crispino T, Dreicer R, et al. Advanced Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline PART I. *J Urol*. 2021;205:14–21, <http://dx.doi.org/10.1097/ju.0000000000001375>.
7. AEMPS. Darolutamida. Ficha técnica [Internet]. [consultado 22 Jun. 2022]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>.
8. Smith MR, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic Hormone- Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386:1132-42, <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2119115>.
9. Feyerabend S, Saad F, Li T, Ito T, Diels J, Van Sanden S, et al. Survival benefit, disease progression and quality-of-life outcomes of abiraterone acetate plus prednisone versus docetaxel in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A network meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2018;1990:78-87, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2018.08.010>.

10. Marchioni M, Di Nicola M, Primiceri G, Novara G, Castellan P, Paul AK, et al. New Antiandrogen Compounds Compared to Docetaxel for Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: Results from a Network Meta-Analysis. *J Urol*. 2020;203:751–9, <http://dx.doi.org/10.1097/ju.0000000000000636>.
11. Napoli G, Arcangeli S, Fionda B, Munoz F, Tebano U, Durante E, et al. A Systematic Review and a Metaanalysis of Randomized Controlled Trials' Control Groups in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC). *Curr Oncol Rep*. 2022;24:1633---44, <http://dx.doi.org/10.1007/s11912-022-01323-y>.
12. Sathianathen NJ, Koschel S, Thanagasamy IA, Teh J, Alghazo O, Butcher G, et al. Indirect Comparisons of Efficacy between Combination Approaches in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol*. 2020;77:365–72, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2019.09.004>.
13. Wallis CJD, Klaassen Z, Bhindi B, Goldberg H, Chandrasekar T, Farrell AM, et al. Comparison of Abiraterone Acetate and Docetaxel with Androgen Deprivation Therapy in High-risk and Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol*. 2018;73:834-44, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2017.10.002>.
14. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. Version 1.2023 ---- September 16, 2022. [Internet]. NCCN [consultado 19 Oct. 2022]. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf).
15. AEMPS. Docetaxel. Ficha técnica. [Internet]. [consultado 22 Jun. 2022]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>.
16. Baston C, Preda A, Guler-Margaritis SS, Sinescu I, Gingu C. Systemic treatment options for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: making sense of the data. *Curr Opin Urol*. 2020;30:576-83, <http://dx.doi.org/10.1097/mou.0000000000000778>.
17. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHARTED Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36:1080–7, <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2017.75.3657>.
18. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:737-46, <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1503747>.
19. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, Hoyle A, Amos CL, Attard G, et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensi-124 *Actas Urológicas Españolas* 47 (2023) 111–126 tive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Ann Oncol*. 2012019;30:1992-2003, <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdz396>.

20. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2016;387(10024):1163–77, [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)01037-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(15)01037-5).
21. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, openlabel, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:149–58, [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(12\)70560-0](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(12)70560-0).
22. Gravis G, Boher JM, Joly F, Soulié M, Albiges L, Priou F, et al. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *Eur Urol.* 2016;70:256–62, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.11.005>.
23. AEMPS. Abiraterona. Ficha técnica. [Internet]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>.
24. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377:352–60, <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1704174>.
25. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, doubleblind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20:686–700, [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30082-8](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30082-8).
26. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med.* 2017;377:338–51, <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1702900>.
27. James ND, Clarke NW, Cook A, Ali A, Hoyle AP, Attard G, et al. Abiraterone acetate plus prednisolone for metastatic patients starting hormone therapy: 5-year follow-up results from the STAMPEDE randomised trial (NCT00268476). *Int J Cancer.* 2022;151:422–34, <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.34018>.
28. AEMPS. Apalutamida. Ficha técnica. [Internet]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>.
29. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381: 13–24, <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1903307>. 30. Chi KN, Chowdhury S, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Final

- Survival Analysis of the Randomized, Double-Blind Phase III TITAN Study. *J Clin Oncol.* 2021;39:2294—303, <http://dx.doi.org/10.1200/jco.20.03488>.
31. AEMPS. Enzalutamida. Ficha técnica. [Internet]. [consultado 22 Jun. 2022]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>.
  32. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381:121-31, <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1903835>.
  33. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, et al. ARCHES: A Randomized Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37:2974—86, <http://dx.doi.org/10.1200/jco.19.00799>.
  34. Armstrong AJ, Azad AA, Iguchi T, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, et al. Improved Survival With Enzalutamide in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2022;40:1616—22, <http://dx.doi.org/10.1200/jco.22.00193>.
  35. Yanagisawa T, Rajwa P, Thibault C, Gandaglia G, Mori K, Kawada T, et al. Androgen Receptor Signaling Inhibitors in Addition to Docetaxel with Androgen Deprivation Therapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2022;82:584—98, <http://dx.doi.org/10.1016/j.euro.2022.08.002>.
  36. Fizazi K, Foulon S, Carles J, Roubaud G, McDermott R, Fléchon A, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 x 2 factorial design. *Lancet.* 2022;399(10336):1695—707, [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)00367-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00367-1).
  37. Francini E, Gray KP, Xie W, Shaw GK, Valença L, Bernard B, et al. Time of metastatic disease presentation and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). *Prostate.* 2018;78:889—95, <http://dx.doi.org/10.1002/pros.23645>.
  38. Ost P, Reynders D, Decaestecker K, Fonteyne V, Lumen N, De Bruycker A, et al. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36:446-53, <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2017.75.4853>.
  39. Phillips R, Shi WY, Deek M, Radwan N, Lim SJ, Antonarakis ES, et al. Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6:650—9, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.0147>.
  40. Boevé LM, Hulshof MC, Vis AN, Zwiderman AH, Twisk JW, Witjes WP, et al. Effect on survival of androgen deprivation therapy alone com-

pared to androgen deprivation therapy combined with concurrent radiation therapy to the prostate in patients with primary bone metastatic prostate cancer in a prospective randomized clinical trial: data from the HORRAD trial. *Eur Urol*. 2019;75:410–8

42. Elmehrath AO, Afifi AM, Al-Husseini MJ, Saad AM, Wilson N, Shohdy KS, et al. Causes of Death Among Patients With Metastatic Prostate Cancer in the US From 2000 to 2016. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2119568, <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.19568>.

41. AEMPS. Ficha técnica enzalutamida. [Internet]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/113846002/FT\\_113846002.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/113846002/FT_113846002.pdf).
42. AEMPS. Ficha técnica apalutamida [Internet]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1181342001/FT\\_1181342001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1181342001/FT_1181342001.pdf).

[aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1181342001/FT\\_1181342001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1181342001/FT_1181342001.pdf).

43. AEMPS. Ficha técnica darolutamida. [Internet]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/p/1201432001/P\\_1201432001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/p/1201432001/P_1201432001.pdf).
44. Hebenstreit D, Pichler R, Heidegger I. Drug-Drug Interactions in Prostate Cancer Treatment. *Clin Genitourin Cancer*. 2020;18:e71-82, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clgc.2019.05.016>.
45. Vicente-Valor J, Escudero-Vilaplana V, Collado-Borrell R, Pérez-Ramírez S, Villanueva-Bueno C, Narrillos-Moraza Á, et al. Potential and real drug interactions in patients treated with abiraterone or enzalutamide in clinical practice. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2021;17:1467–73, <http://dx.doi.org/10.1080/17425255.2021.2027908>.

# **4. CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN METASTÁSICO EN EL ANCIANO**

---

David Lorente Estellés

Jordi Miguel Masia

### INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es una enfermedad que afecta predominantemente a hombres de enfermedad avanzada. La edad media al momento del diagnóstico es de 67 años, y un 70.6% de las muertes por cáncer de próstata ocurren en hombres mayores de 75 años.<sup>1</sup> El cáncer de próstata es el cáncer más diagnosticado con mayor frecuencia en hombres en Europa,<sup>2</sup> y una de las tres causas más comunes de muerte relacionada con el cáncer. En el contexto del envejecimiento demográfico y el aumento de la esperanza de vida en el mundo desarrollado, el cáncer de próstata se está convirtiendo en una carga creciente de morbi-mortalidad para nuestro sistema sanitario.<sup>3</sup>

El cáncer en general, y en particular el cáncer de próstata metastásico presenta particularidades en pacientes de edad avanzada. Aunque la edad avanzada ha sido identificada como predictora de mortalidad en poblaciones ancianas por el impacto de la acumulación de enfermedades crónicas y comorbilidades a lo largo del tiempo,<sup>4</sup> el envejecimiento es un proceso heterogéneo y la esperanza de vida puede variar entre individuos de la misma edad cronológica. Se ha demostrado que la presencia de comorbilidades es el predictor más fuerte de muerte (por causas distintas al cáncer de próstata) que la edad cronológica en hombres con cáncer de próstata localizado.<sup>5</sup> El estado funcional, la depresión, el deterioro cognitivo, el estado nutricional, la

polifarmacia y el apoyo social son importantes factores que determinan la esperanza de vida y a la toxicidad del tratamiento.<sup>6</sup>

No existe un consenso en la actualidad para definir la edad a partir de la cual se considera a un paciente “anciano”, lo que dificulta la interpretación de la literatura, dado que diferentes estudios han podido clasificar como ancianos pacientes de edades muy variadas. En algunos estudios, se considera que las personas mayores tienen una edad  $\geq 65$  años, mientras que en otros se define como  $\geq 70$  años o  $\geq 75$  años. Este punto es fundamental en las investigaciones sobre cáncer de próstata, dado que esta enfermedad afecta principalmente a hombres mayores.<sup>7</sup> Es crucial contar con una representación consistente de la población ‘anciana’ en los estudios para poder comparar adecuadamente los resultados. La evidencia científica sobre el beneficio de las diferentes opciones terapéuticas es limitado dada la ausencia de estudios centrados específicamente en este grupo poblacional. Los pacientes de edad avanzada se han visto infrarrepresentados en los ensayos clínicos [14-16]. Este hecho ha limitado la capacidad de los médicos para extrapolar estos resultados de los ensayos a la práctica clínica.

La mayoría de los médicos deciden las opciones de tratamiento en pacientes mayores con cáncer basándose únicamente en la edad del paciente y en su estado de salud (PS). Frecuen-

temente, se administran tratamientos no estándar y menos efectivos simplemente en función de la edad del paciente en lugar de considerar otros factores conocidos, como el estado funcional o nutricional del paciente.

## EVALUACIÓN GERIÁTRICA EN EL ADULTO MAYOR

La estrategia de tratamiento del paciente mayor con cáncer de próstata no debe estar basada en la edad cronológica sino en su edad biológica y condición física. En la práctica clínica habitual, es común utilizar escalas como la *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG-PS), que clasifica a los pacientes de acuerdo a su situación funcional. Los pacientes con ECOG-PS 0-2 suelen ser considerados candidatos a tratamiento activo. Sin embargo, dada la alta subjetividad de esta clasificación, en el paciente anciano se recomienda la realización de una evaluación geriátrica integral (*Comprehensive Geriatric Assessment, CGA*) para una mejor caracterización de la condición física y la evaluación del riesgo asociado al tratamiento.<sup>8</sup> La Sociedad Internacional de Oncología Geriátrica (SIOG) recomienda la integración de la CGA en el plan de atención de pacientes mayores con cáncer.<sup>9</sup>

La realización de una CGA puede no ser factible en la práctica clínica diaria por falta de personal o tiempo para la realización de la evaluación. Por ello, se ha propuesto la realización de

**pruebas de cribado** para la identificación, por un lado, de pacientes ancianos con buena situación funcional que no requieran de una evaluación integral y, por otro lado, de pacientes ancianos en riesgo que sí la requieran. En los pacientes en los que se realiza una evaluación geriátrica integral, además, debería plantearse una serie de intervenciones geriátricas basadas en los resultados, encaminadas a mejorar su situación funcional. Esta aproximación (cribado, evaluación integral, intervención) debería realizarse cada vez que se plantee un cambio en la estrategia terapéutica.<sup>10</sup>

Entre las diferentes **herramientas de cribado** para la evaluación geriátrica, el cuestionario G8 es la más ampliamente utilizada, y ha demostrado una alta sensibilidad para la detección de alteraciones en la evaluación geriátrica integral.<sup>11</sup> Consta de 8 ítems que incluyen aspectos relacionados con la ingesta de alimentos, el índice de masa corporal, la movilidad, problemas neuropsicológicos, polifarmacia, estado de salud autopercebido y edad. La puntuación máxima es 17, y se considera anormal una puntuación de 14 o inferior.<sup>12</sup> Además de la realización del cuestionario G8, la SIOG recomienda el cribado de alteraciones cognitivas mediante la realización del cuestionario Mini-COG,<sup>13</sup> many patients require both geriatric and urologic evaluation if treatment is to be tailored to individual circumstances including comorbidities and frailty. Objective To up-

date the 2014 International Society of Geriatric Oncology (SIOG) que consiste en la repetición de tres palabras y una prueba de dibujo de un reloj, y se puede completar en menos de 5 minutos. Una puntuación  $\leq 3/5$  indica la necesidad de remitir al paciente para una evaluación completa de posibles trastornos cognitivos. Entre diferentes pruebas de cribado, el cuestionario Mini-Cog ha demostrado presentar la mayor asociación con la detección de alteraciones en el *Mini Mental State Exam (MMSE)*.<sup>14</sup> Ante un resultado anormal en el test Mini-Cog, se debe realizar una evaluación cognitiva completa de la capacidad del paciente para analizar información y tomar decisiones informadas.

Cuando un paciente presenta una puntuación anormal en alguna de las herramientas de cribado (por ejemplo, una puntuación  $< 14/17$  en el cuestionario G8), debe realizarse una **evaluación geriátrica integral (CGA)** con el objetivo de identificar vulnerabilidades potencialmente reversibles y determinar los riesgos asociados al tratamiento. La CGA es un proceso diagnóstico multidisciplinar considerado el *gold standard* en la evaluación del estado de salud del paciente anciano, diseñado para identificar las necesidades de atención, planificar la atención y mejorar los resultados en pacientes mayores frágiles. Engloba diferentes dominios como el estado funcional, la fatiga, las comorbilidades, la cognición, el estado de salud mental, el apoyo social,

la nutrición y los síndromes geriátricos. Se ha demostrado su capacidad para predecir la supervivencia y la toxicidad relacionada con la quimioterapia, identificar condiciones reversibles que requieran intervenciones, influir en la elección de tratamientos y es capaz de reflejar la capacidad de los pacientes para tomar decisiones, así como sus valores y objetivos de tratamiento.<sup>9</sup> La realización de una CGA permite la clasificación funcional del paciente anciano en pacientes *fit* (candidatos a tratamiento estándar independientemente de su edad cronológica), *vulnerables* (pacientes en los que la intervención geriátrica puede mejorar la situación funcional hasta considerarlos *fit*, candidatos a tratamiento estándar o tratamientos adaptados) y *frágiles* (candidatos a tratamiento de soporte exclusivo y algunas opciones específicas de tratamiento adaptado).<sup>10</sup>

Una vez realizada la CGA, debe valorarse **la instauración de intervenciones geriátricas** de acuerdo a las vulnerabilidades identificadas. Estas intervenciones deben ser guiadas por un equipo multidisciplinar que incluya especialistas médicos, enfermeros, psicólogos, trabajadores sociales, nutricionistas, terapeutas ocupacionales, fisioterapeutas y farmacéuticos. Dada la escasa tasa de implantación de dichas medidas en la práctica clínica habitual,<sup>15</sup> a día de hoy la evidencia basada en estudios prospectivos sobre de la eficacia clínica de la implantación de medidas geriátricas en el paciente

anciano vulnerable es escasa. Sí se ha demostrado una mejora de la comunicación del paciente anciano con cáncer tras la realización de una CGA.<sup>16</sup>

### **OPCIONES TERAPÉUTICAS PARA EL PACIENTE MAYOR CON CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN METASTÁSICO**

El cáncer de próstata resistente a la castración metastásico representa la fase final y letal de la enfermedad. Entre las opciones terapéuticas disponibles en la actualidad se encuentran agentes hormonales como la abiraterona o enzalutamida, agentes quimioterápicos como docetaxel o cabazitaxel, radiofármacos como Ra-223 o Lu-177-PSMA o inhibidores de PARP como olaparib. Todos ellos han demostrado un beneficio en supervivencia en diversos ensayos fase III aleatorizados. Sin embargo, en la mayoría de casos no disponemos de datos de ensayos específicos que hayan evaluado la actividad de estos fármacos en población anciana, lo que obliga a extrapolar datos de sub-poblaciones de los ensayos clínicos de registro para inferir su actividad en esta población. Por norma general, se considera que el perfil de seguridad favorece a los agentes hormonales (abiraterona, enzalutamida) o radiofármacos (Ra-223) frente a la quimioterapia en pacientes de edad avanzada. No debe, sin embargo, considerarse la elegibilidad de los pacientes a la quimioterapia basada únicamente en la edad, ya

que ésta puede aportar beneficios significativos a pacientes de edad avanzada que presentan un buen estado general y una adecuada reserva funcional.

### **Tratamiento de Privación Androgénica (ADT)**

La supresión de la síntesis de testosterona, mediante análogos de GnRH (Leuprolide, Triptorelina) u orquiectomía representa la base del tratamiento del inicial del cáncer de próstata avanzado y se asocia a una respuesta tumoral casi universal inicialmente, con mejoría y clínica y reducción de valores de PSA. Ante la progresión de enfermedad a la fase de resistencia a la castración metastásica, en los diferentes cambios de línea de tratamiento debe mantenerse suprimida la producción de testosterona de manera continua.<sup>17</sup>

La abolición continuada de los niveles de testosterona en sangre está asociada a efectos secundarios que pueden ser de especial relevancia en el paciente anciano. La astenia y los sofocos son síntomas ampliamente referidos por los pacientes de edad avanzada. Además, puede producir cambios endocrinos, con un mayor riesgo de desarrollo de diabetes mellitus y síndrome metabólico.<sup>18</sup>

A su vez, la ADT (y el propio síndrome metabólico) puede contribuir a aumentar el riesgo cardiovascular y de desarrollo de enfermedad coronaria. También es más frecuente la alterción

cognitiva, con deterioro progresivo y la depresión.<sup>19</sup> La pérdida de masa muscular (sarcopenia) y la fragilidad, asociadas de manera natural al proceso de envejecimiento, también pueden verse exacerbadas por el tratamiento hormonal. Al asociarse a la pérdida de masa ósea y aumentar el riesgo de caídas, el tratamiento hormonal también se asocia a una mayor incidencia de fracturas osteoporóticas.

Por todo ello, los pacientes ancianos tratados con privación androgénica requieren una monitorización continua para la prevención, identificación y manejo de los efectos adversos asociados a la privación androgénica, con el fin de preservar el máximo de calidad de vida durante la mayor parte de tiempo posible. Los programas de entrenamiento físico aeróbico y de resistencia pueden mejorar la fuerza muscular, función cardiorrespiratoria, la composición corporal y disminuir la astenia, paliando así algunos de las toxicidades de la ADT.<sup>20</sup>

### Nuevos agentes hormonales

El acetato de abiraterona (abiraterona) y la enzalutamida son agentes aprobados para pacientes con CPRCm en primera línea. Abiraterona inhibe la síntesis de precursores androgénicos suprarrenales, mientras que enzalutamida es un potente antiandrógeno de segunda generación que inhibe tanto la unión del receptor de andrógeno a la testosterona como su traslocación del citoplasma al núcleo. Ambos tra-

tamientos son de administración oral, con un perfil favorable de efectos secundarios, por lo que se han establecido como el tratamiento de elección en primera línea del paciente anciano con CPRCm.

En CPRCm, la indicación de abiraterona se basa en los resultados de los ensayos COU-301 y COU-302, que compararon la combinación de abiraterona 1000 mg c/24h + prednisona 5 mg c/12h frente a placebo en pacientes con y sin tratamiento previo con docetaxel, respectivamente.<sup>21,22</sup>

En un sub-análisis del ensayo COU-302 en pacientes ancianos (definidos como aquellos de edad mayor o igual a 75 años) se observó un beneficio significativo en supervivencia libre de progresión (HR 0,63 [IC95% 0,53-0,96]) y supervivencia global (HR 0,71 [IC95% 0,53-0,96]). Este beneficio fue de una magnitud similar al observado en los 738 pacientes menores de 75 años, tanto en SLPr (HR: 0,49 [IC95% 0,40-0,59]) como en SG (HR 0,81, [IC95% 0,63-1,03]), además de un beneficio en todos los objetivos secundarios evaluados. Los pacientes de edad avanzada en ambos grupos de tratamiento mostraron tasas más altas de retención de líquidos y trastornos cardíacos que los pacientes más jóvenes, aunque globalmente, la tasa de reducción de dosis o interrupción de tratamiento por eventos adversos fue escasa en ambos grupo de edad.<sup>23</sup> En pacientes ancianos que vayan a recibir tratamiento con abiraterona, se reco-

mienda la evaluación de la función cardíaca mediante ecocardiogramas en situación basal y de forma periódica.

La indicación de tratamiento con enzalutamida se basa en resultados de los ensayos AFFIRM y PREVAIL, que compararon el tratamiento con enzalutamida 160 mg/24 frente a placebo en pacientes tratados previamente con docetaxel y sin quimioterapia previa, respectivamente. En ambos ensayos, se observó un incremento de supervivencia global y supervivencia libre de progresión en pacientes tratados con enzalutamida, así como un beneficio estadísticamente significativo en todos los objetivos secundarios evaluados.<sup>24,25</sup> El efecto en pacientes de edad avanzada fue similar al de la población total del estudio, pero algunos efectos secundarios fueron más comunes. Un total de 609 pacientes ancianos (edad  $\geq$  75 años) que participaron en PREVAIL, de nuevo se observa una mayor supervivencia global con enzalutamida que con placebo [32.4 meses (intervalo de confianza del 95% (IC) 27.7–NR] frente a 25.1 meses (IC95% 22.6–28.0); HR = 0.61 (IC 95% 0.47–0.79);  $p = 0.0001$ ], al igual que la rPFS [NR (IC 95% 12.3–NR) frente a 3.7 meses (IC95% 3.6–5.3); HR = 0.17 (IC 95% 0.12–0.24);  $p < 0.0001$ ]. Independientemente de la asignación del tratamiento, la incidencia de eventos adversos fue similar entre los dos grupos de edad, excepto por una incidencia general más alta de caídas tanto en pacientes an-

cianos comparados con los pacientes más jóvenes [84/609 (13.8%) vs 62/1106 (5.6%)] como entre pacientes ancianos tratados con enzalutamida en comparación con aquellos que recibieron placebo [61/317 (19.2%) vs 23/292 (7.9%)].

### Quimioterapia

En la actualidad, los agentes quimioterápicos Docetaxel y Cabazitaxel están aprobados para el tratamiento del adenocarcinoma de próstata resistente a la castración metastásico. El tratamiento con Docetaxel + Prednisona representa una opción estándar para el tratamiento del CPRCm desde 2004, con la publicación de los estudios TAX-327<sup>26</sup> y SWOG-9916<sup>27</sup>, que mostraron un aumento en la mediana de la supervivencia global de 2 a 3 meses en comparación con la quimioterapia con mitoxantrona. Cabazitaxel es un taxano semisintético con baja afinidad por la glicoproteína P, desarrollado en base a su actividad en modelos preclínicos resistentes al paclitaxel y al docetaxel.<sup>28</sup> Cabazitaxel a dosis de 25 mg/m<sup>2</sup> c/21 días demostró una mejora significativa en supervivencia global frente a mitoxantrona en el ensayo fase III TROPIC en pacientes con CPRCm tratados previamente con docetaxel.<sup>29</sup> Generalmente se reserva el tratamiento con cabazitaxel a pacientes que han progresado a docetaxel: en el ensayo fase III FIRSATNA, que comparó el tratamiento con cabazitaxel y docetaxel en primera línea en pacientes con CPRCm, no se

observó diferencias en supervivencia entre ambos agentes.<sup>30</sup>

Por último, el ensayo fase III PROSELICA determinó que una dosis de cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup> era no inferior a la dosis estándar de 25 mg/m<sup>2</sup>, con mejor tolerancia,<sup>31</sup> con lo que puede considerarse una dosis reducida (20 mg/m<sup>2</sup>) en pacientes con mayor riesgo de toxicidad.

Existe evidencia creciente de que la edad avanzada en sí misma no es una contraindicación para el tratamiento con quimioterapia,<sup>13</sup> en base a estudios de subgrupos realizados sobre los diferentes ensayos pivotaes. Mientras que la media de edad en el ensayo SWOG-99-16 fue de 70 años, un 20% de pacientes tratados con docetaxel en el ensayo TAX-327 tenían una edad  $\geq 75$  años. En un análisis de subgrupos del ensayo TAX-327 que comparó los resultados en pacientes  $< 65$  años, 65-74 años y  $\geq 75$  años, no se observó diferencias significativas en la respuesta por PSA (43-48%,  $p = 0.74$ ) o respuesta radiológica (7-17%,  $p = 0.30$ ) entre los diferentes grupos de edad. Los eventos de grado 3-4 fueron poco comunes, aunque se observó una tendencia hacia un aumento en la frecuencia con mayor edad. Se observó astenia de grado 3-4 en un 10%, 4% y 2% de hombres de  $\geq 75$ , 65-74 y  $< 65$  años respectivamente. La pérdida de peso y las infecciones de cualquier grado ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes de edad más avanzada. Aunque la diarrea fue un evento

adverso común, la incidencia de grado 3-4 fue  $< 3\%$  en todos los grupos de edad. Sí se observó una mayor tasa de reducción de dosis entre hombres  $\geq 75$  años con la pauta de docetaxel trisemanal que la pauta semanal (22% versus 8%,  $p = 0.007$ ), pero por lo demás, la tolerancia fue comparable. En todos los grupos de edad se observó una mayor eficacia con docetaxel que con mitoxantrona.<sup>32</sup>

En el ensayo TROPIC se observó una considerable tasa de toxicidad hematológica y digestiva asociada al tratamiento con cabazitaxel (netropenia grado 3-4 en 82%, neutropenia febril en un 8%, anemia grado 3-4 en un 11% y diarrea grado 3-4 en un 6% de los pacientes).<sup>29</sup> En el ensayo PROSELICA se observó una menor tasa de toxicidad hematológica con una dosis reducida de 20 mg/m<sup>2</sup> (neutropenia grado 3-4 en 42% vs 73%, neutropenia febril 2% vs 9%). La profilaxis con agentes estimulantes de colonias (G-CSF) ha demostrado reducir de forma significativa la tasa de neutropenia y fiebre neutropénica.

No disponemos de análisis de subgrupos de los ensayos TROPIC o FIRS-TANA en pacientes ancianos. En un estudio de cohortes prospectivo de pacientes CPRCm con criterios similares al ensayo TROPIC, se evaluó la actividad y tolerancia de cabazitaxel en pacientes  $< 70$  años ( $n = 421$ ), 70-74 años ( $n = 180$ ) y  $\geq 75$  años ( $n = 145$ ). No se observó diferencias en número de ciclos de cabazitaxel, reducciones

de dosis, retrasos de dosis relacionados con eventos adversos del cabazitaxel o tolerabilidad entre los tres grupos de edad. El desarrollo de toxicidad grado  $\geq 3$  fue de un 47% de hombres  $< 70$  años, 50% en aquellos con 70-74 años y de un 56.6% en  $\geq 75$  años. La neutropenia de grado  $\geq 3$  ocurrió en un 15%, 16.7% y 17%, la diarrea en un 3%, 1.7% y 2.8%, y las muertes tóxicas en un 1.9%, 0, y 2.5%, respectivamente. Se observó una asociación del riesgo de neutropenia con factores clínicos como la edad  $\geq 75$  años, la neutropenia en el primer ciclo de cabazitaxel, la ausencia de profilaxis con G-CSF y un recuento de neutrófilos  $< 4,000/\text{mm}$  antes de la inyección de cabazitaxel. El uso profiláctico de G-CSF redujo significativamente este riesgo en un 30% (OR 0.70,  $p = 0.04$ ).<sup>33</sup>

En resumen, estos resultados sugieren que el cabazitaxel tiene un perfil de seguridad manejable en la práctica clínica diaria. Tanto la dosis óptima como el uso de G-CSF son factores que deben considerarse al plantear cabazitaxel en el paciente anciano.

En un intento por reducir la toxicidad asociada a quimioterapia en ancianos frágiles, se ha evaluado una serie de esquemas de administración alternativos a los registrados en los ensayos pivotaes, generalmente mediante la administración de menores dosis con una cadencia reducida. En el ensayo fase II CABASEM se evaluó la administración de cabazitaxel en pauta 10

mg/m<sup>2</sup> semanal en 70 pacientes con CPRCm considerados unfit. Se observó una tasa de respuesta por PSA  $\geq 50\%$  en un 35% de los pacientes. La tolerancia en este grupo de pacientes frágiles fue adecuada, con neutropenia (2.8%), leucopenia (5.7%) y trombopenia (9%) como principales eventos adversos.<sup>34</sup>

Más recientemente, se ha publicado los resultados de un ensayo fase III comparando el tratamiento con cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> c/21d (CBZ25) con un esquema alternativo de cabazitaxel 16 mg/m<sup>2</sup> c/14d (CBZ16) en pacientes con CPRCm y edad  $\geq 65$  años. Se observó una tasa de neutropenia significativamente menor (62,5% vs 5,1%; OR 0,03,  $p < 0,001$ ) y de eventos adversos grado 3-4 (72,9% vs 56,1%) con la pauta de quimioterapia bisemanal.<sup>35</sup>

### Radiofármacos

Ra-223 es un radiofármaco que ejerce su mecanismo de acción mediante la fijación en zonas de elevado recambio óseo en las metástasis óseas y produce la muerte de las células tumorales mediante la emisión de partículas alfa de alta energía. El tratamiento con Ra-223 demostró mejorar la supervivencia global frente a placebo en el ensayo fase III aleatorizado AL-SYMPCA, que incluyó pacientes con CPRCm que bien habían progresado a docetaxel, o bien habían rechazado o no se les había considerado candidatos a tratamiento con quimioterapia.

pia.<sup>36</sup> El tratamiento con Ra-223 mostró un perfil de toxicidad favorable, sin diferencias en la tasa de eventos adversos grado 3-4 en comparación con placebo. Sí se observó un aumento de la frecuencia de diarrea y trombopenia grado 1-2 en los pacientes tratados con Ra-223.

Dado el perfil de toxicidad favorable observado con el tratamiento con Ra-223 y la inclusión de pacientes no candidatos a docetaxel, Ra-223 puede considerarse como una opción de tratamiento en el paciente anciano con CPRCm que no sea candidato a docetaxel por fragilidad, o bien tras el tratamiento con Docetaxel. La mediana de edad en el ensayo ALSYMPCA fue de 71 años, con un 28% de pacientes mayores de 75 años. No disponemos de estudios que hayan evaluado la toxicidad y eficacia de Ra-223 en el subgrupo específico de pacientes ancianos en el ensayo Ra-223. Ra-223 no debe combinarse con abiraterona o enzalutamida, dado el aumento de la tasa de fracturas osteoporóticas observadas con el tratamiento combinado de abiraterona + Ra-223 del ensayo ERA-223. La combinación de Ra-223 con enzalutamida se encuentra en estudio en el ensayo PEACE-6.

Lutecio-177-PSMA-617 (LuPSMA) es un nuevo radiofármaco que combina un anticuerpo contra la proteína PSMA (expresada predominantemente en las células de cáncer de próstata) con Lutecio-177, emisor de partículas beta que provoca la muerte celular median-

te el daño en el ADN. LuPSMA demostró mejorar la supervivencia frente a tratamiento de soporte en el ensayo fase III VISION, que incluyó pacientes con CPRCm que habían recibido al menos un agente hormonal y al menos una línea de quimioterapia.<sup>37</sup>

En el análisis de subgrupos, el impacto de LuPSMA fue similar en pacientes <65 años (HR 0,73) y ≥65 años (HR 0,59). Por otro lado, el ensayo fase II aleatorizado TheraP comparó el tratamiento con 177-Lu-PSMA con la quimioterapia con cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup> en pacientes con CPRCm tras progresión a un nuevo agente hormonal y docetaxel.<sup>38</sup> Aunque LuPSMA demostró una mayor supervivencia libre de progresión y tasa de respuesta por PSA, no se observó diferencias en supervivencia global.<sup>39</sup> En el ensayo fase III PSMAFore, el tratamiento con 177-Lu-PSMA demostró un beneficio significativo en SLPr frente un segundo agente hormonal en pacientes CPRCm sin tratamiento con quimioterapia previa y que habían progresado a un primer agente hormonal.<sup>40</sup>

En general, el tratamiento con 177-Lu-PSMA presenta un perfil de toxicidad favorable, con sequedad de boca y toxicidad hematológica leve como principales eventos adversos, por lo que podría considerarse un tratamiento adecuado para pacientes ancianos en situación vulnerable. Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que no se dispone a día de hoy de estudios que evalúen específicamente la eficacia y

toxicidad de 177-Lu-PSMA en la población anciana.

### Inhibidores de PARP

En aproximadamente un 25-30% de los casos de cáncer de próstata metastásico se observa la alteración de la vía de la recombinación homóloga para la reparación del ADN. La alteración más frecuente se encuentra en el gen BRCA2, presente en hasta un 9% de los casos de pacientes con CPRCm,<sup>41</sup> tanto como alteraciones presentes en línea germinal como mutaciones somáticas. Las alteraciones de la recombinación homóloga, especialmente las alteraciones de genes BRCA, se han visto asociadas a un fenotipo biológico más agresivo, con un comportamiento más agresivo tanto en estadios localizados como en CPRCm.<sup>42,43</sup>

Además, el estudio de estas alteraciones ha permitido el desarrollo de una nueva familia de fármacos que, mediante un mecanismo de letalidad sintética, inducen actividad tumoral selectiva en pacientes con alteraciones de la recombinación homóloga.

Olaparib demostró un beneficio significativo en supervivencia libre de progresión y supervivencia global frente a un segundo agente hormonal en pacientes con CPRCm y alteraciones de BRCA/ATM tratados previamente con un agente hormonal +/- quimioterapia en el ensayo fase III PROFOUND.<sup>41,44</sup> En el ensayo fase III aleatorizado TRITON3, rucaparib demostró un benefi-

cio en supervivencia libre de progresión frente al tratamiento elegido por el investigador (segundo agente hormonal o quimioterapia) en pacientes con CPRCm y alteraciones de BRCA/ATM.<sup>45</sup>

En el ensayo PROFOUND, en el que se incluyó pacientes con una media de 68 años de edad, no se observó diferencias en eficacia (SLPr) entre pacientes mayores y menores de 65 años (HR 0,41 y 0,37, respectivamente) con alteraciones en BRCA o ATM.<sup>41</sup> En el ensayo TRITON3, con una media de edad de 70 años, el beneficio en SLPr en pacientes  $\geq 75$  años (HR 0,41) fue similar al de los pacientes 65-74 años (HR 0,46) y  $< 65$  años (HR 0,60).<sup>45</sup>

Más recientemente, las combinaciones de Abiraterona + Olaparib, Abiraterona + Niraparib y Enzalutamida + Talazoparib han demostrado beneficio en supervivencia libre de progresión en pacientes con CPRCm no seleccionados por alteraciones de la reparación del ADN, que no habían recibido nuevos agentes hormonales previamente.<sup>46-48</sup> En estudios de subgrupos, se observó un mayor beneficio en pacientes con alteraciones de la recombinación homóloga y pacientes con alteraciones BRCA que en la población general no mutada.

Los inhibidores de PARP en monoterapia presentan, como efectos adversos principales la astenia, toxicidad hematológica (anemia, trombopenia)

y digestiva (náuseas y vómitos). Esta toxicidad puede verse exacerbada en las combinaciones con nuevos agentes hormonales; entre los pacientes tratados con enzalutamida + talazoparib, un 75% de los pacientes experimentó eventos adversos de grado 3 o superior.<sup>46</sup> No existen análisis específicos que nos permitan determinar la tolerabilidad de estos fármacos en la población anciana específicamente.

### ¿Existe una secuencia de tratamiento óptima en el paciente anciano?

Por su perfil de seguridad favorable, el tratamiento con nuevos agentes hormonales se ha establecido como un estándar (con o sin la adición de quimioterapia) en el cáncer de próstata hormono-sensible metastásico y en el cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico de alto riesgo. Por este motivo, la mayoría de los pacientes contemporáneos que progresan a la fase de resistencia a la castración metastásica lo hacen habiendo recibido ya un nuevo agente hormonal (abiraterona, apalutamida, enzalutamida o darolutamida). La inmensa mayoría de ensayos pivotaes en CPRCm se realizó en pacientes que habían recibido únicamente ADT en el momento de CPRCm lo que, unido a la evidencia de resistencia cruzada entre agentes hormonales y con la quimioterapia, plantea la cuestión acerca de cuál es el manejo más adecuado de estos pacientes.

Por su buena tolerabilidad, se ha planteado la posibilidad de administrar un segundo agente hormonal alternativo tras la progresión a un primer agente hormonal. Datos de ensayos prospectivos han demostrado la escasa actividad antitumoral del segundo agente hormonal tras progresión a un primer agente, con tasas de respuesta por PSA de un 4% en pacientes que recibieron abiraterona tras enzalutamida, y del 36% en pacientes que recibieron enzalutamida tras abiraterona en un ensayo prospectivo aleatorizado, sin diferencias en supervivencia global.<sup>49</sup>

Análisis del ensayo SPARTAN, en el que la secuencia Apalutamida à Abiraterona fue superior a la secuencia Placebo à Abiraterona en pacientes con CPRCnm, tienen como limitación la ausencia de datos específicos de respuesta en pacientes que recibieron una segunda línea.

En el ensayo fase III aleatorizado CARD (en el que se incluyó un 53% de pacientes mayores de 70 años), el tratamiento en 3ª línea con cabazitaxel demostró un beneficio en tasa de respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia global (HR 0,64, IC95% 0,46-0,89; p=0,008) frente a un segundo agente hormonal en pacientes tratados previamente con un primer agente hormonal y docetaxel.<sup>50</sup> El resultado en pacientes ≥70 años fue similar al de pacientes más jóvenes, con beneficio en supervivencia libre de progresión, dolor y calidad de vida, a

expensas de una mayor tasa de eventos adversos.<sup>5</sup>

En resumen, en pacientes ancianos *fit* debe considerarse el tratamiento con cabazitaxel a dosis estándar sobre un segundo agente hormonal; en pacientes ancianos, se recomienda añadir factores estimuladores de colonias de granulocitos (G-CSF) para reducir la incidencia de neutropenia. En pacientes *frágiles*, puede considerarse la administración de cabazitaxel a dosis reducidas en esquemas adaptados. En pacientes tanto *fit* como *frágiles* con enfermedad ósea (sin metástasis viscerales o adenopatías > 3cm) puede considerarse el tratamiento con Ra-223. La secuenciación de agentes hormonales no se recomienda generalmente por la ausencia de datos prospectivos que hayan demostrado beneficio.

## OTROS ASPECTOS DEL MANEJO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN EN EL PACIENTE ANCIANO

### Evaluación de Interacciones Farmacológicas

Antes de iniciar una nueva línea de tratamiento sistémico en pacientes ancianos con CPRCm, debe realizarse una cuidadosa evaluación de la medicación concomitante, para evitar toxicidad añadida por interacciones medicamentosas. Muchos pacientes recibirán medicación con fármacos antihipertensivos, antidepresivos, anti-

arrítmicos, anticoagulantes o de otras categorías, que pueden presentar interacciones significativas con tratamientos para el CPRCm. Concretamente, abiraterona es un sustrato de las enzimas SULT2A1 y CYP3A4, y ejerce como inhibidor potente de CYP2D6 y CYP1A2. Enzalutamida, por su parte, se metaboliza principalmente por la enzima CYP2C8 y es un inductor potente de CYP3A4.<sup>52</sup>

Es esencial realizar una evaluación cardíaca inicial, tratar la hipertensión arterial preexistente, corregir la hipocalcemia y monitorizar el hemograma completo, función hepática y renal, niveles de potasio, glucemia y la presión arterial al inicio y durante el tratamiento con nuevos agentes hormonales e inhibidores de PARP.

### Salud Ósea en el Paciente Anciano

Se ha observado que, en pacientes con reciente diagnóstico de cáncer de próstata antes de iniciar el tratamiento de privación androgénica, hasta un 41% podría cumplir criterios para osteoporosis, el 39% para osteopenia mientras que sólo un 20% tendría una densidad mineral ósea normal.<sup>53</sup> Además, el tratamiento con privación androgénica está asociado a una mayor incidencia de fracturas en pacientes ancianos, con un aumento del riesgo mayor a medida que aumenta el número de dosis de análogos, especialmente durante el primer año de tratamiento.<sup>54</sup> La evaluación de la salud ósea y la optimización de

los tratamientos para evitar su deterioro son clave para eludir la morbilidad y mortalidad asociada con la pérdida de densidad mineral ósea en pacientes ancianos con cáncer de próstata. Las intervenciones no farmacológicas, como los cambios en el estilo de vida y la actividad física, son importantes para prevenir eventos esqueléticos relacionados con la terapia de privación androgénica.<sup>55</sup>

El tratamiento con bisfosfonatos (ácido zoledrónico) o inhibidores del rankligando (denosumab) puede disminuir la incidencia de complicaciones óseas en pacientes ancianos con cáncer. El ácido zoledrónico (ZA) a una dosis de 4 mg IV c/28 días demostró disminuir la tasa de eventos esqueléticos (*skeletal related events, SRE*) en pacientes con CPRCm y metástasis óseas, aunque no demostró un beneficio en supervivencia global. Denosumab, demostró superioridad en el tiempo al primer *SRE* frente a ácido zoledrónico en un ensayo aleatorizado. Es importante tener en cuenta que estos agentes pueden asociarse a toxicidad potencialmente grave como la hipocalcemia o la osteonecrosis mandibular. Por ello, es esencial una adecuada evaluación odontológica antes de empezar el tratamiento, y asegurar una correcta función renal.

Con el desarrollo de nuevos agentes hormonales y otras terapias de nueva generación, ha disminuido el riesgo de eventos esqueléticos relacionados con las metástasis. Sin embargo,

la exposición prolongada a la privación de andrógenos puede llevar a un aumento de las fracturas osteoporóticas, especialmente en el caso de determinadas combinaciones terapéuticas. En el ensayo ERA-223, la combinación de abiraterona y Ra-223 resultó en un aumento de la incidencia de fracturas en comparación con abiraterona en monoterapia (29% vs 11%), especialmente a expensas de una mayor frecuencia de fracturas osteoporóticas.<sup>5</sup>

En un análisis del ensayo PEACE-3, el tratamiento con agentes protectores óseos (ZA, denosumab) disminuyó la tasa de fracturas a 1,5 año del 22,3% al 2,8% en pacientes tratados con enzalutamida en monoterapia, y del 45,9% al 3,9% en pacientes tratados con enzalutamida + Ra-223.<sup>57</sup>

Por ello, el manejo de la salud ósea es un aspecto esencial del tratamiento del cáncer de próstata en el anciano. Todo varón que recibe tratamiento con privación androgénica deberá someterse a una evaluación de la salud ósea mediante densitometría. En función de los resultados de la densitometría, las guías recomiendan reservar la terapia antirresortiva ósea (denosumab, ácido zoledrónico o alendronato) para hombres con antecedentes de fractura o alto riesgo de futuras fracturas. Para definir ese riesgo, antes de recibir la terapia de privación de andrógenos (ADT), se debe realizar una densitometría ósea para evaluar su densidad mineral ósea (BMD). Los

pacientes con osteoporosis ( $t$ -score  $\leq -2.5$ ) u osteopenia de alto riesgo ( $t$ -score entre  $-1.0$  y  $-2.5$  y una probabilidad a 10 años de fractura de cadera  $\geq 3\%$  o fractura mayor relacionada con la osteoporosis  $\geq 20\%$ ) se consideran de alto riesgo y deben recibir terapia antirresortiva ósea.<sup>17,58</sup>

### Instauración temprana de cuidados paliativos

Aunque la instauración de cuidados paliativos debe realizarse en el momento más temprano posible, las guías de tratamiento del cáncer en el paciente anciano reconocen a los pacientes con expectativa de vida inferior a 1 año como aquéllos que pueden recibir mayor beneficio.<sup>13</sup>

En la medida de lo posible, debe remitirse a los pacientes a los especialistas en cuidados paliativos, con el objetivo de mejorar la ansiedad y la depresión, asegurar la máxima preservación de calidad de vida y la prevención de ingresos y estancias prolongadas en el hospital. Una adecuada comunicación entre especialistas en cáncer y especialistas en cuidados paliativos puede permitir ajustar de las expectativas del tratamiento y la suspensión de terapias una vez éstas dejen de aportar beneficio al paciente.

### REFERENCIAS

1. Scosyrev E, Messing J, Noyes K, Veazie P, Messing E. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) program and population-based research in urologic oncology: An overview. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2012;30(2):126-132. doi:10.1016/j.urolonc.2009.11.005
2. Dyba T, Randi G, Bray F, et al. The European cancer burden in 2020: Incidence and mortality estimates for 40 countries and 25 major cancers. *Eur J Cancer*. 2021;157:308-347. doi:10.1016/j.ejca.2021.07.039
3. 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):2758-2765. doi:10.1200/JCO.2008.20.8983
4. Yancik R, Wesley MN, Ries LA, et al. Comorbidity and age as predictors of risk for early mortality of male and female colon carcinoma patients: a population-based study. *Cancer*. 1998;82(11):2123-2134.
5. Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, Li H, Lu-Yao GL. Impact of Comorbidity on Survival Among Men With Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(10):1335-1341. doi:10.1200/JCO.2010.31.2330
6. Climent MÁ, Torregrosa MD, Vázquez S, Gironés R, Arranz JA. Aged patients with metastatic castration resistant prostate cancer: Should we treat with chemotherapy? *Cancer Treat Rev*. 2017;55:173-180. doi:10.1016/j.ctrv.2017.03.007
7. Jha GG, Anand V, Soubra A, Koneity BR. Challenges of managing elderly men with prostate cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11(6):354-364. doi:10.1038/nrclinonc.2014.71

8. Wedding U, Ködding D, Pientka L, Steinmetz HT, Schmitz S. Physicians' judgement and comprehensive geriatric assessment (CGA) select different patients as fit for chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007;64(1):1-9. doi:10.1016/j.critrevonc.2007.05.001
9. Wildiers H, Heeren P, Puts M, et al. International Society of Geriatric Oncology Consensus on Geriatric Assessment in Older Patients With Cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(24):2595-2603. doi:10.1200/JCO.2013.54.8347
10. Boyle HJ, Alibhai S, Decoster L, et al. Updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology on prostate cancer management in older patients. *Eur J Cancer*. 2019;116:116-136. doi:10.1016/j.ejca.2019.04.031
11. Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations. *Ann Oncol*. 2015;26(2):288-300. doi:10.1093/annonc/mdu210
12. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, et al. Screening for Vulnerability in Older Cancer Patients: The ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. Williams BO, ed. *PLoS ONE*. 2014;9(12):e115060. doi:10.1371/journal.pone.0115060
13. Droz JP, Albrand G, Gillissen S, et al. Management of Prostate Cancer in Elderly Patients: Recommendations of a Task Force of the International Society of Geriatric Oncology. *Eur Urol*. 2017;72(4):521-531. doi:10.1016/j.eururo.2016.12.025
14. Tsoi KKF, Chan JYC, Hirai HW, Wong SYS, Kwok TCY. Cognitive Tests to Detect Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2015;175(9):1450. doi:10.1001/jamainternmed.2015.2152
15. Mohile SG, Velarde C, Hurria A, et al. Geriatric Assessment-Guided Care Processes for Older Adults: A Delphi Consensus of Geriatric Oncology Experts. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;13(9):1120-1130. doi:10.6004/jnccn.2015.0137
16. Mohile SG, Epstein RM, Hurria A, et al. Improving communication with older patients with cancer using geriatric assessment (GA): A University of Rochester NCI Community Oncology Research Program (NCORP) cluster randomized controlled trial (CRCT). *J Clin Oncol*. 2018;36(18\_suppl):LBA10003-LBA10003. doi:10.1200/JCO.2018.36.18\_suppl.LBA10003
17. Parker C, Castro E, Fizazi K, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2020;31(9):1119-1134. doi:10.1016/j.annonc.2020.06.011
18. Basaria S, Muller DC, Carducci MA, Egan J, Dobs AS. Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen-deprivation therapy. *Cancer*. 2006;106(3):581-588. doi:10.1002/cncr.21642
19. Jayadevappa R, Chhatre S, Malkowicz SB, Parikh RB, Guzzo T, Wein

- AJ. Association Between Androgen Deprivation Therapy Use and Diagnosis of Dementia in Men With Prostate Cancer. *JAMA Netw Open*. 2019;2(7):e196562. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.6562
20. Campos C, Sotomayor P, Jerez D, et al. Exercise and prostate cancer: From basic science to clinical applications. *The Prostate*. 2018;78(9):639-645. doi:10.1002/pros.23502
21. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013;368(2):138-148. doi:10.1056/NEJMoa1209096
22. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(21):1995-2005. doi:10.1056/NEJMoa1014618
23. Smith MR, Rathkopf DE, Mulders PFA, et al. Efficacy and Safety of Abiraterone Acetate in Elderly (75 Years or Older) Chemotherapy Naïve Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. *J Urol*. 2015;194(5):1277-1284. doi:10.1016/j.juro.2015.07.004
24. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014;371(5):424-433. doi:10.1056/NEJMoa1405095
25. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012;367(13):1187-1197. doi:10.1056/NEJMoa1207506
26. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1502-1512. doi:10.1056/NEJMoa040720
27. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH a, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1513-1520. doi:10.1056/NEJMoa041318
28. Mita AC, Denis LJ, Rowinsky EK, et al. Phase I and pharmacokinetic study of XRP6258 (RPR 116258A), a novel taxane, administered as a 1-hour infusion every 3 weeks in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2009;15(2):723-730. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-0596
29. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1147-1154. doi:10.1016/S0140-6736(10)61389-X
30. Oudard SS, Fizazi K, Sengeløv L, et al. Cabazitaxel Versus Docetaxel As First-Line Therapy for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial—FIRSTANA. *J Clin Oncol*. 2017;35(28):JCO.2016.72.106. doi:10.1200/JCO.2016.72.1068
31. Eisenberger M, Hardy-Bessard AC, Kim CS, et al. Phase III study compar-

- ing a reduced dose of cabazitaxel (20 mg/m<sup>2</sup>) and the currently approved dose (25 mg/m<sup>2</sup>) in postdocetaxel patients with metastatic castration-resistant prostate cancer - PROSELICA. *J Clin Oncol*. 2017;35(28):3198-3206. doi:10.1200/JCO.2016.72.1076
32. Horgan AM, Seruga B, Pond GR, et al. Tolerability and efficacy of docetaxel in older men with metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC) in the TAX 327 trial. *J Geriatr Oncol*. 2014;5(2):119-126. doi:10.1016/j.jgo.2013.12.001
33. Heidenreich A, Bracarda S, Mason M, et al. Safety of cabazitaxel in senior adults with metastatic castration-resistant prostate cancer: Results of the European compassionate-use programme. *Eur J Cancer*. 2014;50(6):1090-1099. doi:10.1016/j.ejca.2014.01.006
34. Climent MÁ, Pérez-Valderrama B, Melado B, et al. Weekly cabazitaxel plus prednisone is effective and less toxic for 'unfit' metastatic castration-resistant prostate cancer: Phase II Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG) trial. *Eur J Cancer*. 2017;87:30-37. doi:10.1016/j.ejca.2017.09.028
35. Oudard S, Ratta R, Voog E, et al. Biweekly vs Triweekly Cabazitaxel in Older Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: The CABASTY Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2023;9(12):1629. doi:10.1001/jamaoncol.2023.4255
36. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;369(3):213-223. doi:10.1056/NEJMoa1213755
37. Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2021;385(12):1091-1103. doi:10.1056/nejmoa2107322
38. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, et al. [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *The Lancet*. 2021;397(10276):797-804. doi:10.1016/S0140-6736(21)00237-3
39. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, et al. Overall survival with [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): secondary outcomes of a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2024;25(1):99-107. doi:10.1016/S1470-2045(23)00529-6
40. Sartor O, Castellano Gauna DE, Herrmann K, et al. LBA13 Phase III trial of [177Lu]Lu-PSMA-617 in taxane-naive patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PSMAfore). *Ann Oncol*. 2023;34:S1324-S1325. doi:10.1016/j.annonc.2023.10.085
41. De Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(22):2091-2102. doi:10.1056/NEJMoa1911440
42. Castro E, Goh C, Olmos D, et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival

- al outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(14):1748-1757. doi:10.1200/JCO.2012.43.1882
43. Olmos D, Lorente D, Alameda D, et al. Presence of somatic/germline homologous recombination repair (HRR) mutations and outcomes in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts) receiving first-line (1L) treatment stratified by BRCA status. *J Clin Oncol.* 2023;41(16\_suppl):5003-5003. doi:10.1200/JCO.2023.41.16\_suppl.5003
44. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(24):2345-2357. doi:10.1056/nejmoa2022485
45. Fizazi K, Piulats JM, Reaume MN, et al. Rucaparib or Physician's Choice in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2023;388(8):719-732. doi:10.1056/nejmoa2214676
46. Agarwal N, Azad AA, Carles J, et al. Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALA-PRO-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* 2023;2(23):1-13. doi:10.1016/S0140-6736(23)01055-3
47. Clarke NW, Armstrong AJ, Thierry-Vuillemin A, et al. Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *NEJM Evid.* 2022;1(9). doi:10.1056/evdoa2200043
48. Chi KN, Rathkopf D, Smith MR, et al. Niraparib and Abiraterone Acetate for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2023;41(18):3339-3351. doi:10.1200/JCO.22.01649
49. Khalaf DJ, Annala M, Taavitsainen S, et al. Optimal sequencing of enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2, crossover trial. *Lancet Oncol.* 2019;2045(19):1-10. doi:10.1016/S1470-2045(19)30688-6
50. De Wit R, De Bono J, Sternberg CN, et al. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(26):2506-2518. doi:10.1056/NEJMoa1911206
51. Sternberg CN, Castellano D, de Bono J, et al. Efficacy and Safety of Cabazitaxel Versus Abiraterone or Enzalutamide in Older Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer in the CARD Study. *Eur Urol.* 2021;38(15\_suppl):5559-5559. doi:10.1016/j.eururo.2021.06.021
52. Benoist GE, Hendriks RJ, Mulders PFA, et al. Pharmacokinetic Aspects of the Two Novel Oral Drugs Used for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Abiraterone Acetate and Enzalutamide. *Clin Pharmacokinet.* 2016;55(11):1369-1380. doi:10.1007/s40262-016-0403-6
53. Wadhwa VK, Weston R, Mistry R, Parr NJ. Long-term changes in bone mineral density and predicted fracture risk in patients receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer, with stratification of treatment

- based on presenting values. *BJU Int.* 2009;104(6):800-805. doi:10.1111/j.1464-410X.2009.08483.x
54. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of Fracture after Androgen Deprivation for Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2005;352(2):154-164. doi:10.1056/NEJMoa041943
55. Gómez-Aparicio MA, López-Campos F, Pelari-Mici L, et al. Bone health and therapeutic agents in advanced prostate cancer. *Front Biosci-Landmark.* 2022;27(1):1. doi:10.31083/j.fbl2701034
56. Smith M, Parker C, Saad F, et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(3):408-419. doi:10.1016/S1470-2045(18)30860-X
57. Gillessen S, Choudhury A, Rodriguez-Vida A, et al. Decreased fracture rate by mandating bone protecting agents in the EORTC 1333/PEACEIII trial combining Ra223 with enzalutamide versus enzalutamide alone: An updated safety analysis. *J Clin Oncol.* 2021;39(15\_suppl):5002-5002. doi:10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.5002
58. Graham LS, Lin JK, Lage DE, Kessler ER, Parikh RB, Morgans AK. Management of Prostate Cancer in Older Adults. Published online 2024.

## **5. DETECCIÓN DEL PACIENTE FRÁGIL CON CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO**

---

Paula Lavandera Verdera

Francisco José Tarazona Santabalbina

### INTRODUCCIÓN

La fragilidad se define de forma consensuada como un síndrome médico con múltiples causas y factores contribuyentes que se caracteriza por una disminución de la fuerza, la resistencia y la función fisiológica, aumentando la vulnerabilidad de un individuo para desarrollar una mayor dependencia y/o la muerte. Este síndrome geriátrico está muy relacionado con la edad, con una incidencia de en torno al 15% en adultos mayores de 65 años, aumentando hasta el 30% en pacientes mayores de 85 años <sup>2</sup>

Puesto que la incidencia de enfermedades oncológicas también aumenta considerablemente con la edad, la fragilidad cobra especial relevancia en el campo de la oncología, particularmente en el del adulto mayor con cáncer de próstata, que es el segundo en cuanto a localización más frecuente, con un 75% de los casos diagnosticados en pacientes mayores de 65 años <sup>3</sup>. Más de la mitad de estos pacientes mayores con cáncer son frágiles o prefrágiles, presentando mayor riesgo de complicaciones postquirúrgicas, intolerancia a radioterapia, toxicidad quimioterápica, progresión de la enfermedad y mortalidad temprana. Por ello, el diagnóstico de la fragilidad en un individuo puede influir en la toma de decisiones terapéuticas, en los objetivos de tratamiento y también tanto en las expectativas de recuperación como en la propia esperanza de vida <sup>4</sup>.

Clásicamente la fragilidad se define mediante dos modelos, el físico o fenotípico de Fried y el modelo multidimensional o acumulativo de déficits de Rockwood y Mitnitski <sup>5</sup>. El primero mide la fragilidad evaluando 5 ítems, la pérdida de peso involuntaria, la debilidad muscular, el agotamiento físico, la lentitud de la marcha y la escasa actividad física, clasificando a los pacientes en frágiles ( $\geq 3$  puntos), prefrágiles (1 o 2 puntos) y robustos (0 puntos); mientras que el segundo modelo se basa en la cuantificación de 30 o más déficits de diferentes dominios físicos, psicológicos o cognitivos, sociales y funcionales. En este último modelo, el mayor número de déficits supone un mayor grado de fragilidad. Asimismo, para la evaluación de estos pacientes también pueden considerarse el uso de otros instrumentos o escalas de valoración de la fragilidad que tienen la ventaja de requerir menos tiempo como son la escala FRAIL (5 preguntas basadas en el fenotipo de Fried) o la Clinical Frailty Scale (visual, con 9 imágenes progresivas).

Específicamente en el campo de la Oncología, se recomienda iniciar la valoración del adulto mayor con enfermedad oncológica diagnosticada mediante el uso de la escala de cribado de fragilidad G8, que evalúa los siguientes 8 ítems: movilidad, estado nutricional (ingestas, pérdida de peso e IMC), edad, polifarmacia, cognición y estado de ánimo, así como la auto-percepción del estado de salud <sup>6</sup>. Esta

herramienta de cribado ha sido validada en el paciente mayor con enfermedad oncológica. La última actualización de las Guías de Práctica Clínica de la American Society of Clinical Oncology (ASCO), también aconsejan el uso de herramientas validadas en la prognosis del paciente diagnosticado de enfermedad oncológica como con el Lee Schonberg Index, para determinar la expectativa de vida, especialmente en pacientes que van a ser sometidos a tratamientos quimioterápicos <sup>6</sup>.

Dado que la fragilidad como síndrome geriátrico está reconocida como un estado físico que precede a la discapacidad <sup>7</sup>, con una evolución heterogénea, dinámica y potencialmente reversible mediante intervenciones multicomponente, el diagnóstico precoz en el paciente oncológico es clave en estos pacientes debido a que, una vez establecida, en la evolución de estos pacientes suelen emerger de forma gradual otros síndromes geriátricos también potencialmente prevenibles <sup>5</sup>.

Teniendo en cuenta todos estos aspectos, podríamos dividir a los pacientes mayores en tres subgrupos: adultos robustos, adultos con fragilidad potencialmente reversible y adultos con fragilidad establecida o dependencia; debiendo individualizar en cada uno de ellos los objetivos de tratamiento y priorizando, especialmente en el último grupo, el control de síntomas y la mejora de la calidad de vida.

## ¿LA PRESENCIA DE FRAGILIDAD MODIFICA EL ESQUEMA DE TRATAMIENTO? SI ES ASÍ, ¿CÓMO?

Debido a la alta complejidad que comporta la alta prevalencia de comorbilidades y de síndromes geriátricos como la fragilidad en los pacientes mayores, las distintas sociedades médicas están desarrollando Guías Clínicas y recomendaciones específicas que permitan mejorar el manejo de estos pacientes en el campo de la oncogeriatría.

Una de ellas es la Sociedad Internacional de Oncología Geriátrica (SIOG), que en 2010 creó un grupo multidisciplinar para el estudio del manejo del cáncer de próstata en adultos mayores, prestando especial atención a las herramientas de cribado del estado de salud y al tratamiento de esta patología.

La última actualización del documento de SIOG de 2018 se centra en el manejo del cáncer de próstata avanzado y en los cuidados paliativos, recomendando en todos los casos, un enfoque multidisciplinar, que incluya la participación de urólogos, oncólogos médicos y radioterápicos, geriatras, médicos de atención primaria, personal de enfermería y especialistas en cuidados paliativos <sup>8</sup>.

En este documento de consenso se concluye que el manejo de los hombres con cáncer de próstata de edad igual o superior a 75 años debe individualizarse en función de su estado de salud y no de su edad cronológica;

priorizando la valoración de la edad biológica. Los autores del documento recomiendan clasificar a los pacientes en tres grupos (robustos, prefrágiles o vulnerables y frágiles), basándose en la evaluación geriátrica y en las posibles intervenciones de mejora.

Los pacientes fit o robustos serían aquellos con una puntuación G8 mayor o igual a 14/17, sin comorbilidades, dependencia, malnutrición ni deterioro cognitivo. Los pacientes prefrágiles o vulnerables serían los que presentan déficits en algunas de las actividades de la vida diaria, malnutrición o comorbilidades moderadas; y los pacientes frágiles serían aquellos con dependencia para múltiples AVDs, o que presentan malnutrición severa o comorbilidades graves.

De acuerdo a esta clasificación, los pacientes robustos deben recibir el mismo tratamiento que los pacientes jóvenes, los pacientes con fragilidad potencialmente reversible deben optar a intervenciones geriátricas individualizadas y apropiadas que si mejoran su situación global les permita ser candidatos también al tratamiento estándar, y los pacientes con fragilidad establecida o dependientes deben recibir un tratamiento adaptado o tratamiento paliativo según la severidad de sus déficits, teniendo también en cuenta en todo momento las preferencias del paciente.

Esta actualización de la guía SIOG también propone un algoritmo de ma-

nejo, que comienza con la evaluación reglada del estado de salud y fragilidad mediante la escala de cribado G8 y una valoración cognitiva mediante la escala miniCOG. Si la puntuación de la herramienta G8 es menor o igual a 14/17 y/o la del miniCOG es menor o igual a 3/5, los autores recomiendan realizar una evaluación completa mediante la Valoración Geriátrica Integral (VGI) en una consulta de geriatría, que estudie la funcionalidad o dependencia para las actividades basales e instrumentales de la vida diaria, las comorbilidades, el estado nutricional, la situación cognitiva y psicológica, así como la esfera social y la presencia de síndromes geriátricos <sup>9</sup>.

Esta valoración multidimensional, gold standard de la evaluación geriátrica <sup>10</sup>, ha demostrado beneficio sobre la calidad de vida de los pacientes, aumento de su supervivencia y disminución en la necesidad de institucionalización, siendo una potente herramienta predictiva de morbilidad y mortalidad. Además, la VGI permite evaluar la capacidad de los pacientes para la toma de decisiones, y establecer sus preferencias y sus objetivos terapéuticos individuales <sup>11</sup>

Independientemente del tratamiento de elección, todas las guías recomiendan una correcta evaluación de las interacciones farmacológicas y una estrecha monitorización de los posibles efectos adversos, permitiendo así su identificación y manejo precoz. Las recomendaciones publicadas enfatizan

la importancia de una valoración cardiológica inicial, que incluya toma y corrección, en los casos correspondientes, de la presión arterial, los niveles de potasio, transaminasas, glucosa, junto a la valoración de los parámetros incluidos en el hemograma convencional. Deberán también realizarse controles rutinarios posteriores durante todo el tratamiento <sup>8</sup>.

En cuanto a los pacientes con fragilidad establecida o dependencia existen tratamientos paliativos dirigidos al alivio sintomático y mejora de la calidad de vida como la radioterapia, radiofármacos, terapias óseas dirigidas, cirugías paliativas o tratamiento farmacológico del dolor.

La SIOG recomienda la implantación precoz de estos tratamientos paliativos, especialmente en pacientes con cáncer metastásico resistente a castración.

En la actualidad se están investigando nuevas terapias dirigidas como los inhibidores de PARP (poli(ADP)-ribosa polimerasa), que atacan a aquellas células cancerosas que presentan defectos en los mecanismos de reparación de su ADN como mutaciones BRCA o AMT. Los más conocidos son el olaparib y el rucaparib, sin embargo, son necesarios más estudios centrados en adultos mayores para poder demostrar su eficacia y seguridad en este grupo poblacional.

Por otro lado, existen líneas de investigación centradas en la inmunoterapia,

especialmente en aquellos fármacos con acción frente a la PD-1, como el pembrolizumab.

### **ABORDAJE DE LA FRAGILIDAD EN EL PACIENTE MAYOR DIAGNOSTICADO DE CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO**

El tratamiento del cáncer de próstata avanzado en los pacientes robustos y en los dependientes está mejor establecido en las Guías clínicas, pero son aquellos con fragilidad reversible los que nos plantean más dificultad en su manejo. En estos pacientes es esencial realizar una VGI que incluya el cribado de fragilidad, sarcopenia y malnutrición y que se acompañe de intervenciones específicas destinadas a mejorar aquellos déficits identificados mediante un equipo multidisciplinar constituido por médicos, enfermeros, psicólogos, trabajadores sociales y ocupacionales, nutricionistas y farmacéuticos.

La reducción de la prevalencia y severidad de fragilidad es posible mediante un plan de intervención multidominio precoz, que incluya actividad física, adecuado aporte calórico-proteico y el manejo de los síndromes geriátricos más incapacitantes como la polifarmacia. De hecho, contamos ya con evidencia robusta <sup>12</sup> sobre el beneficio de las intervenciones geriátricas en pacientes oncológicos, pero hacen falta más estudios que demuestren su impacto sobre las decisiones terapéuticas.

El ejercicio físico multicomponente, ha demostrado ser la intervención más efectiva, combinando entrenamientos de fuerza, resistencia, equilibrio y marcha. Asimismo, ha demostrado mejorar la masa y fuerza muscular, la densidad ósea y la movilidad en adultos mayores independientemente del grado de fragilidad, reduciendo también la incidencia de caídas. La OMS recomienda realizar actividad física multicomponente de intensidad moderada al menos 3 días a la semana, siendo una estrategia muy eficaz en la prevención de deterioro funcional en el envejecimiento. La prescripción de ejercicio debe ser individualizada para cada sujeto en función de su situación basal, comorbilidades y tolerancia, pero existen intervenciones documentadas como Vivifrail<sup>13</sup>, que ha demostrado gran eficacia en la prevención de fragilidad y caídas tanto en el ámbito comunitario, como en el hospitalario, siendo referente actual en la implementación de programas de ejercicio multicomponente en el adulto mayor de 70 años.

Vivifrail ofrece planes de ejercicios adaptados a cada paciente en función de su capacidad funcional (medida mediante la escala SPPB y la velocidad de la marcha), y el riesgo de caídas. Este ensayo<sup>14</sup> multicéntrico, incluyó a 188 pacientes mayores de 75 años con deterioro cognitivo leve o demencia incipiente, y demostró que el programa de ejercicio Vivifrail es una terapia segura y eficaz para mejorar la

capacidad funcional en pacientes frágiles o prefrágiles en el ámbito comunitario, con un efecto positivo también en la cognición, el estado de ánimo y la función muscular.

Para poder garantizar un rendimiento óptimo del músculo es necesario acompañar la actividad física de una adecuada ingesta calórico-proteica, por lo que es fundamental realizar una valoración del estado nutricional y la sarcopenia, iniciando un tratamiento nutricional individualizado en aquellos sujetos en que se identifiquen déficits. Según estudios observacionales, la incidencia de malnutrición en adultos mayores españoles hospitalizados llega al 15-25%, aumentando considerablemente en aquellos con enfermedades oncológicas activas<sup>15</sup>. Su presencia se relaciona con un aumento de las complicaciones, estancia hospitalaria y por tanto mayor coste sociosanitario, por lo que su detección y manejo precoz debe ser una prioridad. La ESPEN (Sociedad Europea de Nutrición Clínica y metabolismo), recomienda utilizar el cuestionario MNA (Mini Nutritional Assessment) o su versión reducida MNA-SF, como herramienta de cribado de malnutrición o de riesgo de la misma. En este estudio observacional<sup>16</sup> en pacientes con cáncer, se evidenció que la malnutrición medida mediante el MNA se relaciona con un aumento del riesgo de mortalidad independiente de la edad o del estadio de la enfermedad. Posteriormente el uso de los criterios GLIM

nos permitirá completar el diagnóstico y estadificar el grado de severidad de la misma <sup>17</sup>, habiendo demostrado su utilidad en la predicción de mortalidad a los dos años en pacientes oncológicos previo al inicio de tratamiento. La pérdida de masa muscular secundaria al desuso en pacientes con patologías agudas es clave en el desarrollo de fragilidad, y la desnutrición acelera el proceso al disminuir la síntesis de tejido muscular, siendo la fuente de proteína su principal estímulo. Las guías clínicas recomiendan una ingesta entre 3 y 5 veces al día, de 30 g. de proteínas, que contengan 15 g. de aminoácidos y 3 g. de leucina <sup>18</sup>. Para asegurar dicho aporte, podemos complementar la dieta con suplementos calórico-proteicos, los cuales han demostrado mejorar la ganancia de peso y de masa muscular, así como reducir la mortalidad y el riesgo de complicaciones médicas en los pacientes malnutridos.

No podemos olvidar también la importancia de la valoración de la disfagia, muy prevalente en adultos mayores, especialmente en aquellos con deterioro cognitivo o patologías neurológicas. Su identificación y adaptación de la dieta con texturas homogéneas tipo túrmix, así como el uso de espesantes en pacientes con disfagia a líquidos, son imprescindibles para asegurar una adecuada ingesta, disminuyendo el riesgo de malnutrición y de otras complicaciones frecuentes como las infecciones broncoaspirativas.

Otra de las intervenciones geriátricas más efectivas es la valoración de la polifarmacia y el manejo de las prescripciones inadecuadas, bien por aquellos fármacos que ya no estén indicados o debido a que sus efectos secundarios superen el beneficio de estos. La coexistencia de múltiples comorbilidades en los adultos mayores predispone a la prescripción de un número elevado de fármacos, con el consiguiente riesgo de interacciones farmacológicas y potenciación de efectos adversos derivados de los mismos. Los criterios estandarizados BEERS <sup>19</sup> o STOPP/START <sup>20</sup> son una guía útil para mejorar la adecuación de la prescripción y facilitar el cumplimiento terapéutico en pacientes mayores, presentando estos últimos <sup>20</sup> una mayor sensibilidad y siendo útiles también para detectar falta de prescripción de medicamentos indicados <sup>21</sup>. Debemos prestar especial atención a aquellos fármacos con efecto sarcopenizante como los anticolinesterásicos, muy utilizados en el tratamiento de las demencias o las estatinas, cuyo uso crónico es muy frecuente en pacientes mayores con enfermedades cardiovasculares. Del mismo modo, cabe señalar también, que los TDA, tan utilizados en el tratamiento del cáncer de próstata, pueden producir pérdida de masa muscular, aumento de peso, astenia y osteoporosis entre otros.

Será importante considerar también la retirada de medicamentos con propiedades anorexígenas, como los ISRS

(inhibidores de la recaptación de serotonina), frecuentemente utilizados como tratamiento de los trastornos del ánimo en adultos mayores y como tratamiento de las alteraciones conductuales en pacientes con demencia.

En conclusión, el manejo del cáncer de próstata avanzado en pacientes mayores no debe estar condicionado por la edad, sino por el estado de salud y la presencia de comorbilidades que puedan aumentar el riesgo de complicaciones del tratamiento. En estos pacientes debe realizarse una evaluación geriátrica basada inicialmente en escalas validadas de cribado como el G8 y el miniCOG, a través de las cuales identificar a los sujetos robustos, cuya estrategia terapéutica no deberá diferir de la de los pacientes jóvenes; a los mayores con fragilidad potencialmente reversible, sobre los que se deberán realizar intervenciones geriátricas individualizadas que, si mejoran su estado de salud, les haga candidatos a recibir el tratamiento estándar; y a los pacientes con fragilidad establecida y déficits severos, que deberán recibir un tratamiento paliativo adaptado destinado a la mejora de la calidad de vida y el control de los síntomas.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc.* 2013, 14: 392-397.
2. Robinson T.N., Walston J.D., Brummel N.E., Deiner S., Brown C.H., Kenney M., Hurria A. Frailty for Surgeons: Review of a National Institute on Aging Conference on Frailty for Specialists. *J. Am. Coll. Surg.* 2015;221:1083.
3. Mafla-España M.A., Torregrosa M.D., Cauli O. Analysis of frailty Syndrome in Men with Metastatic Prostate Cancer: A Scoping Review. *J.Pers. Med* 2023, 13, 319.
4. Rajabali N, Rolfson D, Bagshaw SM. Assessment and utility of frailty measures in critical illness, cardiology, and cardiac surgery. *Can J Cardiol* 2016;32:1157-65.
5. Dent E, C Martin F, Bergman H, Woo J, Romero-Ortuno R, D Waltson J. Management of frailty: opportunities, challenges, and future directions. *Lancet* 2019;394:1376-86
6. Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, Hurria A. Practical assesment and management of vulnerabilities in older patients receiving chemotherapy: ASCO guidelines for geriatric Oncology summary. *J Oncol Pract* 2018;14:442-6
7. Junius-Walker U, Onder G, Soleymani D, et. al.: The essence of frailty: a systematic review and qualitative synthesis on frailty concepts and definitions. *Eur J Intern Med* 2018;56:3-10.
8. Boyle HJ, Alibhai S, Decoster L, Efsthathiou E, Fizazi K, Monett N, Oudard S, Payne H, Prentice M, Puts M, Aapro M, Droz J-P. Updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology on prostate cancer management in older patients. *European Journal of Cancer* 116 (2019) 116-136.

9. Ellis G, Gardner M, Tsiachristas A, Langhorne P, Burke O, Harwood RH, et al. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9:CD006211.
10. Solomon DH. Geriatric assessment: methods for clinical decision making. *J Am Med Assoc* 1988;259:2450-2.
11. Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen MLG, Extermann M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:2595-603.
12. Extermann M, Al-Jumayli M, Sam C, Kish JA. Oncogeriatric Developments. *Gerontology*. 2023;69(9):1045-1055.
13. Proyecto Vivifrail.
14. Casas-Herrero Á, Sáez de Asteasu ML, Antón-Rodrigo I, Sánchez-Sánchez JL, Montero-Odasso M, Marín-Epelde I, et al. Effects of Vivifrail multicomponent intervention on functional capacity: a multicentre, randomized controlled trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022 Apr;13(2):884-893
15. Hébuterne X, Lemarié E, Michallet M, de Montreuil CB, Schneider SM, Goldwasser F. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014 Feb;38(2):196-204
16. López-Gómez JJ, Cerezo-Martín JM, Gómez-Hoyos E, Jiménez-Sahagún R, Torres-Torres B, Ortolá-Buigues A, et al. Diagnosis of malnutrition and its relationship with prognosis in hospitalized patients with oncological pathology. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2023 May;70(5):304-312.
17. Balci C, Tufan G, Özdemir N, Aksoy S, Öksüzoğlu ÖB, Zengin N, Kars A, Halil M. GLIM criteria as a valid tool for nutrition assessment and mortality prediction in treatment-naïve patients with cancer. *Nutr Clin Pract*. 2023 Aug;38(4):798-806. doi: 10.1002/ncp.10969. Epub 2023 Feb 27
18. Envejecimiento y nutrición, pautas de intervención nutricional en anciano frágil. Sociedad Española de Geriatría y Gerontología.
19. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019 Apr;67(4):674-694.
20. O'Mahony D, Cherubini A, Guiteras AR, Denkinger M, Beuscart JB, Onder G, Gudmundsson A, Cruz-Jentoft AJ, Knol W, Bahat G, van der Velde N, Petrovic M, Curtin D. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. *Eur Geriatr Med*. 2023 Aug;14(4):625-632.
21. Delgado Silveira E, Muñoz García M, Montero Errasquin B, Sánchez Castellano C, Gallaguer Paul F, Cruz-Jentoft Alonso J. Prescripción inadecuada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2009;44(5):273-279



# **6. SÍNDROMES GERIÁTRICOS MÁS PREVALENTES EN EL ADULTO MAYOR CON CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO**

---

Paula Aldama Marín

Jose Antonio Serra Rexach

### INTRODUCCIÓN

Se estima que 1 de cada 8 hombres será diagnosticado de cáncer de próstata <sup>1</sup>. La mayoría de los casos ocurren en varones de edad avanzada, siendo el 90% de los pacientes mayores de 65 años, con edad media al diagnóstico de 75 años <sup>2</sup>. Se estima que al diagnóstico hasta un 10% tendrán metástasis inicialmente, teniendo la gran mayoría de pacientes enfermedad localizada y un curso indolente. Sin embargo, hasta un 1/3 de los pacientes desarrollarán metástasis a lo largo de su enfermedad <sup>3</sup>.

La población mayor (entre 65 y hasta más de 100 años de edad) es siempre una población heterogénea, encontrando sujetos con la misma edad, pero con muy diferente condición de salud. Al ser el cáncer de próstata avanzado (Ca. PA) una enfermedad que afecta mayoritariamente a personas mayores, es muy frecuente encontrar en estos pacientes, además del cáncer otras muchas características del "paciente geriátrico": Entre otras podemos destacar la pluripatología que es la coexistencia de varias enfermedades crónicas (insuficiencia cardiaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica...) que se traduce en polifarmacia (o consumo de varios fármacos a la vez), con el elevado riesgo de reacciones adversas a medicamentos que esto conlleva. Asimismo, es frecuente en las personas mayores que

algunas enfermedades se presenten de una manera diferente a lo que lo hacen en personas más jóvenes (presentación atípica), pudiendo dificultar el diagnóstico y empeorar el pronóstico. Además, muy frecuentemente muchas de las enfermedades crónicas tienen implicaciones funcionales tanto en la situación física (discapacidad o dependencia para las actividades de la vida diaria), como mental (confusión, depresión) que empeoran el pronóstico general. Por último, los pacientes mayores tienen más riesgo de presentar situaciones sociales que puede comprometer el adecuado tratamiento oncológico como la soledad o un inadecuado soporte familiar. Por todos estos motivos, la mejor manera de valorar un paciente mayor es la valoración geriátrica integral (VGI).

### ¿QUÉ SON LOS SÍNDROMES GERIÁTRICOS?

Los síndromes geriátricos (SG) son un conjunto de condiciones clínicas, frecuentes y variadas en la población mayor, que tienen una fisiopatología multifactorial, suelen afectar a sistemas no relacionados con el síntoma principal, con una presentación clínica estereotipada y un efecto adverso sobre la función, la autonomía y la calidad de vida. Son potencialmente prevenibles pero con frecuencia no son diagnosticados. Su abordaje adecuado requiere en primer lugar su reconocimiento, la participación de un equipo multiprofesional (médico, enfermera) para realizar una

valoración multidimensional<sup>4</sup>. Entre los principales SG destacan: la malnutrición, fragilidad, sarcopenia, deterioro cognitivo, incontinencia urinaria, úlceras por presión, polifarmacia...

Lo SG por lo tanto tienen unas características concretas y específicas:

– Multifactorialidad: Tradicionalmente, al analizar las diferentes patologías se han descrito diferentes síndromes que hacen referencia al conjunto de síntomas y signos con los que se manifiesta una enfermedad determinada. Sin embargo, los síndromes geriátricos son la consecuencia de la conjunción de múltiples factores que concurren en la manifestación de un único cuadro clínico (un SG).

Para demostrar si un mismo factor puede producir diferentes SG se desarrolló una revisión sistemática con el objetivo de identificar los factores de riesgo comunes más frecuentes en algunos de los síndromes más prevalentes (úlceras por presión, incontinencia, caídas, dependencia funcional), encontrando en todos ellos factores como la edad avanzada, deterioro funcional y cognitivo y alteraciones en la movilidad. Estos hallazgos sugieren una afectación multidominio en la que se afecta el estado físico, cognitivo, social y sensorial y, por lo tanto, precisan un manejo global. Se han desarrollado por ello diferentes modelos cuyo objetivo es analizar la interacción de estos factores comunes y como afecta la coexistencia de factores am-

bientales, sociales, genéticos y fisiológicos.

En el envejecimiento, se produce una disminución de la capacidad de homeostasis y por tanto una disminución de la reserva fisiológica al estrés en todos los sistemas del organismo, siendo cada vez más susceptibles a éste. Cuando el estrés supera a la reserva individual debido al cúmulo de factores predisponentes en múltiples dominios y la presencia de enfermedades crónicas y hay una falta de capacidad de compensación, se pueden desarrollar SG. Por lo tanto, son determinantes el nivel de vulnerabilidad individual y la cantidad de factores de riesgo, ya que el riesgo de padecer un SG aumenta de manera lineal según el número de estos factores (un 7% con un factor, hasta un 78% con al menos cuatro). Esto explica cómo un paciente robusto, con baja vulnerabilidad individual, puede sufrir caídas, delirium o incontinencia si los factores que actúan son múltiples y de potencia suficiente. Este concepto hace referencia a la fragilidad, punto de partida de la cascada de la dependencia y discapacidad<sup>5</sup>.

– Los SG tienen diferentes vías patogénicas que interactúan entre sí. Existen pocos estudios sobre la fisiopatología de los SG debido a su complejidad. La interacción de los factores de riesgo (edad, estilo de vida, enfermedades crónicas, condiciones de vida, factores constitucionales...) interfieren en los sistemas fisiológicos.

Consecuencia de la desregulación se producen alteraciones en los sistemas como cambios micro y macrovasculares, una disminución de las proteínas, una alteración en la termorregulación e inmunidad, y un estado inflamatorio. Estas alteraciones se han relacionado con el deterioro funcional y con la fragilidad, vulnerabilidad individual que conlleva a otros SG.

– Los SG se presentan con manifestaciones clínicas y formas de presentación múltiples. Los adultos mayores debido a los cambios fisiopatológicos intrínsecos y secundarios a la pluripatología, tienen una forma de presentación atípica de las enfermedades. En muchas ocasiones son los propios SG la única forma de presentación de determinadas enfermedades, resultado de la interacción de factores biológicos y no biológicos (funcionales, sociales, cognitivos...). Se desarrollarán las manifestaciones clínicas más relacionadas con los sistemas más frágiles (con menos homeostasis) ante determinada enfermedad (ej. Delirium en un paciente con deterioro cognitivo basal secundario a un proceso infeccioso).

Los SG son sumamente importantes en la población geriátrica ya que han demostrado predecir un aumento del riesgo de hospitalización, institucionalización, coste sanitario, discapacidad, peor calidad de vida y mortalidad. Es tal su incidencia en la población anciana, que al incluirlos en los predictores de mortalidad (principalmente

estado funcional y nutricional) se obtiene una mejor capacidad predictiva. La valoración de la fragilidad obtenida en la VGI también mejora la capacidad pronóstica y ayuda a establecer el plan de cuidados. Esto es especialmente importante en diferentes áreas como en cirugía, cardiología u oncología en donde es necesario individualizar el plan de cuidados <sup>6</sup>.

En el paciente oncológico, puede resultar difícil de distinguir si los SG son consecuencia del propio proceso de envejecimiento, de la patología tumoral o del tratamiento antitumoral. Además, en estos pacientes, los SG cobran especial relevancia ya que tanto el cáncer como sus tratamientos son potenciales factores estresantes que pueden precipitar o empeorar estos síndromes. Los pacientes mayores con cáncer tienen una mayor prevalencia de SG que aquellos sin cáncer y éstos interfieren en muchas ocasiones en el tratamiento y en los resultados, así como en la calidad de vida de los pacientes. Debido a que es prioritaria su detección y manejo, la Sociedad Internacional de OncoGeriatría (SIOG) recomienda la realización de una VGI en mayores de 70 años. El asesoramiento de los SG en los pacientes mayores con cáncer puede ayudar a los oncólogos a comprender mejor la reserva fisiológica de sus pacientes y ayudarles en la planificación de los cuidados para que mejore su calidad de vida y su función <sup>6</sup>. La VGI en estos pacientes presenta muchos

beneficios: evidencia problemas que pasan desapercibidos a la valoración “tradicional” y que pueden condicionar la evolución del paciente; es costo eficaz y eficiente en la prevención, diagnóstico y abordaje de los SG; predice el riesgo de complicaciones secundarias al tratamiento oncológico; ayudar a individualizar el tratamiento (tipo, dosis, duración) de acuerdo a las características del pacientes.<sup>7</sup>

### SÍNDROMES GERIÁTRICOS MÁS PREVALENTES EN EL PACIENTE CON CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO

A continuación, se desarrollan algunos de los síndromes geriátricos más prevalentes en el adulto mayor con Ca. PA

#### Malnutrición

La malnutrición se define como el déficit de nutrientes bien por una disminución en la ingesta o por un problema en la absorción. Es un SG muy frecuente, principalmente en mayores de 70 años y más en el paciente oncológico. Se asocia a una peor respuesta al tratamiento, menor supervivencia, toxicidad por quimioterapia, infecciones, mayor estancia hospitalaria y peor calidad de vida. La malnutrición se ha identificado recientemente como un predictor independiente de mortalidad precoz en pacientes mayores con cáncer tratados con una primera línea de tratamiento con quimioterapia. Es por ello que es fundamental su detección, diagnóstico y tratamiento,

así como la corrección de los factores modificables relacionados.

Las guías de Oncogeriatría recomiendan realizar el cribado mediante la escala Mini Nutritional Assessment (MNA) y en aquellos pacientes con un cribado positivo (<17: desnutrición, 17–23.5: riesgo de desnutrición), debería completarse el diagnóstico mediante los criterios Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM).

Los principales factores oncológicos que producen malnutrición identificados son la localización del tumor en el tracto gastrointestinal, estado tumoral avanzado, tratamiento con quimioterapia, baja puntuación en la escala Performance Status (PS) que implica mal estado funcional, depresión, edad avanzada y reingresos frecuentes. También se han identificado en un estudio reciente como principales factores geriátricos asociados a malnutrición, independientes de factores oncológicos: el deterioro cognitivo, depresión y riesgo de caídas en una muestra de 519 pacientes con cáncer digestivo (n 248) y no digestivo (n 271), siendo 52 de ellos (el 10% de la muestra inicial) pacientes con cáncer de próstata. Además, concluyeron que la malnutrición era más frecuente en pacientes con tumores digestivos y que la relación entre metástasis y desnutrición fue mayor en los pacientes mayores oncológicos con tumores no digestivos<sup>8</sup>.

En cuanto a su tratamiento se debe asegurar un aporte de energía óptimo

para evitar una mayor pérdida de peso y degradación proteica y una ingesta adecuada de proteínas (1-1,5 g de proteínas/ kg de peso corporal) para mantener o aumentar la masa muscular. Si no se cumplen estos requisitos con el aporte de dieta, se puede valorar la prescripción de suplementos hiperproteicos hipercalóricos <sup>9</sup>.

### Fragilidad

La fragilidad se define como el estado de vulnerabilidad secundario a la disminución de la homeostasis o reserva fisiológica ante un factor estresante, que conlleva a menudo un peor pronóstico y un mayor riesgo de desarrollar SG, incluyendo aumento de caídas, delirium o discapacidad. Se han desarrollado dos conceptos de fragilidad diferentes, ambos ampliamente aceptados. Por un lado, el fenotipo de fragilidad de Fried, centrado en la fragilidad física que contempla la fragilidad como un estado de prediscapacidad, es decir, un estado de vulnerabilidad física con alto riesgo de deterioro funcional. Por otro lado, la fragilidad entendida como el acúmulo de déficits con el modelo de Rockwood o Clinical Frailty Scale (CFS) que valora no solo la vulnerabilidad física, sino también la social, mental, nutricional...

La incidencia de la fragilidad es muy variable en función de la población estudiada (ancianos hospitalizados, de la comunidad, institucionalizados) y de la escala diagnóstica elegida. Se estima que su incidencia es del 10-20%

en mayores de 65 años de la comunidad, siendo el doble en mayores de 85. En el paciente oncológico tanto la propia enfermedad como sus tratamientos suponen un factor estresante, siendo por ello especialmente alta su prevalencia en esta población. Se estima que al menos un 50% de los pacientes oncológicos son frágiles o prefrágiles. Todavía no existe un consenso sobre la mejor escala para valorar fragilidad en estos pacientes. La SIOG recomienda utilizar la escala G8 como cribado (frágil si G8 < 14).

La fragilidad en los pacientes con cáncer se ha asociado a complicaciones posoperatorias, intolerancia al tratamiento quimioterápico con mayor toxicidad, percepción de peor calidad de vida, progresión de la enfermedad y aumento de mortalidad. <sup>10, 12, 13</sup>

Del mismo modo el propio tratamiento oncológico puede inducir fragilidad. En un estudio reciente se evaluó la fragilidad con el fenotipo físico de Fried en 63 pacientes con edad media de 73.6 (DT 1.18) años con ca. PM y localizando que habían recibido radioterapia o cirugía y además estaban recibiendo tratamiento con análogos de LHRH. Además, los pacientes con Ca. PM recibieron terapia de privación androgénica (enzalutamida, abiraterona o apalutamida). La prevalencia de fragilidad (3 criterios) fue similar en ambos grupos (podría estar justificado por escaso tamaño muestral, sin haber reclutado la muestra necesaria calculada para conseguir la significación esta-

dística). Sin embargo, la prevalencia de prefragilidad en los pacientes con Ca. PM fue mayor. Cabe destacar que de los criterios diagnósticos, dos de ellos (disminución de la velocidad de la marcha y disminución de la fuerza muscular), fueron más frecuentes en el grupo de ca. PM de manera estadísticamente significativa. Esto podría estar en parte justificado por el propio efecto de la terapia antiandrogénica (sarcopenia, debilidad muscular, fatiga, disminución de la actividad física...) <sup>7</sup>

Como conclusión, los pacientes con ca. PM son más frágiles, más sensibles a la toxicidad de los tratamientos y tiene peor percepción de calidad de vida. Es por ello, que deberían recibir una VGI exhaustiva que ayude en las decisiones de manejo clínico y optimización de tratamientos <sup>11</sup>.

### Caídas

Los pacientes con Ca. PA son con frecuencia pacientes frágiles con alto riesgo de caídas. En un estudio transversal se valoró el riesgo de caídas en pacientes mayores de 65 años con diagnóstico previo de ca. mama (n = 2725), colorrectal (n = 1646), pulmón (n = 752) y próstata (n = 4245). Analizaron las caídas autodocumentadas y la dificultad al andar o en el equilibrio en los últimos 12 meses. En todos ellos se encontraron factores independientes asociados como la edad al diagnóstico del cáncer y la dependencia en las actividades básicas de la vida diaria (ABVD) en ese tiem-

po. La depresión se asoció de manera independiente a las caídas y la deprivación sensorial en los pies se asoció a inestabilidad de la marcha <sup>14</sup>. Además, en el paciente con Ca. PA que recibe tratamiento con antiandrogénicos tiene riesgo de disminuir su densidad de masa mineral ósea, lo que aumenta el riesgo de caídas y fracturas. Por ello, es importante tener en cuenta estos factores a la hora de analizar el riesgo de caídas de nuestros pacientes con el objetivo de intervenir sobre ellos y disminuirlo <sup>14</sup>.

Asimismo, para su detección es fundamental realizar una historia clínica (imprescindible el antecedente de caídas previas y si presenta alteración en la marcha o equilibrio) y un examen físico completo, incluyendo revisión de polifarmacia y test que valoren el equilibrio como el test "Timed up and go" y la velocidad de la marcha. El test "time up and go" consiste en medir el tiempo empleado en levantarse de una silla (preferiblemente sin apoyos), caminar tres metros, dar la vuelta y sentarse de nuevo en la silla. Según el tiempo empleado se puede predecir el riesgo de caídas (10-20 segundos: riesgo de caída y más de 20 segundos: alto riesgo de caídas), además permite valorar el equilibrio. La velocidad de la marcha valora el tiempo que se tarda en recorrer seis metros. Una lenta velocidad de la marcha (< 0.8 m/s) se asocia a una disminución de la fuerza y potencia muscular, pérdida de independencia en actividades básicas e ins-

trumentales de la vida diaria, caídas, morbilidad y mortalidad <sup>6</sup>.

En cuanto a su prevención es fundamental la revisión de la medicación, el tratamiento de las comorbilidades, la corrección de los déficits sensoriales, supervisión y ayuda en las ABVD, evaluación cognitiva, intervenciones ambientales y psicosociales, programas de fortalecimiento muscular y entrenamiento del equilibrio y la marcha <sup>15</sup>. El ejercicio físico multicomponente adaptado (la combinación de ejercicios aeróbicos, de fuerza, equilibrio y coordinación) con buena adherencia terapéutica ha demostrado ser seguro y tener capacidad para preservar la masa mineral ósea, fortalecer la masa muscular, disminuir el riesgo de caídas y fracturas, así como la morbimortalidad en estos pacientes <sup>14</sup>.

### Deterioro cognitivo

El deterioro cognitivo se define como la pérdida adquirida de habilidades cognoscitivas y emocionales que interfiere en el funcionamiento social u ocupacional sin afectar a las ABVD. La demencia es la afectación cognitiva que interfiere en la independencia de estas actividades y el funcionamiento social. La prevalencia en ancianos de la comunidad mayores de 70 años se estima en un 22.2% y de demencia en un 13.9%. En el paciente oncológico estas cifras probablemente sean superiores. Sin embargo, debido a la falta de valoración sistemática de esta patología, encontramos una im-

portante infraestimación en los datos (varía de un 3.8 a un 7% según los estudios) <sup>6</sup>.

El deterioro cognitivo en el paciente oncológico se ha relacionado con un empeoramiento en su calidad de vida, una disminución de adherencia al tratamiento y en una mayor dificultad para tomar decisiones terapéuticas complejas: comprender las diferentes opciones de tratamiento, así como la capacidad de valorar su repercusión. Además, los propios procesos fisiopatológicos inducidos por el cáncer, la vivencia de la enfermedad y su implicación anímica y los tratamientos pueden afectar negativamente a la cognición.

Las guías de la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO) recomiendan realizar un cribado cognitivo en los mayores con cáncer. Se recomiendan dos escalas: Mini-Cog y la escala "Blessed Orientation-Memory-Concentration" y si éstas son patológicas, realizar otras más extensas para una valoración cognitiva completa mediante escalas como MiniMental o el test Montreal Cognitive Assessment (MOCA).

Para valorar el impacto de los diferentes tratamientos en la cognición se pueden clasificar los pacientes oncológicos en dos grupos:

– Pacientes sin diagnóstico previo de deterioro cognitivo. No hay mucha literatura al respecto. Destaca un estudio reciente en el que estudiaron una cohorte de 605 pacientes con diag-

nóstico reciente de cáncer de próstata que todavía no habían recibido ningún tratamiento dirigido y los compararon con 351 pacientes de la población general, valorando el deterioro cognitivo con el test MOCA y considerando patológico una puntuación menor de 1.5 puntos de la desviación estándar ajustada a edad y nivel de educación, confirmando los casos posibles posteriormente mediante una exhaustiva valoración neuropsicológica realizada por parte del equipo. De los pacientes con cáncer que completaron la valoración neuropsicológica el 38.1% presentaron una cognición no alterada, el 7.9% presentaron una afectación leve y el 54.0% fueron diagnosticados de deterioro cognitivo siendo la función ejecutiva el dominio más afectado (n 47.6%), sin diferencias estadísticamente significativas con la población estudiada sin cáncer. Estos datos sugieren que la incidencia de deterioro cognitivo fue similar en ambas poblaciones. Cabe destacar que, al analizar los tratamientos indicados para cada paciente, se encontró una mayor incidencia de deterioro cognitivo en aquellos propuestos para terapia de privación androgénica (con o sin QT) respecto a otras terapias, por lo tanto, en aquellos con enfermedad más avanzada <sup>16</sup>.

– Pacientes con diagnóstico de deterioro cognitivo previo. Estos pacientes se encuentran generalmente infrarrepresentados en los estudios a pesar de ser los que presentan un mayor

riesgo de empeoramiento cognitivo tras recibir los tratamientos.

En cuanto a la afectación cognitiva secundaria a los tratamientos dirigidos en el cáncer de próstata ha sido analizada en múltiples estudios. De ellas, la más estudiada ha sido la terapia de privación de andrógenos. Un estudio observacional prospectivo multicéntrico valoró la cognición en 155 pacientes mayores de 65 años con Ca. PA resistente a la castración previo al inicio del tratamiento y tras finalizarlo. Recibieron 1º línea de tratamiento quimioterápico con Docetaxel (n=51), acetato de Abiraterona (n=29), Enzalutamida (n=54) o radio 223 (n=21). No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los tratamientos recibidos, si bien la mayor afectación se encontró en el grupo de Enzalutamida aunque no alcanzó significación estadística <sup>17</sup>.

Posteriormente se realizó una revisión sistemática cuyo objetivo fue valorar el efecto en la cognición de las diferentes nuevas terapias hormonales en pacientes con Ca. PA comparando con placebo/tratamiento estándar. Se identificaron 15 ensayos clínicos con un tamaño muestral total de 14723 pacientes. Los tratamientos que se asociaron con una mayor afectación cognitiva incluso tras ajuste por factores de confusión fueron Enzalutamida (OR 3.66; IC 95% 2.84-4.73), Apalutamida (OR 1.76; IC 95% 1.08-2.87), Acetato de Abiraterona (OR 1.64, IC 95% 1.01-2.45) y Darolutamida (OR

1.11, IC 95% 0.51-2.39). Estos hallazgos se explican debido a que la Enzalutamida seguida de Apalutamida presentan un mayor paso por la barrera hematoencefálica, justificando su mayor asociación a crisis epilépticas (inhibición del receptor ácido gamma-aminobutírico), fatiga, desórdenes mentales y cansancio. Darolutamida ha demostrado tener un menor paso por la barrera además de una menor relación cerebro/plasma y presentar una menor disminución de los niveles de testosterona en sangre, implicando la ausencia de estimulación central del sistema luteinizante <sup>18</sup>.

En cuanto a su manejo, en los pacientes sin deterioro cognitivo previo varios estudios han demostrado el beneficio de la estimulación cognitiva mediante ejercicios o rehabilitación cognitiva. Sin embargo, la mayor parte de participantes eran pacientes más jóvenes, sin poder extrapolar estos resultados a la población anciana. En aquellos pacientes con DC previo, las guías recomiendan valorar la capacidad de toma de decisiones, el riesgo de delirium, revisión de medicación y la valoración por otros especialistas si no tenían previamente el diagnóstico. No hay estudios que hayan evaluado la intervención cognitiva en pacientes mayores oncológicos en tratamiento. Se recomienda realizar directrices anticipadas por si pudiera presentar el paciente un empeoramiento cognitivo, así como designar a un representante legal para la toma de decisiones más complejas <sup>6</sup>.

### Depresión

La depresión, trastorno depresivo mayor o depresión clínica es un trastorno emocional que causa un sentimiento de tristeza constante y una pérdida de interés en realizar diferentes actividades. Afecta a los sentimientos, los pensamientos y el comportamiento de una persona, y puede causar una variedad de problemas físicos y emocionales. La prevalencia en la población de adultos mayores de la comunidad oscila entre el 1-5% mientras que en la población oncológica es más elevada, siendo del 1.8-10%. El diagnóstico en esta población puede ser complejo debido al aumento de quejas somáticas que pueden interferir y confundirse con la sintomatología secundaria a la afectación oncológica. <sup>6</sup>.

La relación entre depresión y cáncer se encuentra documentada y aceptada. Sin embargo, no está claro si es causa o consecuencia. Es fundamental evaluar el efecto de la patología oncológica en la esfera psiquiátrica ya que se asocia a peores síntomas físicos, peor calidad de vida, aumento de riesgo de suicidio, estancia hospitalaria, aumento de visitas a Urgencias y reingresos y a una menor supervivencia.

En una revisión sistemática, con un total de 2.611.907 de participantes con un seguimiento medio de 10,3 años, se objetivó que el diagnóstico de trastorno anímico (depresión y ansiedad) se asoció a una mayor incidencia de cáncer (pulmón, vejiga, mama, colo-

rectal, sistema hematopoyético, riñón y próstata), menor supervivencia y una peor respuesta al tratamiento. Esto sugiere que la depresión y ansiedad pueden tener un papel en la etiología y en el impacto pronóstico del cáncer.<sup>19</sup>

Además, no podemos olvidar el impacto de los tratamientos oncológicos en la esfera psíquica. Es importante recordar el papel de los andrógenos en el funcionamiento y desarrollo cerebral, por lo que el tratamiento con la terapia de privación de andrógenos en los pacientes con Ca. PA pueden producir efectos adversos.

Para estudiar el efecto de los tratamientos, un estudio valoró la incidencia de depresión y ansiedad al diagnóstico (previo al inicio del tratamiento) y al año de este en 292 pacientes, permaneciendo estable al año, pero objetivándose una fluctuación en el estado anímico con el tiempo. Es importante monitorizar en estos pacientes estos parámetros con el objetivo de detectar aquellos con una mayor afectación y poder realizar una intervención más completa y precisa.<sup>20</sup>

Se ha valorado también el impacto anímico a largo plazo. En un estudio se analizó la prevalencia de dolor, fatiga y depresión en supervivientes de ca. Próstata. El 24% presentaban dolor, 19.7% fatiga, 14.4% depresión y los 3 el 7.3% (1 de cada 13 supervivientes del cáncer de próstata). Tras realizar el análisis multivariable, los factores asociados a la triada sintomáti-

ca fueron dolor de espalda al diagnóstico, y tras el tratamiento la presencia de incontinencia urinaria y problemas en la vejiga, disfunción eréctil y falta de deseo sexual, ginecomastia, y la presencia de sofocos. Se objetivó una fuerte asociación entre la triada y una peor calidad de vida referida.<sup>21</sup>

### Polifarmacia

La polifarmacia se define como el tratamiento con al menos 5 medicamentos. Debido a los cambios fisiológicos del envejecimiento y secundario a patologías crónicas, en los ancianos se producen cambios en la farmacocinética y farmacodinámica, lo que produce un aumento en la vulnerabilidad y sensibilidad a los fármacos.

En el paciente oncológico la polifarmacia se ha asociado a un aumento de eventos adversos, así como a un aumento de errores en la medicación, disminución de la adherencia terapéutica, interacciones medicamentosas, toxicidad por quimioterapia, peores resultados en el posoperatorio, depresión, discapacidad, caídas, fragilidad, uso de atención médica y sobrecarga del cuidador. La polifarmacia, además, puede interferir en la correcta absorción de otros medicamentos así como en los niveles sanguíneos terapéuticos de los tratamientos oncológicos. Además, debido a la mala tolerancia de muchos tratamientos oncológicos, se pautan múltiples tratamientos de soporte que aumentan todavía más la polifarmacia.<sup>6, 22</sup>

La desprescripción puede aumentar la adherencia al tratamiento y tener un potencial impacto en la supervivencia de determinados cánceres y en la calidad de vida de los pacientes. Es fundamental por ello plantear la necesidad e idoneidad de cada fármaco prescrito.

### Incontinencia urinaria (IU)

La IU se define como la pérdida involuntaria de orina. La prevalencia general de la IU en el varón no se encuentra altamente documentada. Sin embargo, si se sabe que la edad es uno de los principales factores de riesgo.

Las quejas sintomáticas más frecuentes que experimentan los pacientes con cáncer de próstata de avanzado son la IU y disfunción eréctil, resultado de la propia patología tumoral (ya sea localizada o diseminada) y debido a los tratamientos recibidos.

Cuando la enfermedad se encuentra localizada se pueden plantear diferentes tratamientos (prostatectomía, radioterapia, braquiterapia...), con misma supervivencia pro diferentes tasas de complicaciones como la IU. Es fundamental explicar este aspecto a los pacientes a la hora de proponer los diferentes tratamientos. Cuando la enfermedad se encuentra en estadio más avanzado, la IU puede ser debida a la invasión tumoral local, en cuyo caso siempre hay que descartar la incontinencia por rebosamiento, o debido a la existencia de tumor a distancia en el caso de compresión medular por

metástasis vertebral que invada médula ósea.

En cuanto al tratamiento, se debería realizar un abordaje conservador (cambios en hábitos de vida, entrenamiento de musculatura pélvica, intervenciones comportamentales, valorar tratamiento farmacológico). En los casos más severos y refractarios se podrían plantear terapias más agresivas tras realizar un estudio urodinámico para valorar cuál es la causa de la persistencia de la incontinencia.

La IU provoca en los pacientes un impacto en sus relaciones sociales, encontrando incluso algunos casos de aislamiento social completo al no salir del domicilio por miedo a caídas/accidentes. Interfiere en la calidad de vida de los pacientes y en la relación con sus parejas por lo que es importante abordarlo en la valoración inicial y en las consultas sucesivas durante el transcurso de la enfermedad <sup>23</sup>.

### CONCLUSIONES

Los síndromes geriátricos son entidades clínicas de etiología multifactorial, consecuencia de la interacción de factores de riesgo en un paciente vulnerable. En el paciente oncológico mayor, como el paciente con cáncer de próstata avanzado, se asocian a peores resultados de supervivencia, respuesta y adherencia al tratamiento, calidad de vida... Es fundamental la VGI en esos pacientes como he-

ramienta que permita detectarlos y poder realizar una intervención multi-componente precoz.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2023
2. Cáncer de Próstata - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019
3. González Del Alba A, Méndez-Vidal MJ, Vazquez S, Castro E, Climent MA, Gallardo E, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of advanced prostate cancer (2020). *Clin Transl Oncol*. 2021;23(5):969–79.
4. Tratado de medicina geriátrica: fundamentos de la atención sanitaria a los mayores. 2ª ed. Vol. 69. Barcelona [etc.]: Elsevier; 2020. 651–657 p
5. Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA. Geriatric Syndromes: Clinical, Research, and Policy Implications of a Core Geriatric Concept. *J American Geriatrics Society*. 2007;55(5):780–91.
6. Magnuson A, Sattar S, Nightingale G, Saracino R, Skonecki E, Trevino KM. A Practical Guide to Geriatric Syndromes in Older Adults With Cancer: A Focus on Falls, Cognition, Polypharmacy, and Depression. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2019;(39):e96–109.
7. Mafla-España MA, Torregrosa MD, Beamud-Cortés M, Bermell-Marco L, Rubio-Briones J, Cauli O. Comparison of Frailty Criteria, Cognitive Function, Depressive and Insomnia Symptoms in Men with Localized and Advanced Prostate Cancer under Androgen Deprivation Therapy. *Healthcare*. 2023;11(9):1266.
8. Paillaud E, Liuu E, Laurent M, Le Thuaut A, Vincent H, Raynaud-Simon A, et al. Geriatric syndromes increased the nutritional risk in elderly cancer patients independently from tumoursite and metastatic status. The ELCA-PA-05 cohort study. *Clinical Nutrition*. 2014;33(2):330–5.
9. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, Fearon K, Hütterer E, Isenring E, Kasa S, Krznaric Z, Laird B, Larsson M, Laviano A, Mühlebach S, Muscaritoli M, Oldervoll L, Ravasco P, Solheim T, Strasser F, van der Schueren M, Preiser J-C. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr*. 2017;36(1):11–48.
10. Mafla-España MA, Torregrosa MD, Cauli O. Analysis of Frailty Syndrome in Men with Metastatic Prostate Cancer: A Scoping Review. *JPM*. 2023;13(2):319.
11. Della Pepa C, Cavaliere C, Rossetti S, Di Napoli M, Cecere SC, Crispo A, et al. Predictive Comprehensive Geriatric Assessment in elderly prostate cancer patients: the prospective observational scoop trial results. *Anti-Cancer Drugs*. 2017;28(1):104–9.
12. Mourey, L.; Gravis, G.; Sevin, E.; Priou, F.; Bompas, E.; Sarda, C.; Houede, N.; Carola, E.; Lacourtoisie, S.A.; Latorzeff, I.; et al. Feasibility of Docetaxel-Prednisone (DP) in Frail Elderly (Age 75 and Older) Patients with Castration-Re-

- sistant Metastatic Prostate Cancer (CRMPC): GERICO10-GETUG P03 Trial Led by Unicancer. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 152.
13. Hamaya, T.; Hatakeyama, S.; Momota, M.; Narita, T.; Iwamura, H.; Kojima, Y.; Hamano, I.; Fujita, N.; Okamoto, T.; Togashi, K.; et al. Association between the Baseline Frailty and Quality of Life in Patients with Prostate Cancer (FRAQ-PC Study). *Int. J. Clin. Oncol.* 2021; 26: 199–206
  14. Huang MH, Blackwood J, Godoshian M, Pfalzer L. Factors associated with self-reported falls, balance or walking difficulty in older survivors of breast, colorectal, lung, or prostate cancer: Results from Surveillance, Epidemiology, and End Results–Medicare Health Outcomes Survey linkage. Bowen M, editor. *PLoS ONE.* 2018;13(12):e0208573.
  15. Pi-Figueras M, Dignon AM, Areny B, Recuero J. Caídas en los últimos 6 meses en el paciente oncológico anciano. 2º manual de casos clínicos de oncogeriatría. *SEOM.* 2023. (2):15-16
  16. Araújo N, Costa A, Lopes C, Lopes-Conceição L, Ferreira A, Carneiro F, et al. Prevalence of Cognitive Impairment before Prostate Cancer Treatment. *Cancers.* 2022;14(5):1355.
  17. Alibhai SMH, Breunis H, Feng G, Timilshina N, Hansen A, Warde P, et al. Association of Chemotherapy, Enzalutamide, Abiraterone, and Radium 223 With Cognitive Function in Older Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *JAMA Netw Open.* 2021;4(7):e2114694.
  18. Huang S, Chen L, Tseng C, Chen C, Yuan L, Shau W, et al. Risk of cognitive impairment in men with advanced prostate cancer treated with NHAs: A systematic review and network meta-analysis. *Clinical Translational Sci.* 2023;16(2):313–25
  19. Wang YH, Li JQ, Shi JF, Que JY, Liu JJ, Lappin JM, et al. Depression and anxiety in relation to cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Mol Psychiatry.* 2020;25(7):1487–99.
  20. Duarte V, Araújo N, Lopes C, Costa A, Ferreira A, Carneiro F, et al. Anxiety and Depression in Patients with Prostate Cancer, at Cancer Diagnosis and after a One-Year Follow-Up. *IJERPH.* 2022;19(15):9122.
  21. Baden M, Lu L, Drummond FJ, Gavin A, Sharp L. Pain, fatigue and depression symptom cluster in survivors of prostate cancer. *Support Care Cancer.* 2020;28(10):4813–24.
  22. Cheng JJ, Azizoddin AM, Maranzano MJ, Sargsyan N, Shen J. Polypharmacy in Oncology. *Clin Geriatr Med.* 2022;38(4):705-714
  23. Parsons BA, Evans S, Wright MP. Prostate cancer and urinary incontinence. *Maturitas.* 2009;63(4):323-8.

## **7. VALORACIÓN GERIÁTRICA INTEGRAL EN EL PACIENTE FRÁGIL CON CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO**

---

## 7.1 PREVENCIÓN Y MANEJO MALNUTRICIÓN EN EL ADULTO MAYOR CON CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO

Gracia Fajardo Tórtola  
Nicolás M. González-Senac

### INTRODUCCIÓN

La nutrición es uno de los elementos principales de la valoración geriátrica integral (VGI). En el ámbito de la oncogeriatría existen numerosas escalas de cribado – tales como el cuestionario G8<sup>1</sup> – que disponen de elementos directamente relacionados con la situación nutricional de los pacientes. Esto no sólo se debe a la indiscutible importancia que tiene la situación nutricional en el pronóstico de todo paciente mayor, sino a que además el estado nutricional de los pacientes mayores con cáncer se asocia a resultados específicos de cáncer que le confieren un puesto relevante en toda valoración realizada al diagnóstico de la enfermedad oncológica y durante todo el proceso de tratamiento de la misma<sup>2</sup>.

### MALNUTRICIÓN: DEFINICIÓN, PREVALENCIA Y VALORACIÓN

#### Definición

La malnutrición se define como un estado que resulta de la falta de ingesta o absorción de nutrientes que conduce a una alteración de la composición corporal y de la masa ce-

lular, conllevando una alteración de tanto la función física como mental y a un deterioro de resultados clínicos<sup>3</sup>. A pesar de que el concepto de ‘malnutrición’ engloba tanto la desnutrición como la sobrenutrición<sup>4</sup>, teniendo en cuenta que en la literatura a menudo se emplean los términos de ‘malnutrición’ y ‘desnutrición’ de forma intercambiable<sup>5</sup>, en el presente documento también se usarán como sinónimos para facilitar su comprensibilidad.

La desnutrición se caracteriza por una combinación entre expresiones fenotípicas (p.ej. pérdida de peso) y factores etiológicos (p.ej. escasez de alimentos, condiciones inflamatorias). Es por esto que la desnutrición puede clasificarse, según su etiología, en desnutrición no relacionada con la enfermedad y desnutrición relacionada con la enfermedad (DRE)<sup>6</sup>. La DRE a su vez se clasifica dependiendo de si está desencadenada por una respuesta inflamatoria propia de la enfermedad (p.ej. cáncer) o si está relacionada con mecanismos no inflamatorios (p.ej. disfagia) (Tabla 1)<sup>6</sup>. Recientemente, se ha propuesto que la DRE con inflamación se considere sinónimo de caquexia<sup>7</sup>.

**Tabla 1.** Tipos de Desnutrición según su etiología<sup>8</sup>.

TIPOS DE DESNUTRICIÓN		POSIBLES ETIOLOGÍAS	
Desnutrición no relacionada con la enfermedad		Ayuno Problemas Socioeconómicos	
Desnutrición relacionada con la enfermedad	<b>Sin Inflamación</b>	Disfagia Enfermedad de Parkinson Esclerosis Lateral Amiotrófica Enfermedad de Alzheimer Anorexia Nerviosa	
	<b>Con Inflamación</b>	<b>Aguda</b>	Traumatismos Infecciones Agudas Quemaduras
		<b>Crónica</b>	Enfermedad Renal Crónica Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica Insuficiencia Cardíaca Enfermedad Inflamatoria Intestinal Cáncer

### PREVALENCIA

En Europa se estima que la prevalencia de malnutrición en adultos mayores que viven en la comunidad es del 2,1%<sup>4</sup>. Sin embargo, esta prevalencia varía según la población estudiada y la herramienta empleada para su detección. Por ejemplo, según el Mini Nutritional Assessment (MNA) – una de las herramientas más empleadas para su detección en adultos mayores – la prevalencia de malnutrición oscila del 3% en adultos mayores que viven en la comunidad hasta el 29% en aquellos que se encuentran ingresados en unidades de media o larga estancia (Figura 1)<sup>8</sup>.

### VALORACIÓN NUTRICIONAL.

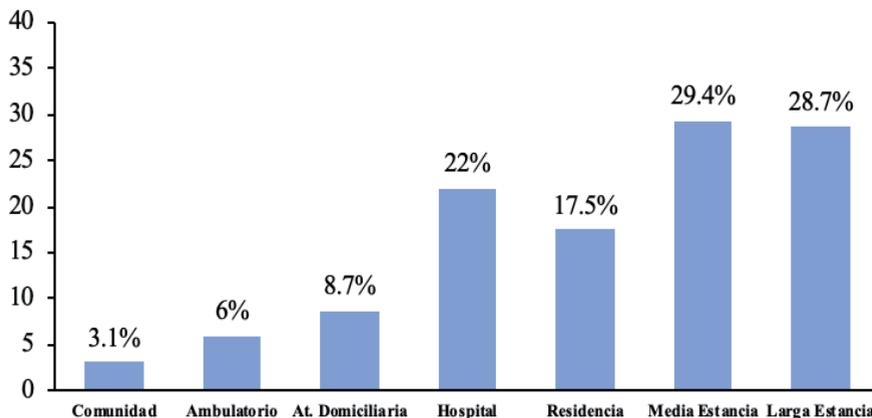
Debido a la falta de consenso internacional respecto a las definiciones y terminología relacionadas con la malnutrición – con la consecuente limitación en el desarrollo de la práctica clínica y la investigación en este campo – la Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM), integrada por representantes de las principales sociedades científicas de la nutrición a nivel mundial, acordó unos criterios unificados para diagnosticar la malnutrición con los que se combinaran tanto criterios etiológicos como fenotípicos. Lo que la iniciativa GLIM propone es el cribado de malnutrición, seguido de una valoración diagnóstica para su confirmación y de una determinación del grado de severidad de la malnutrición detectada (Figura 2)<sup>9</sup>.

trición – con la consecuente limitación en el desarrollo de la práctica clínica y la investigación en este campo – la Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM), integrada por representantes de las principales sociedades científicas de la nutrición a nivel mundial, acordó unos criterios unificados para diagnosticar la malnutrición con los que se combinaran tanto criterios etiológicos como fenotípicos. Lo que la iniciativa GLIM propone es el cribado de malnutrición, seguido de una valoración diagnóstica para su confirmación y de una determinación del grado de severidad de la malnutrición detectada (Figura 2)<sup>9</sup>.

### Cribado Nutricional

Para realizar el cribado nutricional puede emplearse cualquier herramienta validada (Tabla 2)<sup>10</sup>. De todas ellas, el Mini Nutritional Assessment–Short Form (MNA-SF) es una de las más utilizadas<sup>10</sup>,

**Figura 1.** Prevalencia de Malnutrición en Población Mayor según el Mini Nutritional Assessment y el Ámbito de Atención<sup>8</sup>.



**Figura 2.** Algoritmo Propuesto por la iniciativa GLIM para la Detección, Evaluación y Clasificación de la Desnutrición<sup>9</sup>.



**Tabla 2.** Herramientas de Cribado Nutricional Validadas para su Uso en Adultos Mayores<sup>10</sup>.

<b>HERRAMIENTA DE CRIBADO NUTRICIONAL</b>	<b>ÁMBITO</b>
Mini Nutritional Assessment–Short Form (MNA-SF)	Hospital
Seniors in the Community: Risk Evaluation for Eating and Nutrition, Version II (SCREEN-II)	Comunidad
Malnutrition Screening Tool (MST)	Hospital
Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)	Hospital
Short Nutritional Assessment Questionnaire Residential Care (SNAQ-RC)	Residencial

dado que sólo consta de 6 ítems y su administración es rápida y sencilla<sup>11</sup>.

### Confirmación Diagnóstica y Grada- ción de Severidad

La confirmación diagnóstica de malnutrición se realizará si se cumplen al menos un criterio fenotípico y uno etiológico (Tabla 3). Posteriormente,

serán los criterios fenotípicos los que nos ayuden a clasificar la severidad de la malnutrición como grado 1 (moderada) y grado 2 (severa) (Tabla 4)<sup>9</sup>.

### Otros Parámetros

Aunque clásicamente los parámetros analíticos (p.ej. albúmina) se uti-

**Tabla 3.** Criterios GLIM para el diagnóstico de Malnutrición<sup>9</sup>.

CRITERIOS FENOTÍPICOS			CRITERIOS ETIOLÓGICOS	
Pérdida de peso involuntaria	Índice de masa corporal bajo	Reducción de masa muscular	Disminución de la ingesta o de la asimilación de alimentos	Carga inflamatoria
>5% en los últimos 6 meses o >10% en más de 6 meses	<20 en <70 años o <22 en >70 años	Por técnicas de validas de composición corporal	≤50% en > 1 semana, o cualquier reducción durante >2 semanas, o cualquier condición gastrointestinal crónica que afecte a la asimilación/ absorción de alimentos	Enfermedad/ lesión aguda o relacionados con enfermedades crónicas

**Tabla 4.** Clasificación según la Gravedad de la Desnutrición<sup>9</sup>.

	CRITERIOS FENOTÍPICOS		
	Pérdida de Peso (%)	IMC Bajo (kg/m <sup>2</sup> )	Masa Muscular Reducida
<b>Grado 1/Desnutrición Moderada</b>	5-10% en últimos 6 meses 10-20% ≥ 6 meses	< 20 si < 70 años < 22 si ≥ 70 años	Déficit leve-moderado (según métodos de evaluación validados)
<b>Grado 2/Desnutrición Severa</b>	>10% en últimos 6 meses >20% ≥ 6 meses	< 18,5 si < 70 años < 20 si ≥ 70 años	Déficit severo (según métodos de evaluación validados)

lizaban en el diagnóstico de malnutrición, actualmente no se consideran buenos biomarcadores nutricionales, ya que sus resultados pueden alterarse en el envejecimiento u otras situaciones concretas (p.ej. enfermedades crónicas, deshidratación, etc)<sup>4</sup>. A su vez, los datos antropométricos (p.ej. peso, talla, índice de masa corporal (IMC), pliegues cutáneos, circunferencias musculares), a pesar de su indiscutible importancia, no son suficientes para diagnosticar la malnutrición de forma aislada y presentan una baja reproducibilidad (por la variabilidad interobservador). No obstante, su medición a lo largo del tiempo nos puede ayudar a monitorizar el tratamiento<sup>12</sup>.

### Información Complementaria

Para realizar una correcta valoración nutricional en pacientes mayores no sólo es importante revisar sus comorbilidades, situación funcional, física y anímica, sino además conocer detalles como con quién comen, quién es la persona encargada de preparar las comidas y su situación socio-económica, entre otros. A su vez, es imprescindible recoger la historia dietética (p.ej. qué tipo de texturas ingieren, si existe disfagia, realizar un diario con la cantidad/tipo de ingestas que realizan, gustos del paciente, el estado de la salud oral, la toma de suplementos, etc)<sup>12</sup>.

## MALNUTRICIÓN EN EL PACIENTE MAYOR CON CÁNCER DE PRÓS-TATA

### Epidemiología

En distintos estudios europeos se ha descrito cómo la prevalencia de malnutrición en pacientes con cáncer hospitalizados oscila del 30% al 50%, variando según la planta de hospitalización y el tipo de tumor, y estando – en el momento del ingreso – más del 40% de los pacientes oncológicos de al menos 70 años en riesgo de malnutrición<sup>13,14</sup>. En población mayor con cáncer, la prevalencia de riesgo de malnutrición asciende al 54% (12% de malnutrición severa)<sup>15</sup>.

A pesar de que en pacientes con cáncer de próstata la prevalencia de malnutrición es menor que en aquellos con – por ejemplo – cáncer de tracto gastrointestinal o cabeza y cuello, las cifras registradas en estudios son muy variables, oscilando del 0% al 40% (Tabla 5). Estos datos, además de escasos, son variables debido en gran parte a la falta de homogeneidad en los criterios empleados para definir la malnutrición y a la variabilidad en el perfil de paciente estudiado. En el caso concreto del cáncer de próstata avanzado, se ha descrito que hasta el 60% de los pacientes ingresados con cáncer de próstata avanzado (estadio III) y que reciben radioterapia tienen al menos un riesgo nutricional elevado a pesar de tener un IMC en rango de normalidad<sup>16</sup>.

**Tabla 5.** Prevalencia de Malnutrición en Pacientes con Cáncer de Próstata.

Estudio	Población Incluida	Prevalencia Malnutrición
Osborne et al, 2017 <sup>17</sup>	≥70 años con Cáncer de Próstata Localizado e Indicación de Radioterapia (n=178)	0%
Goineau et al, 2018 <sup>18</sup>	≥75 años con Cáncer de Próstata Localizado e Indicación de Radioterapia (n=100)	2%
Hèbuterne et al, 2014 <sup>19</sup>	≥18 años con Cáncer de Próstata (n=72)	13.9%
Okamoto et al, 2019 <sup>20</sup>	Pacientes con Cáncer de Próstata Metastásico (n=339)	19%
Terret et al, 2004 <sup>21</sup>	≥65 años con Cáncer de Próstata y Estadios de Enfermedad Variables (n=100)	20%
Shu et al, 2022 <sup>22</sup>	≥65 años con Cáncer de Próstata e Indicación de Prostatectomía Radical (n=96)	35.4%
Gyan et al, 2017 <sup>23</sup>	≥18 años con Cáncer de Próstata (n=54)	40%

### Causas y factores de riesgo

La pérdida de peso no intencionada – criterio fenotípico de malnutrición – es muy común en pacientes con cáncer, especialmente en aquellos de mayor edad y frágiles<sup>2,24</sup>. El origen de esta pérdida de peso y del desarrollo de malnutrición puede deberse a los cambios fisiológicos asociados al propio tumor (p.ej. malabsorción, obstrucción, diarrea, vómitos), a la respuesta generada en el organismo (p.ej. anorexia, alteraciones en metabolismo), a los efectos adversos ocasionados por el tratamiento (p.ej. alteraciones del olfato/gusto, xerostomía, mucositis, saciedad temprana...) o incluso a alteraciones anímicas (ansiedad/depresión) o al mal control de síntomas (p.ej. dolor)<sup>24,25</sup>. Por tanto, definir la etiología

concreta de la malnutrición en pacientes con cáncer es complejo por su indiscutible naturaleza multifactorial.

### Repercusión de la Privación Androgénica

Teniendo en cuenta que el curso del cáncer de próstata avanzado puede ser prolongado, la malnutrición en estos pacientes puede desarrollarse de forma gradual e insidiosa. Además, teniendo en cuenta que la piedra angular del tratamiento de este tipo de tumor es la terapia de privación androgénica<sup>26</sup>, estos pacientes pueden desarrollar efectos secundarios en relación con el tratamiento que pueden contribuir al desarrollo de malnutrición y/o sarcopenia, tales como síntomas gastrointestinales, pérdida de masa

muscular y – entre otros – aumento de masa grasa<sup>27</sup>. La evidencia sobre el potencial rol que pueden jugar las intervenciones nutricionales para mitigar los efectos adversos de la privación androgénica es todavía limitada<sup>28</sup>.

### **Impacto del estado nutricional en pacientes con cáncer de próstata**

El estado nutricional – evaluado por una herramienta de cribado validada – no sólo se ha asociado a la mortalidad a medio y largo plazo en pacientes mayores con cáncer, sino que además aquellos pacientes con estados nutricionales más desfavorables tienen menos probabilidades de completar tratamiento oncológico y más de consumir recursos sanitarios<sup>15</sup>. Además, la malnutrición evaluada según los criterios GLIM también se ha asociado de forma consistente con peor supervivencia (tanto global, como libre de enfermedad), mayor estancia hospitalaria y aumento de complicaciones post-operatorias en poblaciones con cáncer<sup>29</sup>. Estas asociaciones sitúan al estado nutricional como un relevante aspecto a tener en cuenta durante el proceso de toma de decisiones en pacientes mayores con cáncer.

En pacientes con cáncer de próstata, existen estudios en los que se ha comprobado cómo el Geriatric Nutritional Risk Index – cuya validez no está del todo elucidada<sup>10</sup> – funciona como marcador pronóstico de supervivencia<sup>20,30,31</sup>. Además, también hay estudios en los que se ha objetivado cómo

un estado nutricional deficitario se asocia negativamente a la calidad de vida percibida en pacientes con cáncer de próstata avanzado<sup>32</sup>.

### **Quimioterapia y Obesidad**

Teniendo en cuenta que el docetaxel – indicado en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración<sup>26</sup> – es un agente quimioterápico lipofílico y que la mayoría de pacientes que lo van a recibir han estado previamente bajo tratamiento de privación androgénica (que disminuye la masa muscular y aumenta la masa grasa), el estudio sobre la repercusión de la obesidad – o el IMC elevado – sobre la supervivencia de pacientes que reciben docetaxel viene siendo de interés. Sin embargo, la evidencia disponible a día de hoy es todavía heterogénea, aunque en estudios recientes parece que son aquellos pacientes con mayor IMC los que presentan mayor supervivencia, sin que este efecto parezca estar relacionado con la recepción de dosis más altas del agente<sup>33</sup>.

## **PREVENCIÓN Y MANEJO DE LA MALNUTRICIÓN EN EL PACIENTE MAYOR CON CÁNCER DE PRÓSTATA**

### **Prevención de malnutrición**

La primera herramienta de prevención de la malnutrición es el cribado. Tanto es así, que las guías clínicas recomiendan realizar un cribado nutricional a todos los adultos mayores, y no sólo a aquellos que padecen una enferme-

**Tabla 6.** Determinantes de Malnutrición Potencialmente Modificables (adaptado de O’Keefe et al, 2019<sup>35</sup>).

<b>Dominio</b>	<b>Determinante Potencialmente Modificable</b>
<b>Oral</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Salud Dental y Periodontal</li> <li>- Masticación</li> <li>- Dolor Oral</li> <li>- Disfagia</li> </ul>
<b>Psicosocial</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Función Cognitiva</li> <li>- Depresión / Ansiedad / Trastornos Psicológicos</li> <li>- Soporte Social, Lugar de Residencia, Transporte</li> <li>- Bienestar, Soledad</li> </ul>
<b>Medicación y Cuidados</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Medicación Habitual, Polifarmacia</li> <li>- Hospitalizaciones recientes</li> </ul>
<b>Salud y Función Física</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Comorbilidades</li> <li>- Situación Funcional/Física</li> <li>- Auto percepción de Salud</li> <li>- Actividades de la Vida Diaria</li> </ul>
<b>Estilo de Vida</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hábitos Tóxicos (Tabaco, Alcohol)</li> <li>- Actividad Física</li> </ul>
<b>Alimentación</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Escaso Apetito</li> <li>- Quejas sobre Sabor de Alimentos</li> <li>- Factores Dietéticos</li> <li>- Hambre</li> <li>- Sed</li> </ul>

dad oncológica o tienen bajo peso<sup>34</sup>. Como se ha mencionado previamente, todo cribado de malnutrición positivo debe completarse con una valoración diagnóstica para su confirmación y de una determinación del grado de severidad de la malnutrición detectada (Figura 2)<sup>9</sup>.

Sin embargo, para una adecuada prevención no sólo es necesario un criba-

do nutricional reglado – y repetido en el tiempo – sino también un adecuado abordaje de los posibles efectos secundarios derivados de los tratamientos oncológicos (como las náuseas y los vómitos) y la realización de una VGI que posibilite identificar déficits o determinantes de malnutrición potencialmente modificables (Tabla 6). Por ejemplo, la situación cognitiva, anímica y – entre otras – social del

paciente podrían repercutir sobre su adecuada nutrición (p.ej. un deterioro cognitivo que impida una adecuada planificación de las comidas; un déficit sensorial que limite la elaboración de las mismas; una alteración anímica que pueda repercutir sobre el apetito; una situación social desfavorable que limite el acceso a una dieta sana y equilibrada, etc). A su vez, factores como la salud dental (y periodontal), la masticación, disfagia, polifarmacia, comorbilidades o la situación funcional y física conforman también dominios potencialmente modificables sobre los que intervenciones tempranas – o estrategias preventivas adaptadas a las necesidades de cada paciente – podrían ser efectivas. No obstante, la evidencia disponible sobre la relevancia de todos estos factores como determinantes de malnutrición es todavía escasa<sup>35</sup>.

### Manejo malnutrición

La Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN) defiende que toda intervención nutricional, además de ser integral e individualizada, debe comprender intervenciones de apoyo, asesoramiento nutricional (destinado a mejorar la ingesta espontánea de alimentos de los pacientes), fortificación de alimentos y, si es necesario, suplementación oral con suplementos nutricionales orales o nutrición enteral/parenteral<sup>34,36</sup>.

Teniendo en cuenta que los pacientes con cáncer avanzado pueden te-

ner una esperanza de vida de varios meses a años, los déficits nutricionales que presenten pueden afectar a su estado funcional, calidad de vida, tolerancia al tratamiento y supervivencia. Por tanto, se recomienda ofrecer e implementar intervenciones nutricionales en pacientes con cáncer avanzado sólo después de considerar con el propio paciente tanto el pronóstico de la enfermedad, como el beneficio esperado sobre la calidad de vida de la intervención nutricional y la carga que este tipo de intervenciones pueden suponer al paciente<sup>36</sup>. Por ejemplo, a un paciente mayor con un cáncer de próstata avanzado y un riesgo nutricional alto que tenga una supervivencia esperada de varios meses o años, la terapia nutricional debería indicarse con el objetivo de asegurar una adecuada ingesta de proteína y energía para evitar alteraciones metabólicas y fomentar el mantenimiento de su funcionalidad y calidad de vida. Por el contrario, en las últimas semanas de vida, el apoyo nutricional produce poco o ningún beneficio, ya que no producirá ningún efecto sobre la funcionalidad o comodidad del paciente<sup>36</sup>.

Aunque se ha descrito cómo el asesoramiento dietético en pacientes mayores con cáncer puede conllevar una mejoría en su calidad de vida, en las tasas de compleción de tratamiento y en una disminución de la toxicidad por radioterapia<sup>15</sup>; y cómo el soporte nutricional puede conllevar una dismi-

nución de las complicaciones postoperatorias (particularmente de las infecciones de herida quirúrgica)<sup>15</sup>, la escasez de evidencia robusta sobre la eficacia que tiene la intervención nutricional en esta población es llamativa<sup>15,36</sup>. Esta falta de evidencia podría deberse a la coexistencia de distintas causas que contribuyen a la malnutrición, o incluso a la insuficiencia de algunas de las intervenciones. No obstante, desde la ESPEN han desarrollado una serie de recomendaciones basadas en la evidencia dirigidas a la población mayor que deben tenerse en cuenta y pueden resumirse en los siguientes puntos<sup>34</sup>:

- *Ingesta Nutricional Recomendada*: el valor orientativo de ingesta energética en persona de mayor edad (y/o oncológico), es similar al de los sujetos sanos. Generalmente oscila entre 25-30kcal/kg/día y 1 gramo de proteína/kg/día (si es posible hasta 1.5 gramo/kg/día). Dichos valores han de ajustarse individualmente en función del estado nutricional, el nivel de actividad física, la comorbilidad y la tolerancia.

- *Intervención Multimodal y Multidisciplinario*: las intervenciones nutricionales pueden requerir la experiencia de numerosos profesionales, de ahí la importancia de apoyarse en equipos multidisciplinares para diseñar estas intervenciones.

- *Modificación de Alimentos*: se recomienda realizar fortificación de ali-

mentos, bien mediante alimentos naturales (p.ej. nata, aceite, mantequilla, huevos...) o preparaciones de nutrientes específicos (p.ej. maltodextrina, proteína en polvo...), para aumentar la densidad proteica y energética con cantidades similares de comida. Además, también se recomienda que a los pacientes mayores con riesgo de malnutrición se les ofrezcan aperitivos entre las comidas principales para promover adecuadas ingestas diarias.

- *Evitar Restricciones Dietéticas*: las restricciones dietéticas pueden ser una causa potencial de malnutrición al limitar la elección de alimentos y el disfrute asociado a la ingesta de los mismos. A su vez, se ha comprobado que este tipo de dietas son menos efectivas en los mayores. Por lo tanto, la liberalización de las restricciones dietéticas se considera buena práctica clínica.

- *Asistencia durante las Comidas*: se recomienda que a las personas mayores con malnutrición – o riesgo de malnutrición – que no sean independientes para realizar las comidas se les ofrezca asistencia durante las mismas para garantizar una adecuada ingesta (p.ej. ayudar a adoptar la postura adecuada en la mesa, indicaciones verbales sobre cómo deben llevar la comida a la boca, etc).

- *Educación en Nutrición*: una de las principales barreras para asegurar un adecuado soporte nutricional a los pacientes mayores es la falta de forma-

ción relacionada con la nutrición tanto en profesionales sanitarios como cuidadores. Además, también se recomienda mejorar la educación en nutrición de los pacientes con malnutrición o riesgo de malnutrición. A pesar de que el grado de evidencia respecto a estos puntos es bajo, se consideran estrategias prometedoras para apoyar una alimentación adecuada entre los pacientes mayores.

- *Suplementos Nutricionales Orales (SNO)*: los SNO deben ofrecerse a pacientes mayores con malnutrición –o riesgo de malnutrición– cuando el asesoramiento nutricional y la modificación de alimentos no es suficiente para aumentar la ingesta diaria y alcanzar los objetivos nutricionales. Durante la hospitalización, la toma de SNO tiene efectos positivos sobre la ingesta dietética y el riesgo de complicaciones y reingresos, por lo que su uso durante el ingreso hospitalario de estos pacientes está recomendado. Dichos SNO deberán proporcionar al menos 400 kcal/día, con el 30% de la energía en forma de proteína (correspondiente a 30 g de proteína) y su eficacia debe valorarse al menos una vez al mes.

## CONCLUSIONES

En pacientes mayores con cáncer de próstata, un estado nutricional deficitario se asocia a una mayor mortalidad, menor tasa de compleción de tratamiento y – entre otros – a una peor calidad de vida. Por tan-

to, el estado nutricional es un aspecto relevante a tener en cuenta durante el proceso de toma de decisiones en pacientes mayores con cáncer. Si bien la prevalencia de malnutrición en pacientes mayores con cáncer de próstata avanzado es menor que en otros tipos de tumores, el riesgo nutricional de esta población es elevado y puede estar afectado no sólo por la propia enfermedad, sino por el tratamiento oncológico. Por tanto, en esta población es necesario realizar un cribado nutricional, siempre con una herramienta validada. El diagnóstico de malnutrición debe realizarse de acuerdo criterios estandarizados, como los propuestos por la iniciativa GLIM. Las intervenciones nutricionales deben ser integrales e individualizadas, deben formar parte de intervenciones multidisciplinares, tener en cuenta los determinantes de malnutrición modificables y deben basarse en asesoramiento nutricional, fortificación de alimentos y, si es necesario, el uso de suplementos nutricionales. Debido a la falta de evidencia científica, parece necesario el diseño de estudios poblacionales para conocer la prevalencia de malnutrición –con criterios homogéneos (p.ej. GLIM)– en pacientes mayores con cáncer de próstata, así como diseñar ensayos clínicos aleatorizados y controlados para identificar en qué pacientes con cáncer las intervenciones nutricionales pueden impactar positivamente en resultados de relevancia oncológica y/o para el paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pé-lissier S, Mertens C, Delva F, Fonck M, Soubeyran PL. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol*. 2012 Aug;23(8):2166-2172. doi: 10.1093/annonc/mdr587. Epub 2012 Jan 16. PMID: 22250183.
2. Gomes F. *Frailty in Older Adults with Cancer*. Springer; Cham, Switzerland: 2022.
3. Sobotka L, editor. *Basics in clinical nutrition*. 4th ed. Galen; 2012.
4. Dent E, Wright ORL, Woo J, Hoogendijk EO. Malnutrition in older adults. *Lancet*. 2023 Mar 18;401(10380):951-966. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02612-5. Epub 2023 Jan 27. PMID: 36716756.
5. White JV, Guenter P, Jensen G, Malone A, Schofield M; Academy Malnutrition Work Group; A.S.P.E.N. Malnutrition Task Force; A.S.P.E.N. Board of Directors. Consensus statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012 May;36(3):275-83. doi: 10.1177/0148607112440285. PMID: 22535923.
6. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, Compher C, Correia I, Higashiguchi T, Holst M, Jensen GL, Malone A, Muscaritoli M, Nyulasi I, Pirlich M, Rothenberg E, Schindler K, Schneider SM, de van der Schueren MA, Sieber C, Valentini L, Yu JC, Van Gossum A, Singer P. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr*. 2017 Feb;36(1):49-64. doi: 10.1016/j.clnu.2016.09.004. Epub 2016 Sep 14. PMID: 27642056.
7. Muscaritoli M, Imbimbo G, Jager-Witenaar H, Cederholm T, Rothenberg E, di Girolamo FG, Amabile MI, Sealy M, Schneider S, Barazzoni R, Biolo G, Molfino A. Disease-related malnutrition with inflammation and cachexia. *Clin Nutr*. 2023 Aug;42(8):1475-1479. doi: 10.1016/j.clnu.2023.05.013. Epub 2023 May 18. PMID: 37302879.
8. Cereda E, Pedrolli C, Klersy C, Bonardi C, Quarleri L, Cappello S, Turri A, Rondanelli M, Caccialanza R. Nutritional status in older persons according to healthcare setting: A systematic review and meta-analysis of prevalence data using MNA®. *Clin Nutr*. 2016 Dec;35(6):1282-1290. doi: 10.1016/j.clnu.2016.03.008. Epub 2016 Apr 6. PMID: 27086194.
9. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, Baptista G, Barazzoni R, Blaauw R, Coats A, Crivelli A, Evans DC, Gramlich L, Fuchs-Tarlovsky V, Keller H, Llido L, Malone A, Mogensen KM, Morley JE, Muscaritoli M, Nyulasi I, Pirlich M, Pisprasert V, de van der Schueren MAE, Siltharm S, Singer P, Tappenden K, Velasco N, Waitzberg D, Yamwong P, Yu J, Van Gossum A, Compher C; GLIM Core Leadership Committee; GLIM Working Group. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition communi-

- ty. Clin Nutr. 2019 Feb;38(1):1-9. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.002. Epub 2018 Sep 3. PMID: 30181091.
10. Power L, Mullally D, Gibney ER, Clarke M, Visser M, Volkert D, Bardon L, de van der Schueren MAE, Corish CA; MaNuEL Consortium. A review of the validity of malnutrition screening tools used in older adults in community and healthcare settings - A MaNuEL study. Clin Nutr ESPEN. 2018 Apr;24:1-13. doi: 10.1016/j.clnesp.2018.02.005. PMID: 29576345.
  11. Kaiser MJ, Bauer JM, Ramsch C, Uter W, Guigoz Y, Cederholm T, Thomas DR, Anthony P, Charlton KE, Maggio M, Tsai AC, Grathwohl D, Vellas B, Sieber CC; MNA-International Group. Validation of the Mini Nutritional Assessment short-form (MNA-SF): a practical tool for identification of nutritional status. J Nutr Health Aging. 2009 Nov;13(9):782-8. doi: 10.1007/s12603-009-0214-7. PMID: 19812868.
  12. Rodríguez Mañas, L., & Abizanda Soler, P. (2020). Tratado de medicina geriátrica: fundamentos de la atención sanitaria a los mayores (2a ed). Elsevier.
  13. Pressoir M, Desné S, Berchery D, Rossignol G, Poiree B, Meslier M, Traversier S, Vittot M, Simon M, Gekiere JP, Meuric J, Serot F, Falewee MN, Rodrigues I, Senesse P, Vasson MP, Chelle F, Maget B, Antoun S, Bachmann P. Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in French Comprehensive Cancer Centres. Br J Cancer. 2010 Mar 16;102(6):966-71. doi: 10.1038/sj.bjc.6605578. Epub 2010 Feb 16. PMID: 20160725; PMCID: PMC2844030.
  14. Planas M, Álvarez-Hernández J, León-Sanz M, Celaya-Pérez S, Araujo K, García de Lorenzo A; PREDyCES@ researchers. Prevalence of hospital malnutrition in cancer patients: a sub-analysis of the PREDyCES@ study. Support Care Cancer. 2016 Jan;24(1):429-435. doi: 10.1007/s00520-015-2813-7. Epub 2015 Jun 23. PMID: 26099900.
  15. Hamaker ME, Oosterlaan F, van Huis LH, Thielen N, Vondeling A, van den Bos F. Nutritional status and interventions for patients with cancer - A systematic review. J Geriatr Oncol. 2021 Jan;12(1):6-21. doi: 10.1016/j.jgo.2020.06.020. Epub 2020 Jun 29. PMID: 32616384.
  16. Tollusiene J, Lesauskaite V. The nutritional status of older men with advanced prostate cancer and factors affecting it. Support Care Cancer. 2004 Oct;12(10):716-9. doi: 10.1007/s00520-004-0635-0. PMID: 15322967.
  17. Osborne GEC, Appleyard SA, Gilbert DC, Jones CI, Lorimer C, Villanueva M, Peasgood E, Robinson A, Nikapota A, Ring A. Comprehensive Geriatric Assessment in Men Aged 70 Years or Older with Localised Prostate Cancer Undergoing Radical Radiotherapy. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2017 Sep;29(9):609-616. doi: 10.1016/j.clon.2017.05.003. Epub 2017 Jun 4. PMID: 28592379.
  18. Goineau A, Campion L, d'Aillières B, Vié B, Ghesquière A, Béra G, Jaffres D, de Laroche G, Magné N, Artignan X, Chamois J, Bergerot P, Martin E, Créhanage G, Deniaud-Alexandre E, Buthaud X, Belkacémi Y, Doré M, de Decker

- L, Supiot S. Comprehensive Geriatric Assessment and quality of life after localized prostate cancer radiotherapy in elderly patients. *PLoS One*. 2018 Apr 9;13(4):e0194173. doi: 10.1371/journal.pone.0194173. PMID: 29630602; PMCID: PMC5890970.
19. Hébuterne X, Lemarié E, Michallet M, de Montreuil CB, Schneider SM, Goldwasser F. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014 Feb;38(2):196-204. doi: 10.1177/0148607113502674. PMID: 24748626.
20. Okamoto T, Hatakeyama S, Narita S, Takahashi M, Sakurai T, Kawamura S, Hoshi S, Ishida M, Kawaguchi T, Ishidoya S, Shimoda J, Sato H, Mitsuzuka K, Tochigi T, Tsuchiya N, Arai Y, Habuchi T, Ohyama C. Impact of nutritional status on the prognosis of patients with metastatic hormone-naïve prostate cancer: a multicenter retrospective cohort study in Japan. *World J Urol*. 2019 Sep;37(9):1827-1835. doi: 10.1007/s00345-018-2590-2. Epub 2018 Dec 4. PMID: 30511214.
21. Terret C, Albrand G, Droz JP. Geriatric assessment in elderly patients with prostate cancer. *Clin Prostate Cancer*. 2004 Mar;2(4):236-40. doi: 10.3816/cgc.2004.n.005. PMID: 15072607.
22. Shu W, Tao W, Chunyan H, Jie F, Yuan L, Yan X, Huan Z, Liang X. Preoperative nutritional evaluation of prostate cancer patients undergoing laparoscopic radical prostatectomy. *PLoS One*. 2022 Feb 2;17(2):e0262630. doi: 10.1371/journal.pone.0262630. PMID: 35108317; PMCID: PMC8809613.
23. Gyan E, Raynard B, Durand JP, La-cau Saint Guily J, Gouy S, Movschin ML, Khemissa F, Flori N, Oziel-Taieb S, Bannier Braticevic C, Zeanandin G, Hebert C, Savinelli F, Goldwasser F, Hébuterne X; NutriCancer2012 Investigator Group. Malnutrition in Patients With Cancer: Comparison of Perceptions by Patients, Relatives, and Physicians-Results of the NutriCancer2012 Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2018 Jan;42(1):255-260. doi: 10.1177/0148607116688881. Epub 2017 Dec 11. PMID: 29505137.
24. Van Cutsem E, Arends J. The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs*. 2005;9 Suppl 2:S51-63. doi: 10.1016/j.ejon.2005.09.007. PMID: 16437758.
25. Huhmann MB, Cunningham RS. Importance of nutritional screening in treatment of cancer-related weight loss. *Lancet Oncol*. 2005 May;6(5):334-43. doi: 10.1016/S1470-2045(05)70170-4. PMID: 15863382.
26. Boyle HJ, Alibhai S, Decoster L, Efstathiou E, Fizazi K, Mottet N, Oudard S, Payne H, Prentice M, Puts M, Aapro M, Droz JP. Updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology on prostate cancer management in older patients. *Eur J Cancer*. 2019 Jul;116:116-136. doi: 10.1016/j.ejca.2019.04.031. Epub 2019 Jun 10. PMID: 31195356.
27. Kumar RJ, Barqawi A, Crawford ED. Adverse events associated with hormonal therapy for prostate cancer. *Rev Urol*. 2005;7 Suppl 5(Suppl 5):S37-43. PMID: 16985883; PMCID: PMC1477613.

28. Barnes KA, Ball LE, Galvão DA, Newton RU, Chambers SK. Nutrition care guidelines for men with prostate cancer undergoing androgen deprivation therapy: do we have enough evidence? *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2019 May;22(2):221-234. doi: 10.1038/s41391-018-0099-9. Epub 2018 Oct 2. PMID: 30279584.
29. Brown D, Loeliger J, Stewart J, Graham KL, Goradia S, Gerges C, Lyons S, Connor M, Stewart S, Di Giovanni A, D'Angelo S, Kiss N. Relationship between global leadership initiative on malnutrition (GLIM) defined malnutrition and survival, length of stay and post-operative complications in people with cancer: A systematic review. *Clin Nutr.* 2023 Mar;42(3):255-268. doi: 10.1016/j.clnu.2023.01.012. Epub 2023 Jan 13. PMID: 36716618.
30. Chang LW, Hung SC, Li JR, Chiu KY, Yang CK, Chen CS, Lu K, Chen CC, Wang SC, Lin CY, Cheng CL, Ou YC, Yang SF, Hsu CY, Ho SH, Wang SS. Geriatric Nutritional Risk Index as a Prognostic Marker for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Receiving Docetaxel. *Front Pharmacol.* 2021 Jan 25;11:601513. doi: 10.3389/fphar.2020.601513. PMID: 33569000; PMCID: PMC7868324.
31. Naiki T, Takahara K, Watanabe H, Nakane K, Sugiyama Y, Koie T, Shiroki R, Miyake H, Yasui T. The Geriatric Nutritional Risk Index Predicts Prognosis in Japanese Patients with LATITUDE High-Risk Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: A Multi-Center Study. *Cancers (Basel).* 2023 Nov 8;15(22):5333. doi: 10.3390/cancers15225333. PMID: 38001593; PMCID: PMC10670086.
32. Cavka L, Pohar Perme M, Zakotnik B, Rotovnik Kozjek N, Seruga B. Nutritional Status and Health-Related Quality of Life in Men with Advanced Castrate-Resistant Prostate Cancer. *Nutr Cancer.* 2022;74(2):472-481. doi: 10.1080/01635581.2021.1884731. Epub 2021 Feb 12. PMID: 33576255.
33. Martini A, Shah QN, Waingankar N, Sfakianos JP, Tsao CK, Necchi A, Montorsi F, Gallagher EJ, Galsky MD. The obesity paradox in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2022 Sep;25(3):472-478. doi: 10.1038/s41391-021-00418-0. Epub 2021 Jul 5. PMID: 34226662.
34. Volkert D, Beck AM, Cederholm T, Cruz-Jentoft A, Hooper L, Kiesswetter E, Maggio M, Raynaud-Simon A, Sieber C, Sobotka L, van Asselt D, Wirth R, Bischoff SC. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin Nutr.* 2022 Apr;41(4):958-989. doi: 10.1016/j.clnu.2022.01.024. Epub 2022 Mar 5. PMID: 35306388.
35. O'Keefe, M., Kelly, M., O'Herlihy, E., O'Toole, P. W., Kearney, P. M., Timmons, S., O'Shea, E., Stanton, C., Hickson, M., Rolland, Y., Sulmont Rossé, C., Issanchou, S., Maitre, I., Stelmach-Mardas, M., Nagel, G., Flechtner-Mors, M., Wolters, M., Hebestreit, A., De Groot, L. C. P. G. M., ... O'Connor, E. M. (2019). Potentially modifiable determinants of malnutrition in older adults: A system-

atic review. *Clinical Nutrition*, 38(6), 2477–2498. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.12.007>.

36. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, Hütterer E, Isenring E, Kaasa S, Krznaric Z, Laird B, Larsson M,

Laviano A, Mühlebach S, Oldervoll L, Ravasco P, Solheim TS, Strasser F, de van der Schueren M, Preiser JC, Bischoff SC. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr*. 2021 May;40(5):2898-2913. doi: 10.1016/j.clnu.2021.02.005. Epub 2021 Mar 15. PMID: 33946039.

## 7.2 PREVENCIÓN Y MANEJO SARCOPENIA Y FRAGILIDAD EN EL ADULTO MAYOR CON CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO

Rubén Alcantud Córcoles

Myriam Rodríguez Couso

### INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es una de las **neoplasias más prevalentes en varones**, diagnosticada principalmente después de los 60 años y con una incidencia máxima después de los 75 años<sup>1</sup>.

Los pacientes con cáncer de próstata avanzado experimentan una **prolongada evolución** de la enfermedad durante varios años, sometiéndose a diversos tratamientos. A pesar del tratamiento radical con cirugía y/o radioterapia (RT), aproximadamente un **20-30%** de los hombres con cáncer de próstata **desarrollan metástasis** a distancia y fallecen eventualmente debido a esta enfermedad<sup>2</sup>. La incidencia de metástasis varía según la edad, siendo del 3% en menores de 75 años, 5% entre 75 y 79 años, 8% entre 80 y 84 años, 13% entre 85 y 89 años, y 17% en pacientes de 90 años o más<sup>3</sup>.

En la última década el tratamiento del cáncer de próstata, especialmente en etapas avanzadas, ha experimentado **cambios significativos**, con más hombres recibiendo tratamientos intensificados en fases tempranas. Aun-

que estos tratamientos mejoran significativamente la supervivencia general, también conllevan el **riesgo de producir toxicidad** durante períodos más prolongados<sup>4</sup>. Las decisiones de tratamiento no deben basarse únicamente en la edad cronológica<sup>5</sup>, y dado que los pacientes mayores tienden a tener más comorbilidades y menos reserva funcional física, se recomiendan enfoques de **tratamiento adaptados**<sup>4</sup>.

Al atender a pacientes mayores con cáncer de próstata avanzado, es esencial evaluar primero su estado de salud y objetivos de atención. Mediante la **Valoración Geriátrica Integral** (VGI), se determinará cómo **modificar o adaptar el plan de tratamiento** según las necesidades y vulnerabilidades del paciente. Estas vulnerabilidades pueden manifestarse durante diversos tratamientos como quimioterapia (QT), corticosteroides y terapia de privación de andrógenos (TDA), pilar del tratamiento para la enfermedad avanzada<sup>5,6</sup>. Todos estos tratamientos pueden tener **efectos adversos a largo plazo** y afectar negativamente al músculo esquelético<sup>2</sup>.

La **fragilidad** y la **sarcopenia**, aunque asociadas y a menudo superpuestas,

son **entidades distintas ligadas al envejecimiento**. La sarcopenia se reconoce como un elemento fundamental en la etiología de la fragilidad. Sin embargo, es crucial entender que el concepto de fragilidad abarca más allá de los factores exclusivamente musculares. Es importante destacar que la malnutrición no debe ser confundida con la sarcopenia, aunque con frecuencia estas dos condiciones estén asociadas<sup>7</sup>. Desde 2010, la SIOG ha emitido pautas sobre el manejo del cáncer de próstata en pacientes mayores, buscando introducir conceptos de **detección de fragilidad en los servicios de urología y oncología**<sup>5</sup> para **identificar áreas reversibles de fragilidad** que puedan intervenir y mejorar la capacidad de un paciente para tolerar la terapia, alineando de manera más apropiada las recomendaciones de tratamiento con los objetivos y la capacidad de tolerar el tratamiento de cada paciente<sup>4</sup>.

### PREVENCIÓN Y MANEJO DE LA SARCOPENIA

Aunque las primeras definiciones de sarcopenia se centraban únicamente en medir la masa muscular, el consenso actual entre diversos grupos de trabajo aboga por un enfoque combinado que **considere tanto la masa muscular como la calidad muscular**<sup>2</sup>.

El Grupo de Trabajo Europeo sobre Sarcopenia en Personas Mayores (EWGSOP) ha propuesto diferentes definiciones. En 2010 presentaron

la primera definición (EWGSOP1), la cual fue revisada en 2019 (EWGSOP2) estableciendo la baja fuerza muscular como el parámetro principal. Esta revisión distingue entre **sarcopenia probable** (baja fuerza muscular), **sarcopenia confirmada** (baja fuerza + baja calidad y/o cantidad muscular) y **sarcopenia grave** (baja fuerza + baja calidad y/o cantidad muscular + bajo rendimiento físico)<sup>7</sup>. Esta última definición es la más ampliamente aceptada en la actualidad y cuenta con el respaldo del Grupo de Trabajo Asiático sobre Sarcopenia<sup>2</sup>.

Además, desde 2016, la sarcopenia ha sido **reconocida como una enfermedad** en la Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD-10-CM).

### CATEGORÍAS DE SARCOPENIA

La sarcopenia se clasifica según su etiología en **primaria**, vinculada al envejecimiento, y **secundaria**, causada por factores externos como enfermedades crónicas, cáncer, inactividad física o malnutrición con déficit de proteínas. En cuanto a su tiempo de instauración, se distingue entre sarcopenia **aguda**, con un inicio en menos de 6 meses y asociada a procesos súbitos, y **crónica**, vinculada a enfermedades más prolongadas y progresivas, aumentando el riesgo de mortalidad<sup>7</sup>.

### Epidemiología

La prevalencia de la sarcopenia exhibe variaciones sustanciales en función

de la clasificación y el umbral de diagnóstico utilizados, así como de la población y el contexto clínico analizados. En un metaanálisis realizado en 2022 se observó que la sarcopenia se presentó en un rango del 10% al 27%, mientras que la sarcopenia grave mostró una prevalencia que osciló entre el 2% y el 9%<sup>7</sup>. La prevalencia total de sarcopenia pre-tratamiento en pacientes con cáncer según el metaanálisis más reciente es de 38% aunque la heterogeneidad entre los estudios es elevada, por lo que urge consensuar la definición de sarcopenia en el escenario oncológico, y que esta incluya la función muscular.<sup>8</sup>

En hombres con cáncer de próstata, la prevalencia de sarcopenia es del 43.8% y de obesidad sarcopénica del 24%<sup>2</sup>. Si diferenciamos por estadios, la prevalencia de sarcopenia en etapas tempranas y avanzadas es del 51.9% y el 76.1%, respectivamente<sup>2</sup>.

### Etiopatogenia

La sarcopenia es una condición compleja con una etiología **multifactorial** (tabla I), siendo la edad un elemento fundamental. A lo largo de la vida, tanto la masa muscular como la fuerza alcanzan su máximo en la edad adulta joven, alrededor de los 40 años. Sin embargo, a partir de ese punto, inicia una **disminución gradual de la masa muscular** (aproximadamente 1-2% al año) y la **fuerza** (variando entre 1-5% anual). Factores genéticos y estilo de vida pueden acelerar este proceso.

Se observa una disminución en el tamaño y composición de las **fibras musculares**, especialmente las tipo II responsables de actividades intensas. La mioesteatosis, aumento de tejido adiposo dentro del músculo, contribuye a la disfunción y altera la contractilidad.

Los **cambios neurológicos** relacionados con el envejecimiento también influyen en la sarcopenia. Hay una disminución de motoneuronas alfa, reducción de la conducción nerviosa y fenómenos de denervación y reinnervación que afectan la eficacia de la contracción muscular. A nivel de la unión neuromuscular, se observa una disminución de pliegues post-sinápticos y terminaciones nerviosas, resultando en una respuesta muscular disminuida.

Además de estos factores, la **pre-disposición genética**, alteraciones en la **síntesis y degradación de proteínas**, **inflamación** relacionada con la edad, y **cambios hormonales** y **mitocondriales** también desempeñan un papel importante en la sarcopenia<sup>1</sup>.

El cáncer y su tratamiento pueden incrementar el riesgo de desarrollar sarcopenia y exacerbar la pérdida de músculo en pacientes mayores<sup>9</sup>. La neoplasia puede potenciar muchos de los factores que contribuyen a la sarcopenia relacionada con la edad como la **anorexia**, **inactividad** y **estado proinflamatorio**. Además, muchos ti-

<b>Factor</b>	<b>Descripción</b>
Baja actividad física	La sarcopenia se asocia con niveles bajos de actividad física, lo cual contribuye al deterioro de la masa muscular.
Disminución de la ingesta calórica	La sarcopenia se relaciona con una disminución en la ingesta calórica.
Cambios en el metabolismo muscular	Aumento progresivo de la fibrosis y la degeneración de la unión neuromuscular.
Estado inflamatorio crónico	Aumento de marcadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) y la interleucina-6 (IL-6).
Cambios hormonales	La disminución de las hormonas de crecimiento, testosterona, hormona tiroidea y factor de crecimiento similar a la insulina, contribuyen a la pérdida de masa muscular y fuerza.
Ingesta inadecuada de nutrientes	Especialmente de proteínas y vitamina D.
Activación deficiente de células satélite	Se ha propuesto que en el músculo puede ser una causa.
Cambios en las fibras musculares	Afecta principalmente a las fibras musculares tipo II, disminuyendo su cantidad, tamaño y número de mitocondrias.
Influencia genética	La sarcopenia puede verse afectada por una predisposición genética, con polimorfismos de nucleótido único asociados a funciones sinápticas, estructura y función de las fibras musculares, y metabolismo muscular.
Ritmos circadianos moleculares	Se ha demostrado que están relacionados con el mantenimiento del músculo esquelético, y la interrupción del reloj circadiano puede contribuir a la sarcopenia y a trastornos musculares patológicos.
Efectos ambientales tempranos	Se ha observado una asociación entre un bajo peso al nacer y una disminución de la masa y fuerza muscular en la vida adulta.

**Tabla I.** Factores que contribuyen a la sarcopenia.

pos de tratamientos oncológicos, especialmente los quimioterápicos, pueden causar daño en el tejido muscular de forma indirecta (anorexia, **náuseas**, **astenia**) y directa a través de diferentes vías e inducir **disfunción mitocondrial**, independientemente de la anorexia o la nutrición<sup>9</sup>.

### ASOCIACIÓN CON EVENTOS ADVERSOS

La sarcopenia aumenta el riesgo de **caídas**, **fracturas**, dificulta las actividades diarias y se asocia con **enfermedades cardíacas**, **respiratorias**, **deterioro cognitivo** y trastornos de **movilidad**. Además, contribuye a la disminución de la **calidad de vida**, pérdida de **independencia**, necesidad de **cuidados a largo plazo** e incluso aumento de la **mortalidad**<sup>2</sup>.

Desde la perspectiva económica, la sarcopenia impone **costes elevados** a los sistemas sanitarios, aumentando el riesgo y los costes de **hospitalización**.

La sarcopenia se asocia con una mayor incidencia de **complicaciones durante el tratamiento del cáncer**, lo que afecta negativamente la calidad de vida de los pacientes y puede provocar la **interrupción del tratamiento** o la **reducción de las dosis**<sup>2</sup>.

En el metaanálisis de sarcopenia en cáncer más potente hasta la fecha se concluye que la sarcopenia pretratamiento en pacientes con cáncer – definida principalmente como pérdida

de masa muscular – está fuertemente asociada con **supervivencia global (SG)**, **supervivencia libre de progresión (SLP)**, **complicaciones severas postoperatorias**, **toxicidad severa** relacionada con el tratamiento y/o toxicidad que limita la dosis de tratamiento, así como con **infecciones nosocomiales**<sup>8</sup>.

Varios estudios en **cáncer de próstata resistente a la castración metastásico (CPRCm)** han demostrado que la **masa muscular baja en imágenes de escáner (TC)** se relaciona con **neutropenia durante la QT**, **progresión de la enfermedad y mortalidad**, aunque no incluyen medidas de la función muscular tal y como nos indica la última definición actualizada de sarcopenia<sup>10</sup>.

En un reciente estudio en mayores de 65 años en el que también se incluyeron medidas de función muscular (velocidad de la marcha y fuerza prensora) la sarcopenia fue **predictora de progresión radiológica y de mortalidad**, independientemente del tratamiento oncoespecífico recibido. Además, fue **predictora de toxicidad severa y de visitas a urgencias en los que iniciaron tratamiento con agentes dirigidos al receptor de andrógenos (ARTA)**, no en los que iniciaron QT. Asimismo, y de forma significativa, la presencia de sarcopenia incrementa el riesgo de muerte por otras causas en hombres con cáncer de próstata<sup>2</sup>.

### DIAGNÓSTICO

Existe una amplia variedad de pruebas y herramientas disponibles para el diagnóstico de la sarcopenia en la práctica clínica y en investigación<sup>2</sup>. La selección de la herramienta más adecuada puede depender de las características del paciente (discapacidad, movilidad), del acceso a recursos técnicos (comunidad, clínica, hospital o centro de investigación) o del propósito de la prueba (monitorización de la progresión o monitorización de la rehabilitación y recuperación).

En la práctica clínica, la detección de la sarcopenia puede iniciarse cuando un paciente refiere **síntomas** o **signos** como **caídas, debilidad, velocidad de marcha lenta, dificultad para levantarse** de una silla o **pérdida de peso/deterioro** muscular. En estos casos, se recomienda realizar pruebas adicionales para evaluar la presencia de sarcopenia.

Para llevar a cabo el cribado y diagnóstico de la sarcopenia, la revisión de 2019 del EWGSOP propone un enfoque escalonado que sugiere seguir un proceso secuencial en la práctica clínica: **Identificar casos > Evaluar > Confirmar > Evaluar la gravedad**.

#### Encontrar casos

El EWGSOP2 recomienda realizar un **cribado** de sarcopenia utilizando herramientas validadas y sencillas, como el cuestionario **SARC-F**. Este cuestionario evalúa cinco ítems relacionados

con la fuerza, la **deambulación**, el **levantarse de la silla**, **subir escaleras** y las **caídas** (tabla II). Aunque tiene una sensibilidad baja a moderada, esta herramienta de cribado muestra una alta especificidad en la detección de la fuerza muscular y se enfoca principalmente en los casos más graves.

Esta escala asigna puntuaciones a cada ítem basadas en las respuestas a las preguntas planteadas. Estas puntuaciones se suman para determinar la probabilidad de sarcopenia en un individuo. La puntuación de esta escala va de 0 a 10, y una **puntuación total igual o superior a 4 se considera riesgo de padecer sarcopenia**.

#### Evaluar

El siguiente paso tras el cribado de sarcopenia es la valoración de la fuerza muscular, mediante una de las siguientes herramientas:

**Fuerza prensora:** Es uno de los indicadores más utilizados en la práctica clínica para medir la fuerza muscular. Esta medida **simple** y **económica** se correlaciona con resultados adversos de salud, como estancias hospitalarias prolongadas, deterioro funcional, mala calidad de vida y mayor riesgo de mortalidad. Para obtener mediciones precisas, se requiere el uso de un dinamómetro portátil calibrado.

**Test de levantarse de la silla:** evalúa la fuerza de los músculos de las piernas, especialmente del grupo de músculos cuádriceps. Consiste en medir el

Ítem	Pregunta	Puntuación
Fuerza	¿Cuánto le cuesta levantar o llevar 5kg de peso?	Nada: 0 Algo: 1 Mucho: 2
Ayuda al caminar	¿Cuánto le cuesta andar por un cuarto?	Nada: 0 Algo: 1 Mucho o incapaz: 2
Levantarse de la silla	¿Cuánta dificultad tiene para levantarse de una silla o de la cama?	Nada: 0 Algo: 1 Mucho o incapaz: 2
Subir escaleras	¿Cuánto le cuesta subir 10 escalones?	Nada: 0 Algo: 1 Mucho o incapaz: 2
Caídas	¿Cuántas veces se ha caído en el último año?	Nada: 0 De 1 a 3: 1 >4 veces: 2

**Tabla II.** Escala SARC-F para screening de sarcopenia

tiempo necesario para levantarse cinco veces de una posición sentada sin usar los brazos. Esta prueba no solo evalúa la fuerza sino también la resistencia muscular.

### Confirmar

Tras valorar la fuerza muscular, es necesario confirmar el diagnóstico de sarcopenia. Las pruebas para estimar la cantidad y calidad muscular incluyen:

**Resonancia magnética (RM) y tomografía computarizada (TC):** Consideradas el patrón oro, estas técnicas permiten evaluar la arquitectura,

composición y función muscular, incluyendo la infiltración de grasa y la atenuación del músculo. Aunque son herramientas poderosas, su uso es limitado debido al coste, falta de disponibilidad y necesidad de personal especializado. Además, la TC implica radiación.

**Absorciometría de rayos X de energía dual (DXA):** Más ampliamente disponible, determina la cantidad de músculo, como la masa corporal total de tejido magro o músculo esquelético apendicular, de manera no invasiva. Es el **método preferido en la práctica clínica y la investigación** debido

a su accesibilidad, radiación aceptable para el paciente y buena tolerancia.

**Análisis de impedancia bioeléctrica (BIA):** Estima la masa muscular mediante la conductividad eléctrica del cuerpo. Aunque es más asequible y portátil, los resultados pueden variar según la marca y la población de referencia.

**Gravedad**

Para considerar que la sarcopenia es severa, es necesario comprobar que existe una **alteración en las pruebas de rendimiento físico o función muscular.**

Se puede valorar mediante las siguientes pruebas:

1. La **velocidad de la marcha:** prueba rápida, fiable y segura que se puede medir fácilmente. Se ha demostrado que la velocidad de la marcha predice resultados adversos de salud relacionados con la sarcopenia, un mayor riesgo de caídas, discapacidad y mortalidad.

2. **Short Physical Performance Battery (SPPB):** batería de pruebas que evalúa velocidad de la marcha, equilibrio y el test de levantarse de la silla. Proporciona una evaluación más completa de la función física y muscular en personas mayores. Se ha utilizado ampliamente en la investigación y en entornos clínicos para

Prueba	Puntos de corte para hombres	Puntos de corte para mujeres
Fuerza prensora	< 27 kg	< 16 kg
Test de levantarse de la silla	> 15 segundos para cinco levantamientos	
ASM (Masa Muscular Esquelética)	< 20 kg	< 15 kg
ASM/altura <sup>2</sup>	< 7.0 kg/m <sup>2</sup>	<5.5 kg/m <sup>2</sup>
Velocidad de marcha	≤ 0.8 m/s	
SPPB (Short Physical Performance Battery)	≤ 8 puntos	
TUG (Timed Up and Go Test)	≥20 s	
Prueba de caminata de 400 m	No completada o ≥ 6 min para completar	

**Tabla III.** Puntos de corte para sarcopenia según EWGSOP2

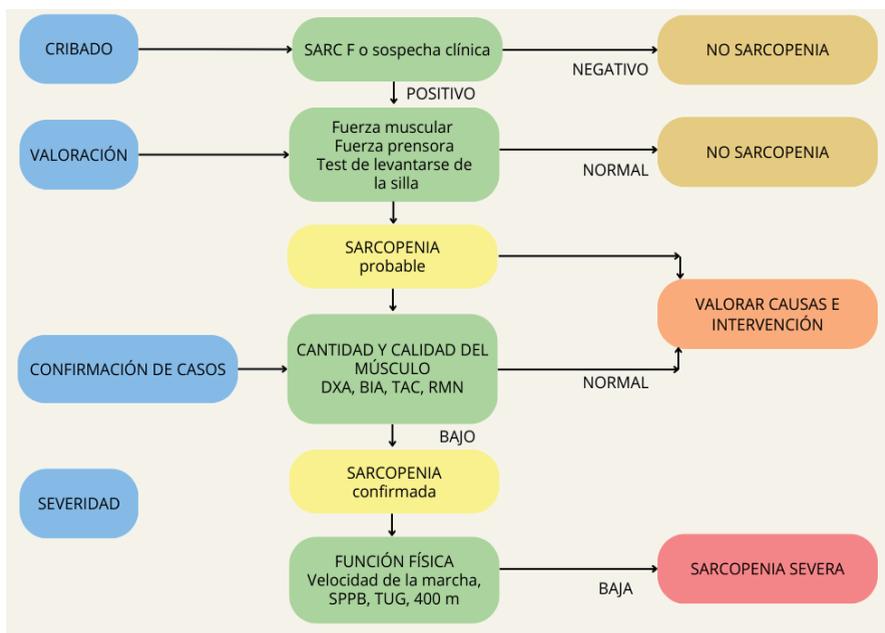


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de sarcopenia según los criterios EWGSOP2.

evaluar el riesgo de sarcopenia y predecir resultados adversos de salud.

**3. Timed Up and Go Test (TUG):** evalúa la movilidad y la función física en personas mayores. Consiste en que el paciente se levante de una silla sin ayuda, camine una distancia de 3 metros, regrese y se siente nuevamente en la silla. El tiempo que tarda en completar esta prueba se utiliza como indicador de la capacidad funcional y de la velocidad de movimiento. Un tiempo prolongado se asocia con un mayor riesgo de caídas y discapacidad.

La tabla III recoge los puntos de corte de los test enumerados previamente.

El algoritmo diagnóstico del EWGSOP en su versión revisada de 2019 se resume en la siguiente figura.

Como resumen, siguiendo los criterios diagnósticos del EWGSOP2, podemos distinguir entre:

- a. **Sarcopenia probable:** baja fuerza muscular
- b. **Sarcopenia:** baja fuerza + baja cantidad o calidad muscular
- c. **Sarcopenia grave:** se añade a lo anterior una baja función física

## INTERVENCIONES:

La prevención de la sarcopenia implica maximizar la masa muscular en la adultez temprana, mantenerla en la adultez y retardar su pérdida en la vejez<sup>7</sup>.

Debido a su patogenia se requieren intervenciones multimodales que deben estar centradas en la nutrición y el ejercicio.

### Farmacológicas:

Actualmente no existe un tratamiento específico para la sarcopenia, pero se pueden tomar una serie de medidas que ayuden a mejorar la masa muscular, la fuerza y el rendimiento.

Estas medidas incluyen:

- **Vitamina D:** La deficiencia de vitamina D se asocia con la pérdida de masa muscular y afecta negativamente la fuerza y el estado físico. Es especialmente beneficioso en mujeres con niveles bajos. Se recomienda una dieta rica en vitamina D, que incluya alimentos como cereales, lácteos y pescado azul, además de una exposición solar adecuada de unos 20 minutos diarios. En la práctica clínica, se suele recurrir a la suplementación con colecalciferol, y se recomiendan dosis de 800 U/día o más en sujetos con déficit, según sus niveles plasmáticos de 25-hidroxi-vitamina D.
- **$\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilbutirato:** metabolito de la leucina que reduce la velocidad de degradación de las proteínas. Aumenta la fuerza muscular

en combinación con ejercicio de resistencia. Sin embargo, no hay datos suficientemente consistentes para recomendar la suplementación con aminoácidos esenciales o sus metabolitos para mejorar la masa libre de grasa<sup>11</sup>.

### No farmacológicas:

- **Nutrición:** Es crucial mantener una ingesta adecuada de proteínas y aminoácidos para prevenir la sarcopenia. Según las pautas de la ESPEN (Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo), se recomienda a las personas mayores consumir entre 1 y 1,2 gramos de proteína por kilogramo de peso corporal al día, y en pacientes con cáncer entre 1,2 y 1,5 g/Kg/día<sup>11,12</sup>. Además, se ha estudiado la utilidad de otros nutrientes en la sarcopenia, como:

- i. **Creatina:** Presente en carnes y pescados, mejora la masa muscular y ósea, y puede mejorar la capacidad para realizar actividades de la vida diaria. El 95% de este compuesto se almacena en el músculo.

- ii. **Ácidos grasos Omega3-:** Presentes en pescados como salmón, sardina, caballa o atún, aumentan la fuerza prensora según diversos estudios. También tienen efectos antioxidantes y antiinflamatorios.

- iii. **Minerales:** El magnesio y el calcio se asocian con una mejor masa muscular.

- iv. **Antioxidantes:** Se encuentran en frutas y verduras, especialmente en

vitamina E, vitamina C y carotenoides. Tienen efectos antiinflamatorios, aunque su asociación con alteraciones en la deambulación y la disminución de la fuerza prensora requiere más investigación.

- **Ejercicio físico:** Actualmente, el ejercicio físico es la mejor opción respaldada por evidencia para tratar y prevenir la sarcopenia, incluidos pacientes mayores con cáncer. Existen diferentes tipos de ejercicio, pero una combinación de ejercicios de resistencia, fuerza, aeróbicos y de equilibrio (ejercicio multicomponente) es considerada la mejor opción tanto para la prevención como para el tratamiento de la sarcopenia.

En una cohorte de pacientes con cáncer de próstata metastásico en tratamiento antiandrogénico, un programa de ejercicio aeróbico y de resistencia revirtió la pérdida de masa muscular<sup>13</sup>. En otro estudio que evaluó un entrenamiento de resistencia durante 12 semanas en pacientes con tratamiento de privación androgénica también se observó mejoría de la masa magra, la prevalencia de sarcopenia, la fuerza muscular y la calidad de vida<sup>14</sup>.

## PREVENCIÓN Y MANEJO DE LA FRAGILIDAD

La fragilidad, entendida como un estado de **prediscapacidad** dentro del continuum funcional, se define como un proceso de **declive progresivo** de los sistemas fisiológicos asocia-

dos al envejecimiento, resultando en una reducción intrínseca de la capacidad y generando extrema **vulnerabilidad ante estresores**, aumentando así el riesgo de eventos adversos para la salud<sup>15</sup>.

Considerada un **síndrome geriátrico**, la fragilidad es **prevalente** en la población mayor y está intrínsecamente ligada al envejecimiento<sup>16</sup>.

La identificación de fragilidad o prefragilidad en hombres con cáncer de próstata no sólo permite **tomar decisiones** informadas sobre las terapias disponibles, sino que también facilita la implementación de **intervenciones** que mejoren la reserva física del paciente<sup>4</sup>.

## Epidemiología

La prevalencia de la fragilidad exhibe una notable variabilidad, influenciada por las poblaciones examinadas, los contextos específicos, las definiciones adoptadas y las herramientas de detección empleadas. A pesar de esta diversidad, datos recientes indican una prevalencia aproximada del 12% en individuos mayores de 65 años dentro de la comunidad, llegando incluso al 18% en estudios poblacionales que utilizan el fenotipo de fragilidad<sup>16</sup>. En los pacientes con cáncer, la prevalencia de la fragilidad es notablemente elevada, estimándose que **más del 50%** de los pacientes mayores con cáncer presentan prefragilidad o fragilidad<sup>4</sup>

### Etiopatogenia

La fragilidad se caracteriza por una biología **compleja** y **multifactorial**. En este contexto, la interacción entre la susceptibilidad genética y factores epigenéticos, moleculares y celulares desencadena procesos como la inflamación, la pérdida de regeneración de células madre, el daño al ADN, el declive metabólico, la desregulación hormonal, cambios epigenéticos y la pérdida de proteostasis<sup>4</sup>.

Fenómenos etiopatogénicos cruciales para el desarrollo de la fragilidad incluyen la infiltración grasa del músculo, las células madre, la inmunosenescencia y la microbiota intestinal, así como la proteína antienviejimiento Klotho. Además, se identifican cambios hormonales, como la disminución de hormonas androgénicas y el aumento de estradiol, LH y FSH, junto con alteraciones en los niveles de IGF-1, IGFBP3 y vitamina D<sup>16</sup>.

Un elemento determinante en este estado es la **disminución de la testosterona**, afectando a entre el 50% y el 80% de los hombres mayores de 80 años. Esta disminución se vincula con la pérdida de masa muscular, reducción de la densidad ósea y un aumento en las caídas, destacando su importancia, especialmente en hombres con cáncer de próstata. En este contexto, el tratamiento de la enfermedad avanzada y metastásica mediante la terapia de privación de andrógenos (TDA), que agota la tes-

tosterona, puede acelerar el desarrollo de la fragilidad<sup>4</sup>

Estos elementos, influenciados por la carga de enfermedad, estilos de vida (nutrición, ejercicio, actividad física, vacunaciones), medicamentos y ambiente, establecen una predisposición a exposiciones externas que contribuyen al declive funcional, discapacidad, hospitalización, institucionalización y, en última instancia, mortalidad<sup>16</sup>.

### DIAGNÓSTICO Y ESTRATEGIAS DE DETECCIÓN

El **fenotipo de fragilidad** propuesto por Linda P. Fried destaca como el instrumento más ampliamente utilizado y citado en la literatura científica en la actualidad. Este fenotipo consiste en cinco criterios clínicos: **pérdida de peso, debilidad muscular, baja resistencia** y agotamiento, **lentitud** y **bajo nivel de actividad física** (tabla IV)<sup>17</sup>.

### CONSECUENCIAS DE LA FRAGILIDAD

Es importante subrayar que la fragilidad es un estado **dinámico**, con sujetos que entran y salen del mismo, variando a lo largo del **continuum robusto-prefrágil-frágil** y evolucionando hacia la **discapacidad** y la **muerte**. Su desarrollo y evolución no siguen un curso lineal, ya que diversos factores interactúan de manera multiplicativa o exponencial para originar un estado de ineficacia fisiológica<sup>16</sup>.

<b>Problema</b>	<b>Valoración</b>	<b>Intervención</b>
Enfermedad crónica y multimorbilidad	Valoración geriátrica integral	Revisión de enfermedades y fármacos, mejoría del cumplimiento terapéutico
Polifarmacia	Criterios STOPP/START, Valoración de interacciones	Evitar medicación potencialmente inadecuada, pautar medicación adecuada
Déficit de vitamina D	Medición de niveles	Suplementación
Osteoporosis	DXA	Vitamina D y calcio, bisfosfonatos, denosumab, teriparatida (según tipo y causa)
Sarcopenia	DXA, BIA	Ejercicio, suplementos nutricionales
Dolor	EVA	Tratamiento no farmacológico y farmacológico adecuado
Malnutrición	MNA-SF	Valoración por nutricionista, recomendaciones dietéticas, suplementos nutricionales
Depresión	GDS Yesavage	Actividad física y TO para promover el bienestar mental; antidepresivos si son necesarios
Deterioro cognitivo	MMSE/MoCA/T@M	Diagnóstico, tratamiento y cuidados del paciente con demencia
Déficit visual o auditivo	Valoración breve	Valoración por un especialista, ayudas a la visión y la audición
Movilidad reducida	Velocidad de la marcha, TUG, SPPB	Programas individualizados de ejercicio, rehabilitación y TO para recuperar funciones perdidas, Intervenciones multi-componente para prevenir caídas
Falta de participación social	Valoración social	Modificaciones del entorno e interacciones sociales
Falta de apoyo social	Valoración social	Información y formación a familiares y cuidadores, facilitación de servicios sociales y ayuda en domicilio, cuidados residenciales solo en último caso

**Tabla V.** Valoración e intervenciones en el manejo de la fragilidad

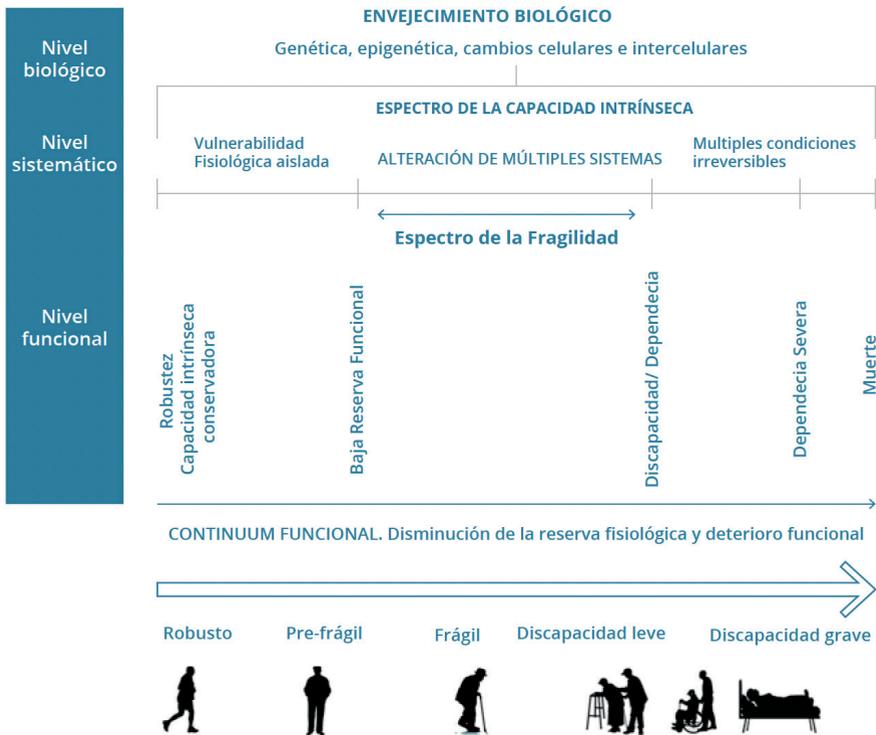


Figura 2. Espectro de la capacidad intrínseca<sup>18</sup>

El estudio FRADEA revela que la fragilidad incrementa el riesgo de muerte, discapacidad en ABVD y el evento combinado de mortalidad y discapacidad<sup>19</sup>. Asociada a mayor riesgo de institucionalización, fracturas y caídas, la fragilidad impacta negativamente en calidad de vida, elevando el riesgo de deterioro cognitivo, demencia y malnutrición. Estos efectos se traducen en un incremento progresivo de los costes sanitarios<sup>16</sup>.

La fragilidad se vincula no solo a mayor mortalidad en mayores que viven en la comunidad, sino también en entornos hospitalarios (mayor morbi-mortalidad posquirúrgica, estancias hospitalarias prolongadas e institucionalización al alta) y residenciales (mayor mortalidad y deterioro funcional)<sup>20</sup> por lo que cada vez más se destaca la importancia de detectar y evaluar la fragilidad como marcador de riesgo en pacientes mayores, incluyéndola en la toma de decisiones como en el cáncer

de próstata<sup>4</sup>. Principio del formulario Final del formulario

## TRATAMIENTO

La intervención en el ámbito de la fragilidad puede ser conceptualizada en tres niveles distintos:

### Prevención Primaria:

- Implementación de medidas destinadas a prevenir la aparición de fragilidad.
- Enfoque en promover la actividad física y estilos de vida saludables.

### 1. Prevención Secundaria:

- Detección temprana en etapas preclínicas o en fases iniciales.
- Propósito de evitar la progresión de la fragilidad.

### 2. Prevención Terciaria:

- Abordaje de las consecuencias una vez que la fragilidad se ha establecido.
- Enfoque en la mitigación de impactos y mejora de la calidad de vida.

El abordaje del síndrome de fragilidad se fundamenta en cinco premisas fundamentales, derivadas de su etiología multidimensional y de la reversibilidad del proceso:

1. La intervención debe ser altamente **individualizada**, considerando la variabilidad en la etiología y factores personales y ambientales.

2. Las intervenciones deben **prolongarse** para asegurar la recuperación o mantenimiento de funciones perdidas y prevenir estresores intercurrentes.

3. Se requiere que las intervenciones sean **multidimensionales**, abordando aspectos físicos, cognitivos y sociales para preservar la independencia.

4. Se insta a promover **medidas de apoyo** que faciliten la adherencia al plan de intervención.

5. La **implicación de familiares y cuidadores** es imprescindible en este proceso.

La tabla V detalla las intervenciones terapéuticas propuestas para este síndrome<sup>16</sup>.

## Ejercicio

El ejercicio físico se presenta como la **terapia más eficaz** para prevenir y tratar la fragilidad, mostrando impacto positivo en la mortalidad y la discapacidad en la población mayor. Al mantener la masa muscular, incrementar la fuerza y funcionalidad, estabilizar la densidad mineral ósea, y favorecer el metabolismo hidrocarbonado y la dinámica cardiovascular, el ejercicio se convierte en una herramienta integral. Existen cuatro tipos principales: fuerza, resistencia, equilibrio y flexibilidad. Programas de entrenamiento han demostrado efectividad incluso en no-nagenarios, subrayando que la edad no es una barrera siempre y cuando

los programas sean adaptados a las características individuales. Los programas multicomponentes, con intervenciones duraderas y frecuencia adecuada, han mostrado ser superiores, y en este contexto, el programa VIVI-FRAIL<sup>21</sup>, respaldado por la Unión Europea, proporciona un enfoque práctico y personalizable<sup>16</sup>

### Nutrición

La relación entre malnutrición, anorexia y pérdida de peso con la fragilidad destaca la importancia de una **valoración nutricional** y una **intervención apropiada**. La eficacia de la **dieta mediterránea**, las recomendaciones dietéticas y la **suplementación oral**, incluyendo **vitamina D**, hidroximetilbutirato (**HMB**) y **leucina**, ha sido demostrada, especialmente cuando se combina con programas de ejercicio físico. La suplementación nutricional muestra un valor añadido independiente, reduciendo la grasa intermuscular y mejorando la función física, calidad de vida, composición corporal y biomarcadores de inflamación<sup>16</sup>.

### Polifarmacia

La polifarmacia se identifica como un factor clave en el desarrollo de la fragilidad, con una relación bidireccional. La prescripción farmacológica en individuos frágiles debe realizarse con precaución, **evitando fármacos potencialmente inapropiados**. La **deprescripción**, basada en criterios validados como **STOPP/START** o los

**Beers**, y considerando el lag-time-to-benefit, se presenta como una estrategia cuidadosa para retirar fármacos o reducir dosis en adultos mayores frágiles<sup>16</sup>.

### Reducir la Fragilidad en Pacientes Sometidos a Terapia de Deprivación de Andrógenos (TDA)

En el contexto de enfermedad metastásica, la TDA generalmente se administra de manera continua, presentando riesgos tanto en tratamientos de duración finita como indefinida. Un estudio reveló que los adultos mayores con cáncer de próstata expuestos a TDA experimentaron casi el **doblo de riesgo de caídas**. Sorprendentemente, este aumento del riesgo persistió incluso en pacientes que ya no estaban bajo TDA, indicando que los efectos de la TDA en la fragilidad no se revierten por completo tras su suspensión. Este fenómeno puede atribuirse en parte a la relación entre la TDA y la sarcopenia, donde la pérdida de masa magra puede resultar difícil de reconstruir después de la interrupción de la TDA<sup>4</sup>.

Aunque se presume que la optimización nutricional, el ejercicio y la fisioterapia reducen el riesgo de caídas, hasta el momento carecemos de ensayos prospectivos de alta calidad. Actualmente, ensayos en curso como GET FIT Prostate reclutan específicamente a pacientes frágiles con cáncer de próstata, evaluando el uso de programas supervisados como el entrenamiento de fuerza o Tai Ji Quan, espe-

cialmente en aquellos con historial de caídas en el último año o alto riesgo de caídas. En consideración de la intensificación de los inhibidores del receptor de andrógenos de segunda generación en pacientes frágiles con alto riesgo de caídas, se sugiere la consideración de **abiraterona** o **darolutamida** en lugar de apalutamida y enzalutamida, ya que estos dos agentes atraviesan la barrera hematoencefálica y se asocian con un mayor riesgo de caídas y fracturas <sup>4</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Korczak, J., Mardas, M., Litwiniuk, M., Bogdański, P. & Stelmach-Mardas, M. Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer Influences Body Composition Increasing Risk of Sarcopenia. *Nutrients* **15**, (2023).
2. Kovač, M. B. *et al.* The trajectory of sarcopenia following diagnosis of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Geriatric Oncology* vol. 14 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2023.101594> (2023).
3. Huedo Rodenas, I. & Balducci, L. Cáncer y envejecimiento. in *Tratado de medicina geriátrica* (eds. Abizanda Soler, P. & Rodríguez Mañas, L.) 1194–2203 (Elsevier, 2020).
4. Graham, L. S. *et al.* Management of Prostate Cancer in Older Adults. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* **43**, 1–12 (2023).
5. Boyle, H. J. *et al.* Updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology on prostate cancer management in older patients. *European Journal of Cancer* vol. 116 116–136 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.04.031> (2019).
6. Kessler, E. R. *Management of Metastatic Prostate Cancer in Frail/Elderly Patients*.
7. Abizanda, P., Flores Ruano, T. & López Utiel, M. Sarcopenia. in *Tratado de Medicina Geriátrica. Fundamentos de la atención sanitaria a los mayores*. (eds. Abizanda Soler, P. & Rodríguez Mañas, L.) 688–700 (Elsevier, 2020).
8. Couderc, A. L. *et al.* Pre-Therapeutic Sarcopenia among Cancer Patients: An Up-to-Date Meta-Analysis of Prevalence and Predictive Value during Cancer Treatment. *Nutrients* vol. 15 1–44 Preprint at <https://doi.org/10.3390/nu15051193> (2023).
9. Williams, G. R., Dunne, R. F., Giri, S., Shachar, S. S. & Caan, B. J. Sarcopenia in the Older Adult With Cancer. *Journal Of Clinical Oncology* **39**, 2068–2078 (2021).
10. Papadopoulos, E. *et al.* The impact of sarcopenia on clinical outcomes in men with metastatic castrate-resistant prostate cancer. *PLoS One* **18**, (2023).
11. Muscaritoli, M. *et al.* ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clinical Nutrition* **40**, 2898–2913 (2021).
12. Volkert, D. *et al.* ESPEN practical guideline: Clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clinical Nutrition* **41**, 958–989 (2022).
13. Galvão, D. A., Taaffe, D. R., Spry, N., Joseph, D. & Newton, R. U. Combined

- resistance and aerobic exercise program reverses muscle loss in men undergoing androgen suppression therapy for prostate cancer without bone metastases: A randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology* **28**, 340–347 (2010).
14. Dawson, J. K. *et al.* Impact of resistance training on body composition and metabolic syndrome variables during androgen deprivation therapy for prostate cancer: A pilot randomized controlled trial. *BMC Cancer* **18**, (2018).
  15. Rodríguez-Laso, Á. *et al.* *Updated state of the art report on the prevention and management of frailty*. [https://www.advantageja.eu/images/SoAR-AdvantageJA\\_Fulltext.pdf](https://www.advantageja.eu/images/SoAR-AdvantageJA_Fulltext.pdf) (2019).
  16. López Utiel, M. & Abizanda, P. Fragilidad. in *Medicina Geriátrica. Una aproximación basada en problemas*. (ed. Abizanda Soler, P.) 94–104 (Elsevier, 2020).
  17. Fried, L. P. *et al.* Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences* **56**, M146–M157 (2001).
  18. Alcantud Córcoles, R. El continuum funcional en relación con la densidad de hospitalización en adultos mayores. (Universidad de Castilla-La Mancha, 2022).
  19. Abizanda, P. *et al.* Frailty and mortality, disability and mobility loss in a Spanish cohort of older adults: The FRADEA Study. *Maturitas* **74**, 54–60 (2013).
  20. Alcantud Córcoles, R. *et al.* The Functional Continuum Scale in Relation to Hospitalization Density in Older Adults: The FRADEA Study. *The Journals of Gerontology: Series A* **76**, 1512–1518 (2021).
  21. Izquierdo, M. Multicomponent physical exercise program: Vivifrail. *Nutr Hosp* **36**, 50–56 (2019).

## 7.3 PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA DE FRACTURAS ÓSEAS EN EL ADULTO MAYOR CON CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO

Ana López Iglesias

Fco. Javier Martínez Peromingo

### INTRODUCCIÓN

La incidencia y prevalencia del cáncer en mayores de 65 años ha aumentado en los últimos años a medida que también ha aumentado la esperanza de vida. El cáncer de próstata es el cáncer más frecuente y la segunda causa de muerte por cáncer en varones<sup>1-2, 3-10</sup>. El riesgo de cáncer de próstata aumenta con la edad; alrededor del 60 % de los casos de cáncer de próstata se diagnostican en personas de 65 años o más, teniendo su máxima incidencia en varones de entre 50 y 70 años. Hay múltiples tratamientos disponibles en pacientes con cáncer de próstata, y éstos han ido evolucionando a lo largo de los años. Los tratamientos abarcan desde la vigilancia activa, la resección quirúrgica, la radioterapia y la terapia de privación androgénica (TPA). La prevalencia de esta enfermedad en adultos mayores hace que el conocimiento de la evolución de la enfermedad y las terapias disponibles, cobren especial relevancia.

Por otro lado, es conocido que el deterioro de la salud ósea comienza aproximadamente a los 40-50 años. Antecedentes familiares de osteoporosis, tabaquismo, diabetes mellitus,

alcoholismo o el uso de determinados fármacos incrementa el riesgo de osteoporosis. En los adultos mayores, el uso de la densitometría ósea o absorciometría de rayos X de energía dual (DXA), y la herramienta FRAX, permite la detección precoz de osteoporosis y su tratamiento con el objetivo de evitar complicaciones asociadas a la misma. Aunque se ha reconocido la asociación entre las terapias de privación androgénica utilizadas en el cáncer de próstata (análogos de GnRH) y el riesgo de osteoporosis, la presencia de ésta última no se suele analizar antes del inicio del tratamiento, y, con frecuencia, el estudio de la osteoporosis solo se lleva a cabo una vez se ha producido una consecuencia grave de la pérdida de masa ósea, es decir, una fractura<sup>6,10-11</sup>. Las fracturas producen un incremento significativo de morbilidad y mortalidad en el primer año tras la misma; el coste que esto supone a nivel de salud pública es marcadamente superior al estudio y tratamiento precoz de osteoporosis en pacientes que reciben terapia de privación androgénica, además del coste psicosocial que supone para el paciente y su familia, ya que generalmente una fractura produce mayor dependencia fun-

cional y asistencia para las actividades de la vida diaria.

El objetivo de este capítulo es llamar la atención sobre la importancia de la vigilancia y monitorización de la salud ósea en pacientes con cáncer de próstata, contribuyendo a una mejoría de su tratamiento y calidad de vida.

### EPIDEMIOLOGÍA

#### Incidencia de cáncer de próstata

El cáncer de próstata es el tumor maligno más frecuentemente diagnosticado entre varones en más de la mitad de los países del mundo, siendo más destacable su incidencia en países desarrollados<sup>3,8-10</sup>. Según los datos obtenidos por la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) y la Asociación del Cáncer de Próstata, en el año 2020 en España se registraron 33.341 casos de cáncer de próstata y 6.112 fallecidos por esta causa, situándose como el primer tumor más frecuente en hombres, siendo el segundo cáncer más diagnosticado detrás del cáncer colorrectal. A nivel global, el cáncer de próstata se posiciona como el segundo cáncer más frecuente en hombres y el quinto causante de mortalidad en el mundo; 899.000 casos se diagnostican cada año en el mundo, sólo en Estados Unidos sumando 185.000 casos al año. Los únicos factores de riesgo determinantes en la actualidad para este cáncer son la edad avanzada, el origen étnico y los antecedentes familiares.

#### Incidencia de fracturas óseas en adultos mayores

El envejecimiento es un proceso con importantes implicaciones socioeconómicas y asistenciales. Existe una íntima relación entre la edad y la pérdida de masa ósea, tanto en las mujeres como en los varones. La osteoporosis constituye uno de los síndromes geriátricos más relevantes y es la enfermedad metabólica ósea más frecuente en el adulto mayor. Se caracteriza por una baja masa ósea y un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo que conduce a un hueso frágil y a un aumento del riesgo de fractura<sup>3, 12</sup>. A pesar de que es una enfermedad prevenible y tratable, la principal manifestación clínica es la existencia de una complicación que es la fractura, siendo la más grave la fractura de cadera. Según el último informe del Registro Nacional de Fractura de Cadera del año 2021, en el año 2020 se produjeron 64.192 hospitalizaciones por fractura de cadera en España (lo que supone una tasa aproximada de 14 por cada 10.000 personas), con una mortalidad hospitalaria del 5,3%<sup>12</sup>. La prevalencia global de fracturas osteoporóticas varía según la región y el grupo de edad, pero se estima que una de cada tres mujeres y uno de cada cinco hombres mayores de 50 años sufrirán una fractura osteoporótica a lo largo de su vida. Los estudios han destacado que, en hombres, la incidencia de fracturas aumenta considerablemente después de los 75 años. Además, se

ha encontrado que las mujeres tienen una probabilidad de casi el doble de sufrir fracturas por fragilidad comparada con la de los hombres, particularmente después de la menopausia.

### **Incidencia de fracturas óseas en pacientes con cáncer de próstata**

Los pacientes con cáncer de próstata presentan un riesgo incrementado de sufrir fracturas, especialmente aquellos sometidos a terapia de privación androgénica (TPA). Esto se debe a las metástasis óseas y a la osteoporosis inducida por el tratamiento hormonal. Un estudio retrospectivo de cohorte en Olmsted County<sup>13</sup>, siguió a 742 hombres diagnosticados con cáncer de próstata entre 1990-1999. Se observaron 482 fracturas en 258 hombres, lo que indica un riesgo de fractura 1,9 veces mayor en comparación con la población general. El riesgo de fractura fue aún mayor en hombres tratados con TPA en comparación con los no tratados. En otro estudio prospectivo realizado en Australia<sup>13</sup> (Dubbo Osteoporosis Epidemiology), se encontró que los hombres con cáncer de próstata tenían un riesgo de fractura ajustado por edad de 31,6 por 1000 personas-año, mayor que aquellos sin cáncer. La incidencia de fracturas fue aún mayor en aquellos con TPA. La baja densidad mineral ósea en el cuello femoral y la tasa aumentada de pérdida ósea fueron predictores significativos de fractura. Por último, en un estudio realizado en Lugo con 83 pacientes con

cáncer de próstata recién diagnosticado, el 30,1% tenía fracturas osteoporóticas previas. En este estudio otros factores de riesgo prevalentes incluyeron el consumo de alcohol y el tabaquismo, y el déficit de vitamina D fue muy común (98.8%). La densitometría del cuello femoral en los pacientes mostró que el 8,9% tenía osteoporosis y el 54% osteopenia<sup>13</sup>.

### **RELACIÓN ENTRE CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO Y EL RIESGO DE FRACTURAS ÓSEAS**

Hasta la pubertad no hay diferencias entre géneros respecto a la fisiología del hueso. Desde que se inicia esta etapa de la vida, la influencia de las hormonas comienza a marcar diferencias en la estructura del hueso; en los varones se promueve una mayor aposición perióstica, lo que lleva a huesos más grandes, con mayor perímetro y volumen cortical respecto al hueso de las mujeres<sup>10</sup>. Esto lleva a que en la edad adulta los varones tengan una mayor masa ósea y por lo tanto mayor densidad mineral ósea. Este patrón diferente de las características del hueso se relaciona con unos niveles séricos más elevados de testosterona en varones. La testosterona se transforma en estrógeno a través de la enzima aromatasa, que se encuentra en el tejido adiposo y el hueso<sup>10</sup>. Por otro lado, además de la diferencia de masa ósea, la pérdida de ésta con la edad se produce de una forma más lenta en varones respecto a las mujeres; esto

se debe a que el descenso de los niveles séricos de las hormonas sexuales, en este caso testosterona, es más gradual en varones<sup>10</sup>.

El cáncer de próstata es un cáncer hormono-dependiente (androgénico). Desde su descubrimiento en el año 1941<sup>8</sup>, la terapia de privación androgénica (TPA) se ha convertido en el pilar del tratamiento en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado y cáncer de próstata metastásico, aunque el uso de esta terapia se ha incrementado los últimos años también en pacientes con cáncer de próstata localizado. La TPA reduce la morbilidad e incrementa la esperanza de vida en pacientes con cáncer de próstata; dada la elevada incidencia de esta patología, el número de varones que reciben tratamiento hormonal, y lo hacen durante un periodo de tiempo más prolongado, se ha incrementado los últimos años. En general, más del 40% de los pacientes con nuevo diagnóstico de cáncer de próstata reciben tratamiento con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH o también llamados análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante, LHRH) como terapia de inicio<sup>2, 8</sup>.

La hormona gonadotropina (GnRH) es un péptido sintetizado a nivel del hipotálamo. Una vez sintetizada es transportada a través de los axones neuronales hasta la hipófisis, donde lleva a cabo la producción de las hormonas gonadotrópicas (luteinizante (LH) y fo-

lículo estimulante (FSH)), encargadas de la síntesis de testosterona<sup>10</sup>. Los agonistas de GnRH utilizados en la terapia del cáncer de próstata se unen a los receptores en la hipófisis de forma reversible, estimulando inicialmente la secreción de hormonas gonadotrópicas, y por lo tanto de testosterona, pero saturando posteriormente el receptor, con lo que los niveles de testosterona séricos alcanzan niveles vistos en pacientes que han sufrido una castración quirúrgica<sup>10</sup>.

El tratamiento con los agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), o el uso de antiandrogénicos como la bicalutamida, son eficaces y mejoran el pronóstico de los pacientes con cáncer de próstata, pero pueden producir efectos secundarios adversos; al tener un efecto sobre las gonadotropinas. Producen un rápido descenso de los niveles de testosterona sérica (alcanzando niveles de hipogonadismo entre 30 y 90 días tras el inicio del tratamiento<sup>10</sup>), lo que lleva a la aparición de efectos adversos como la disfunción eréctil, deterioro cognitivo, resistencia insulínica, anemia, cardiopatía isquémica, pérdida de masa muscular y disminución de masa ósea<sup>4, 8-9, 11</sup>. La absorción ósea viene determinada por una alteración de la regulación de los osteoblastos y osteoclastos, asociada fundamentalmente al descenso de niveles de estrógenos asociado a la terapia de privación androgénica. La resorción ósea excesiva lleva a una disminución de la

densidad mineral ósea y una alteración de la estructura del hueso, que incrementa en riesgo de osteoporosis y fracturas<sup>8,10</sup>. La osteoporosis en la mayoría de los casos es asintomática, manifestándose clínicamente cuando se produce la consecuencia más grave derivada de la misma, una fractura, siendo el hipogonadismo el factor de riesgo más frecuente en varones con fractura de bajo impacto<sup>11</sup>. La incidencia de fracturas por fragilidad en pacientes en tratamiento con LHRH es marcadamente superior respecto a los pacientes con cáncer de próstata avanzado con metástasis óseas<sup>4</sup>.

La osteoporosis y las fracturas de fragilidad en pacientes con cáncer de próstata avanzado en tratamiento con TPA es de especial relevancia dado que el riesgo de complicaciones asociado a la osteoporosis es mayor en varones que en mujeres<sup>2</sup>; la mortalidad al año de una fractura de cadera es mayor en varones que en mujeres, y la mortalidad en pacientes con cáncer de próstata avanzado en tratamiento con TPA que sufren una fractura por fragilidad es superior a aquellos sin fractura<sup>2</sup>. Las guías clínicas recomiendan evaluar el riesgo de osteoporosis en pacientes con cáncer de próstata avanzado en tratamiento con TPA mediante la búsqueda de factores de riesgo como antecedente familiar de osteoporosis, bajo peso, fracturas previas, consumo excesivo de alcohol, tabaquismo, tratamiento glucocorticoideo prolongado o niveles

bajos de vitamina D.

Tras el inicio del tratamiento oncoespecífico, la pérdida de masa ósea es mayor durante los primeros 24 meses, alcanzando un pico al año de pérdida en torno al 4-6% de densidad mineral ósea (DMO)<sup>10</sup>. Después de esta pérdida inicial, la tasa se reduce a una disminución aproximada del 2% anual, siendo superior a la pérdida de masa ósea asociada a la edad, estimada en torno al 0,5-1% anual<sup>10,11</sup>. Tras 10 años de terapia se estima en un 14% de reducción de DMO a nivel vertebral y un 28% a nivel de cuello femoral respecto a varones del mismo grupo de edad<sup>11</sup>. Por otro lado, la literatura muestra que en torno a un 5-10% de los pacientes en tratamiento con terapia de privación androgénica sufrirán una fractura en los dos primeros años de tratamiento<sup>10</sup>, incrementándose el riesgo a mayor duración de tratamiento.

### Cambios en la densidad mineral ósea

La fisiopatología del cáncer de próstata se basa en la señalización androgénica, y el mecanismo subyacente a la fractura inducida por TPA se asocia a un incremento del recambio óseo y alteración de la relación masa grasa y masa magra<sup>9</sup>. Durante un momento de adaptación al estrés, se produce un intenso recambio óseo y remodelación influida por múltiples factores, incluyendo osteoblastos, osteoclastos y el sistema hormonal. Por otro lado, la terapia de privación androgénica y los cambios hormonales que produce se

asocia a una modificación de la composición corporal con mayor tendencia a la obesidad<sup>16</sup>, lo que se asocia a un efecto deletéreo sobre la salud ósea a través de la propia desregulación hormonal, el estrés oxidativo y la inflamación<sup>16</sup>. Otras complicaciones asociadas con frecuencia a la obesidad, como es la sarcopenia, afectan a la estructura ósea, añadiendo un riesgo de fractura a un hueso previamente afectado<sup>16</sup>.

En un metaanálisis realizado en 2021<sup>9</sup> se demostró que todos los tipos de terapia de privación androgénica están asociados con un elevado riesgo de fractura. Como ya se ha mencionado previamente, los agonistas LHRH son los principales causantes de la pérdida de masa ósea al disminuir los niveles séricos de testosterona. Otras terapias hormonales como los antiandrogénicos (bicalutamida, nilutamida), presentan un menor riesgo de fractura, ya que su mecanismo de actuación es distinto; compite con los andrógenos endógenos para unirse a sus receptores en vez de reducir la producción de testosterona, por lo que el efecto supresor androgénico es menor<sup>9</sup>. Los niveles más elevados de estrógenos y una menor pérdida de masa magra también contribuyen a una mayor preservación de DMO en pacientes en tratamiento con antiandrogénicos en vez de agonistas LHRH.

Aunque el tratamiento hormonal es uno de los principales factores relacionados con la pérdida de masa ósea

en varones con cáncer de próstata, la relación entre la osteoporosis y el cáncer de próstata no solo se debe al hipogonadismo iatrogénico creado por este tratamiento. Los pacientes con cáncer de próstata suelen ser mayores y tienen mayor riesgo de malnutrición y sedentarismo, factores también relacionados habitualmente con la osteoporosis<sup>11</sup>. Además, un porcentaje importante de esta población padece déficit de vitamina D e hiperparatiroidismo secundario; la vitamina D además de ser una hormona reguladora del metabolismo fosfocálcico, se encarga de regular la maduración celular y la apoptosis en ciertos tejidos, incluyendo la glándula prostática<sup>11</sup>. Varios estudios epidemiológicos han demostrado la asociación de déficit de vitamina D con el riesgo de desarrollar cáncer de próstata (*Helsinki Heart Study, 2000*), objetivando además baja densidad mineral ósea y osteoporosis en pacientes con cáncer de próstata previo al inicio de terapia hormonal. Varios estudios sobre la densidad mineral ósea en varones con cáncer de próstata no metastásico en tratamiento con TPA, muestran una baja DMO y un metabolismo óseo alterado con incremento de la pérdida de masa ósea<sup>10-11, 15</sup>. La prevalencia de osteoporosis en varones con cáncer de próstata previo al inicio de tratamiento es elevada (4-38%)<sup>15</sup>, llegando a incrementarse la presencia de osteoporosis hasta un 53% en estos pacientes tras el inicio del tratamiento<sup>15</sup>. Por otro lado, además de su efec-

to directo sobre el hueso, la testosterona tiene distintas acciones a lo largo del organismo: adultos mayores con hipogonadismo tienen peor equilibrio y mayor dificultad para levantarse de una silla, por lo tanto, se incrementa el riesgo de caída y de fractura. Además, la testosterona atraviesa la barrera hematoencefálica, relacionándose con cambios de humor y alteración cognitiva<sup>6, 11</sup>, lo que también puede ser un factor de riesgo de caídas.

La alta prevalencia de osteoporosis y fracturas en pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata avanzado (especialmente en aquellos en tratamiento con terapia de privación androgénica), y el impacto que la presencia de dichas fracturas supone sobre la calidad de vida de los pacientes (incremento de dependencia funcional, dolor secundario...), justifica el desarrollo de estrategias de prevención primaria y secundaria de las fracturas óseas en pacientes con cáncer de próstata

avanzado.

## PREVENCIÓN PRIMARIA

La fisiopatología de la osteoporosis es multifactorial. Hay un gran porcentaje de osteoporosis y fracturas óseas en varones con cáncer de próstata avanzado incluso antes de iniciar el tratamiento de privación androgénica<sup>7, 15</sup>, resultado de múltiples factores de riesgo como es la edad (más frecuentes ambas patologías en edad avanzada), la fragilidad y el deterioro funcional asociado a la propia enfermedad. Las terapias utilizadas en el cáncer de próstata alteran de forma importante el metabolismo óseo y la composición corporal, lo que lleva a una pérdida de masa ósea incrementada<sup>17</sup>. La tabla 1 muestra los principales factores de riesgo, tratamientos y mecanismos patológicos asociados a la osteoporosis en pacientes con cáncer de próstata<sup>17</sup>.

La presencia de comorbilidades aso-

**Tabla 1.** Factores de riesgo de osteoporosis y fracturas

Factores de riesgo no modificables	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad avanzada</li> <li>• Sexo femenino</li> <li>• Etnia (asiático o caucásico)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antecedente personal o familiar de fractura</li> </ul>
Factores de riesgo modificables	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sedentarismo</li> <li>• Hábito tabáquico</li> <li>• Consumo de alcohol excesivo</li> <li>• Bajo índice de masa corporal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Déficit estrogénico (p.ej menopausia precoz)</li> <li>• Desnutrición o baja ingesta de calcio</li> <li>• Tratamiento glucocorticoideo crónico</li> </ul>
Tratamiento crónico	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hormonoterapia (inhibidores de aromatasa, agonistas GnRH, terapia de privación androgénica)</li> <li>• Quimioterapia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Otros fármacos: antidepresivos, metotrexato, acetato de megestrol, ciclosporinas, ácido valproico...</li> </ul>

ciadas y el tratamiento con glucocorticoides y otros fármacos que pueden disminuir la densidad mineral ósea son especialmente relevantes en pacientes con cáncer de próstata. A mayor tiempo en tratamiento en tratamiento con corticoterapia a dosis elevadas, mayor riesgo de osteoporosis; generalmente dosis de mantenimiento de prednisona superiores a 7,5 mg al día o 5 mg al día durante más de tres meses incrementan de forma significativa el riesgo de fractura<sup>13</sup>. Por otro lado, las fracturas por fragilidad están asociadas a traumatismos de baja energía, como es una caída desde la propia altura; el riesgo de fractura se incrementa en pacientes con riesgo de caídas, por lo que es importante revisarlas e identificar los factores de riesgo de caídas que puedan favorecer una fractura

posterior.

Identificar el riesgo de presentar baja densidad mineral ósea en pacientes con cáncer de próstata es esencial, dada la alta prevalencia de osteoporosis en esta población.

### Medidas no farmacológicas

#### a. Calcio y vitamina D

Mantener unos niveles adecuados de calcio y vitamina D es esencial para la salud ósea. La dieta y la luz solar son las fuentes principales de vitamina D; en países con baja luz solar la mayor parte del año se ha demostrado que la mayoría de la población mayor no recibe suficiente vitamina D para mantener niveles séricos adecuados de forma exclusiva a través de la dieta<sup>5</sup>. Todos los varones con

**Tabla 2.** Dosis recomendadas de vitamina D para tratar la insuficiencia o deficiencia de vitamina D

Condición	Colecalciferol (Vitamina D3)	Calcifediol (25-hidroxitamina D3)	Duración	Frecuencia
Insuficiencia de Vitamina D (vit D entre 10 y 30 ng/dl)	25.000-50.000 UI mensual o 1.000-2.000 UI diario	266 µg cada 3-4 semanas	4-6 semanas	Según indicación médica
Deficiencia Severa de Vitamina D (vit D < 10 ng/dl)	50.000 UI semanal	266 µg semanal	x6-8 semanas	Semanal

Leyenda: vit=vitamina; ng/dl=nanogramos decilitro; UI= unidades internacionales; µg=microgramos.

Nota: Recomendaciones generales para pacientes de alto riesgo: Exposición solar entre 15-20 minutos diarios con factor de protección solar (FPS) 15-30, según latitud y factores de riesgo; Ingesta de alimentos con al menos 15-20 mcg (800 UI) de vitamina D diaria; Suplementación de calcio si fuera necesario para asegurar una ingesta diaria de 1000-1200 mg; .Ejercicio físico moderado

Basado en: Guía de buena práctica clínica en Geriatría. Vitamina D en adulto mayor<sup>18</sup>.

cáncer de próstata deben ser considerados en riesgo de padecer osteoporosis, por lo que es necesaria una intervención precoz en la educación sobre un estilo de vida saludable a nivel del hueso<sup>11</sup>. La edad y el cáncer en sí pueden llevar a una alteración de la síntesis proteica y una menor respuesta a la misma. Esto está asociado con frecuencia a una menor ingesta de calcio y vitamina D secundaria al malestar que genera la propia enfermedad o su tratamiento<sup>13</sup>. Es necesario asegurar niveles adecuados de calcio y vitamina D, ya que ésta última juega un papel fundamental en la homeostasis fosfocálcica, esencial para mantener una adecuada fuerza, masa muscular y equilibrio<sup>13</sup>. Dada la frecuencia del déficit de vitamina D, la suplementación con vitamina D debería asociarse al tratamiento del paciente en la mayoría de los casos, con dosis habitual de 800-1000 UI de colecalciferol al día (calcitriol como fórmula activa de vitamina D en caso de deterioro de función renal), con el objetivo de alcanzar niveles por encima de 50 nmol/L (20 ng/ml)<sup>11,13</sup>, asociándose a una suplementación con 1000 mg de calcio al día. Dado que estos pacientes tienen un diagnóstico de enfermedad neoplásica, antes del inicio de suplementación con calcio y vitamina D es esencial determinar los niveles séricos de calcio para descartar hipercalcemia tumoral (aunque las metástasis óseas son frecuentes en el cáncer de próstata, la hipercalcemia es poco frecuente en el tipo de

metástasis que este tumor produce<sup>11</sup>.

### a. Ejercicio físico

El ejercicio ha demostrado ser beneficioso en múltiples aspectos relacionados con el cáncer, siendo una indicación principal de las guías clínicas. Los efectos de distintos estudios sobre el efecto del ejercicio físico sobre la densidad mineral ósea en pacientes con cáncer no han demostrado un efecto significativo sobre la DMO a nivel de cuello femoral o vértebra lumbar<sup>13</sup>. Sin embargo, el ejercicio físico puede influir en la prevención de fracturas, como, por ejemplo, mediante la mejora del equilibrio y la reducción del riesgo de caídas. En diversos estudios publicados en los últimos años sobre los beneficios del ejercicio en pacientes en tratamiento con terapia de privación androgénica solo uno de ellos demostró hallazgos sobre el impacto del ejercicio sobre la densidad mineral ósea, aunque la mayoría sí concluyeron que, al producirse una mejora en la fuerza y el equilibrio del paciente, disminuye su riesgo de caídas y por consecuencia su riesgo de presentar fracturas.

Aunque hasta ahora no hay estudios que demuestren beneficio en la prevención de fracturas en pacientes con cáncer de próstata, sí se ha visto un beneficio de realizar ejercicio de forma regular sobre otros aspectos relacionados con la enfermedad y su tratamiento, como la ansiedad, la pérdida de masa ósea y la disfunción sexual<sup>13</sup>.

La actividad física puede dividirse en

tres categorías: aeróbica o de resistencia, fuerza y flexibilidad. Los pacientes que reciben un programa combinado de ejercicio de fuerza y resistencia, en las etapas iniciales de tratamiento, pueden mantener la masa magra y reducir la masa grasa durante los primeros 3 meses, frente a aquellos pacientes que reciben el tratamiento habitual (sin ejercicio físico supervisado)<sup>17</sup>. Combinaciones de ejercicios aeróbicos supervisados (ciclismo, marcha, correr), dos o tres veces por semana, o ejercicios en domicilio (fuerza, flexibilidad) de tres a cinco veces por semana, durante 4 meses, han demostrado reducir de forma significativa la fatiga asociada a la enfermedad y el tratamiento<sup>17</sup>; otros beneficios demostrados fueron la reducción de tensión arterial sistólica y diastólica, el incremento de masa muscular y fuerza (medida a través de prensión manual) y la prevención de sarcopenia<sup>17</sup>. Sin embargo, los ensayos clínicos llevados a cabo en pacientes con cáncer de próstata que reciben tratamiento con terapia de privación androgénica no demostraron efecto del ejercicio físico sobre la densidad mineral ósea a corto (3 meses) o largo plazo (12 meses)<sup>17</sup>. El colegio americano de medicina del deporte (ACSM) recomienda llevar a cabo 150 minutos a la semana de ejercicio de intensidad moderada, combinando 2 o 3 sesiones de ejercicios de fuerza y flexibilidad, en pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata, durante y tras finalizar el tratamiento<sup>17</sup>.

### **b. Otras medidas no farmacológicas**

Otras medidas que han tomado relevancia en la prevención de osteoporosis en la población general, y en particular en pacientes con cáncer de próstata avanzado, son el abandono del hábito tabáquico y la reducción del consumo de alcohol<sup>11</sup>. Múltiples estudios han relacionado el tabaquismo con la progresión y recurrencia del cáncer de próstata, independientemente del riesgo incrementado de osteoporosis y fracturas asociadas. Las guías clínicas recomiendan el uso de recursos específicos con el objetivo de apoyar al paciente en el abandono del hábito tabáquico, con el objetivo de mejorar su pronóstico y riesgo de complicaciones<sup>11</sup>. Respecto al consumo de alcohol hay pocos estudios en la actualidad que hayan relacionado el consumo de alcohol con el pronóstico de los pacientes del cáncer de próstata; de hecho, en un estudio canadiense de 829 hombres con diagnóstico de la enfermedad, no se pudo relacionar el consumo total de alcohol con la mortalidad específica asociada al cáncer de próstata<sup>11</sup>. Sin embargo, y con los datos limitados en pacientes con cáncer de próstata, se recomienda reducir el consumo de alcohol a máximo una unidad al día, dado que el consumo excesivo de alcohol se ha relacionado con patologías cardiovasculares, daño hepático y riesgo de desarrollo de otros cánceres<sup>11</sup>.

Dada la cantidad de intervenciones que se pueden llevar a cabo en pacientes

con cáncer de próstata y osteoporosis, se considera necesario la integración del tratamiento desde una perspectiva multidisciplinar, en la que se contemple la colaboración entre urólogos, oncólogos, geriatras, enfermeras, fisioterapeutas, nutricionistas y otros profesionales sanitarios en la implementación de estas medidas preventivas.

### PREVENCIÓN SECUNDARIA

El problema principal es tratar de identificar aquellos pacientes que tienen alto riesgo de fractura y que por lo tanto deberían recibir tratamiento precoz para la osteoporosis. Aunque existen múltiples terapias dirigidas a la salud ósea, la osteoporosis, especialmente en varones, sigue siendo una patología infradiagnosticada e infratratada<sup>19</sup>. El hecho de no lograr detectarla de forma precoz genera un efecto negativo sobre la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes, especialmente aquellos con cáncer de próstata avanzado.

El método convencional para identificar pacientes que requieren tratamiento para la osteoporosis es la medida de DMO a través de la DXA. Existe una estandarización a través del "T-score", el cual proviene de la comparación de la DMO a nivel del cuello femoral del individuo con la de la población joven del mismo sexo. En 1994, la OMS estableció las categorías o criterios diagnósticos de la osteoporosis sobre la base de criterios epidemiológicos que tienen en cuenta la evolución de los valores de la masa ósea con la edad (evalua-

dos mediante densitometría ósea) y la prevalencia e incidencia de las fracturas osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas de raza blanca<sup>3</sup>. El diagnóstico de osteoporosis se define con una desviación estándar superior a 2,5 por debajo de la densidad mineral ósea para esa población, mientras que una desviación estándar entre 1 y 2,5 se define como osteopenia.

Sin embargo, hay estudios que han demostrado la presencia de fracturas en varones cuyo T-score no sugería necesidad de tratar osteoporosis, especialmente en aquellos individuos con baja densidad mineral ósea. Para tratar de identificar mejor a estos pacientes y mejorar la evaluación del riesgo de fractura, se creó la herramienta FRAX (Fracture Risk Assessment Tool). Esta herramienta incluye otras características de los pacientes para detectar mejor aquellos que presentaban alto riesgo de fractura, independientemente de su densidad mineral ósea. Estas características adicionales son la edad, el sexo, la raza, el índice de masa corporal, el consumo de alcohol, el tabaquismo, el tratamiento crónico con glucocorticoides, patologías como la artritis reumatoide, antecedente personal o familiar de fractura por fragilidad (especialmente fractura de cadera) y osteoporosis secundaria (medicamentosa o asociada a patologías que modifican las características del hueso como el cáncer de próstata)<sup>19</sup>. Un estudio diseñado para comparar la capacidad de detección del riesgo de osteoporosis

de la herramienta FRAX (de forma aislada o asociada a la determinación de DMO) frente a la estandarización del T-score, en pacientes con cáncer de próstata avanzado en tratamiento con terapia de privación androgénica, demostró que la herramienta FRAX era capaz de identificar un mayor grupo de pacientes con riesgo de fractura y, por lo tanto, que precisaban de tratamiento para la osteoporosis, frente a aquellos evaluados únicamente mediante el T-score<sup>19</sup>. En la figura 1 se muestra una adaptación del algoritmo terapéutico publicado en “Clinical and Translational oncology” en el año 2022<sup>13</sup> sobre el manejo de los pacientes con cáncer de próstata y pérdida de masa ósea asociada al tratamiento de privación hormonal.

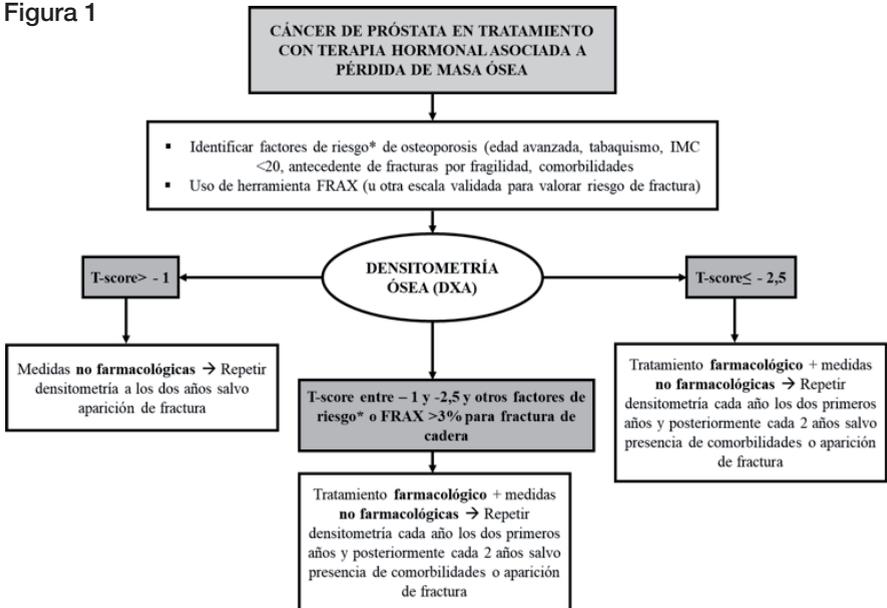
**Medidas farmacológicas:**

El tratamiento principal de la osteoporosis en la población general está basado sobre dos grupos terapéuticos: el tratamiento antirresortivo (bifosfonatos y anticuerpos monoclonales) y el tratamiento osteoformador<sup>20</sup>.

**a. Antirresortivos**

Los bifosfonatos son el tratamiento principal de la osteoporosis inducida por privación hormonal en varones con cáncer de próstata avanzado en tratamiento con antiandrogénicos<sup>11,13</sup>. Una revisión sistemática y metaanálisis reciente<sup>21</sup> sobre 14 ensayos clínicos demostró el efecto protector de bifosfonatos sobre la pérdida de densidad

Figura 1



mineral ósea en pacientes con cáncer de próstata no metastásico en tratamiento con terapia de privación androgénica, objetivando un incremento de DMO a nivel lumbar y cuello femoral tras 12 meses de tratamiento. No hay ningún bifosfonato que tenga esta indicación por ficha técnica, la mayoría de los estudios se habían llevado mediante zoledronato intravenoso, pamidronato y alendronato oral, con menor frecuencia, risedronato<sup>11,13</sup>. No se han demostrado diferencias entre el uso de bifosfonato oral e intravenoso dada la baja frecuencia de fracturas en estos estudios<sup>21</sup>. Es esencial la monitorización de los efectos adversos asociados a bifosfonatos, especialmente complicaciones como el deterioro de función renal, hipocalcemia y osteonecrosis mandibular; éste último efecto adverso es más frecuente en pacientes con metástasis óseas que reciben dosis mensuales de zoledronato intravenoso durante periodos más prolongados de tiempo<sup>13</sup>.

El denosumab es un anticuerpo monoclonal dirigido al ligando RANK-L. El objetivo de este fármaco es inhibir la diferenciación, proliferación y actividad de los osteoclastos, reduciendo así la absorción ósea. En un ensayo clínico llevado a cabo en pacientes mayores de 70 años con cáncer de próstata y baja densidad mineral ósea, que habían recibido cirugía de castración (orquiectomía) o se encontraban en tratamiento con agonistas GnRH, se observó una reducción del riesgo

de fracturas vertebrales tras 12 meses de tratamiento con denosumab versus placebo<sup>13</sup>. De forma añadida se objetivó un incremento progresivo de la densidad mineral ósea a nivel de columna lumbar, cuello femoral y radio distal durante el primer mes de tratamiento. Los efectos adversos asociados al tratamiento con denosumab son la hipocalcemia, diarrea y eczema, también pudiendo presentar osteonecrosis mandibular, pero con significativa menor incidencia respecto a los bifosfonatos.

### **b. Osteoformadores**

Los fármacos osteoformadores pueden estimular la diferenciación, funcionalidad y supervivencia de los osteoblastos; estos fármacos incluyen la teriparatida (forma recombinante de la hormona paratiroidea (PTH)), la abaloparatida (análogo del receptor PTHrP) y el anticuerpo monoclonal romozosumab. El uso de estos fármacos en pacientes con cáncer recibiendo terapia hormonal está generalmente contraindicado o es restrictivo<sup>13</sup>. De hecho, aunque no hay una contraindicación para el uso de romozosumab en pacientes oncológicos, uno de los criterios de exclusión del ensayo pivotal del mismo era el antecedente de cáncer. A pesar de lo previo, el uso de osteoformadores se puede valorar de forma excepcional en pacientes con alto riesgo de fractura en caso de osteonecrosis mandibular o fracturas atípicas, pudiendo facilitar la resolución de ambos eventos adversos<sup>13</sup>. En general, el uso de teriparatida en varones con

cáncer de próstata se limita al tratamiento de pacientes con osteoporosis muy grave, con múltiples factores de riesgo concomitantes, varias fracturas por fragilidad y/o ineficacia de tratamiento anti-resortivo previamente pautado.

Como resumen, el uso de bifosfonatos orales es considerado el tratamiento de primera línea de la osteoporosis en pacientes con cáncer de próstata dada su eficacia, seguridad, acce-

sibilidad y coste-eficiencia. En pacientes con contraindicación para el uso de bifosfonatos (especialmente patología gastrointestinal o enfermedad renal), o pacientes con alto riesgo de fractura que han sufrido una encontrándose en tratamiento con bifosfonatos, se pueden valorar otras alternativas basándose en las características del paciente y su preferencia (principalmente denosumab)<sup>13</sup>. En la tabla 3 se presentan las indicaciones de la guía NICE<sup>20</sup> del tra-

**Tabla 3.** Indicaciones de tratamiento de osteoporosis en pacientes con cáncer de próstata según guía NICE (The National Institute for Health and Care Excellence's)

No ofrecer de forma rutinaria tratamiento con bifosfonatos para prevenir la osteoporosis en pacientes con cáncer de próstata y terapia de privación androgénica (TPA)
Evaluar el riesgo de fractura en pacientes con cáncer de próstata en tratamiento con TPA, siguiendo las guías NIC de osteoporosis
Ofrecer tratamiento con bifosfonatos en pacientes diagnosticados de osteoporosis y en tratamiento con terapia de privación androgénica.
Considerar denosumab en pacientes en tratamiento con TPA y diagnóstico de osteoporosis si los bifosfonatos están contraindicados o no tolerados.

**Tabla 4.** Medidas farmacológicas y no farmacológicas para la prevención y tratamiento de la osteoporosis en pacientes con cáncer de próstata

Medidas no farmacológicas	Medidas farmacológicas
Abandono del hábito tabáquico	Agentes antiresortivos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bifosfonatos (ácido alendrónico, ácido risedrónico, ácido ibandrónico, ácido zoledrónico)</li> <li>• Denosumab</li> </ul>
Reducción del consumo de alcohol	Agentes osteoformadores: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teriparatida</li> <li>• Abaloparatida</li> <li>• Romozosumab</li> </ul>
Reducción del consumo de cafeína	
Evitar sedentarismo	
Medidas de prevención de caídas	
Dieta equilibrada: aporte adecuado de calcio y vitamina D	
Ejercicio físico de resistencia	

tamiento de osteoporosis en pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata.

Por último, en la tabla 4 se puede observar un resumen de las medidas farmacológicas y no farmacológicas en la prevención y tratamiento de los pacientes con osteoporosis y cáncer de próstata.

### **Tratamiento quirúrgico y rehabilitación:**

El manejo quirúrgico de cualquier fractura, especialmente aquellas por fragilidad, sigue una serie de principios<sup>13</sup>: (1) Restaurar la relación anatómica entre los fragmentos, (2) Fijación adecuada que otorgue estabilidad según el tipo de paciente y fractura, (3) Preservación de adecuado riego sanguíneo al tejido, y (4) movilización precoz del paciente y la zona afectada para evitar complicaciones<sup>13</sup>.

#### **a. Manejo quirúrgico**

Dentro del tratamiento de las fracturas por fragilidad, una de las técnicas más utilizadas en un hueso frágil como es el hueso osteoporótico, es el uso de sistemas de bloqueo de ángulo estable; tienen un punto de fijación añadido entre el tornillo y el material de osteosíntesis en sí, lo que incrementa la resistencia de dicho hueso. La tendencia en estas fracturas es a utilizar implantes más largos que protegen el hueso, especialmente en casos con posibilidad de enfermedad metastásica<sup>13</sup>. Otra técnica utilizada para el manejo de estas fracturas es la cementación en las áreas del implante para

ayudar a la transferencia de carga a través de tornillos canulados diseñados de forma específica. Esta técnica se utiliza especialmente en fractura de cadera, pero también en fracturas vertebrales, donde se inyecta el cemento en la cavidad vertebral, creándose un efecto expansor que reduce la movilidad a nivel microscópico en la fractura, incrementando la resistencia del hueso trabecular a la compresión<sup>13</sup>.

#### **b. Rehabilitación**

Después de la fijación de la fractura, el hueso debería ser lo suficientemente estable para favorecer una carga y movilización precoz. El efecto de llevar a cabo ejercicio de forma precoz tiene distintas ventajas, reduciendo principalmente la morbimortalidad, además de mejorar el equilibrio y reducir el riesgo de caídas y, por tanto, nuevas fracturas.

### **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES PARA FUTURAS INVESTIGACIONES**

Si bien las últimas décadas ha habido grandes avances en el tratamiento oncológico de los pacientes con cáncer de próstata, este avance no se ha visto acompañado de una mejoría del tratamiento de la osteoporosis, tan íntimamente relacionada con la propia enfermedad y sus tratamientos. Es necesario continuar educando a los profesionales de la salud y a los pacientes sobre la prevención de la osteoporosis y el manejo de las fracturas. Se ob-

**Tabla 5.** Tratamiento farmacológico para la osteoporosis en pacientes con cáncer de próstata

Tratamiento	Mecanismo de Acción	Dosis Recomendada	Duración	Observaciones
Bisfosfonatos (Pamidronato, Ácido Zoledrónico)	Aumentan la DMO*, previenen pérdida ósea	Pamidronato: 60 mg IV cada 3 meses; Ácido Zoledrónico: 4 mg IV cada 3 meses	Según evaluación médica	Eficaces en hombres en ADT** para cáncer de próstata.
Denosumab	Anticuerpo monoclonal que inhibe RANKL	60 mg subcutáneo cada 6 meses	Según evaluación médica	Útil en osteoporosis secundaria a ADT en carcinoma de próstata.
Suplementación de Calcio y Vitamina D	Necesario para la salud ósea	Según las necesidades individuales	Continuo	Recomendado para todos los pacientes, especialmente aquellos con baja DMO.
SERMs*** (Raloxifeno, Toremifeno)	Actúan como agonistas/antagonistas de los receptores de estrógeno	Uso fuera de ficha técnica	Según evaluación médica	Aprobados para la osteoporosis posmenopáusica; pueden considerarse para uso fuera de ficha.
Terapia de Reemplazo de Estrógeno y Bicalutamida	Mantienen DMO	Según prescripción médica	Según evaluación médica	Opción para mantener la DMO en hombres en ADT.

Leyenda: \*DMO: densidad mineral ósea; \*\*ADT: terapia de privación de andrógenos; \*\*\*SERMs: Moduladores selectivos del receptor de estrógeno

serva una importante falta de conocimiento de la relación del cáncer y la osteoporosis, por lo que debe haber un esfuerzo continuo para mejorar las herramientas de diagnóstico y evaluación de riesgos, como la herramienta FRAX, para una estratificación más precisa. Por otro lado, es precisa más investigación en la eficacia y disponibilidad de tratamientos antiosteoporóticos,

especialmente en la combinación de tratamientos antirresortivos y osteoformadores. Otras áreas de mejora son aquellas relacionadas con la identificación precoz de aquellos pacientes en riesgo inmediato de fractura o el seguimiento y la adherencia al tratamiento a largo plazo.

El futuro del manejo de la osteoporosis, especialmente en el contexto del

cáncer de próstata avanzado, es previsible que se centre en la optimización de las estrategias preventivas y terapéuticas, así como en la mejora de las técnicas quirúrgicas y protocolos de rehabilitación. Se anticipa un avance en los biomateriales y las técnicas de osteosíntesis para mejorar la gestión de las fracturas en huesos osteoporóticos, donde los protocolos de rehabilitación personalizados jugarán un papel crucial para minimizar la morbilidad y promover la recuperación funcional. La investigación futura podría enfocarse en la identificación de marcadores biológicos para predecir la respuesta al tratamiento y la susceptibilidad a fracturas, esperándose que la telemedicina y las tecnologías digitales mejoren el seguimiento y la adherencia al tratamiento en pacientes con osteoporosis y cáncer de próstata. Dentro de los desafíos a los que nos tendremos que enfrentar encontramos la resistencia a la terapia farmacológica y las limitaciones de los tratamientos actuales, que deberán abordarse a través de la innovación terapéutica. Además, la carga económica del tratamiento de la osteoporosis y las fracturas relacionadas seguirá siendo un desafío, requiriendo modelos de atención más costo-eficientes. Por último, dado el envejecimiento de la población y el incremento de diagnóstico de cáncer de próstata, la colaboración entre oncólogos, geriatras, urólogos, endocrinólogos, y cirujanos ortopédicos es fundamental para abordar de manera efectiva la complejidad del manejo de

la osteoporosis en pacientes con cáncer de próstata.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wadhwa VK, Weston R, Parr NJ . Frequency of zoledronic acid to prevent further bone loss in osteoporotic patients undergoing androgen deprivation therapy for prostate cancer. *BJU Int.* 2010; 105(8):1082-8.
2. Yee EFT, White RE, Murata GH, Handanos C, Hoffman RM. Osteoporosis management in prostate cancer patients treated with androgen deprivation therapy. *J. Gen Intern Med.* 2007; 22: 1305 – 10.
3. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int.* 1994;4(6):368-81.
4. Wadhwa VK, Weston R, Mistry R, Parr NJ . Long-term changes in bone mineral density and predicted fracture risk in patients receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer, with stratification of treatment based on presenting values. *BJUI Int.* 2009;104: 800-5.
5. Sharqawi A, Hewitt K, Alexander C, El-Sakka AI, Lee L. Improving bone health in prostate cancer patients starting androgen deprivation therapy: does Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) enhance stratification and targeted management?. *Arch Osteoporos.* 2002; 17 :143.
6. Szuic P, Claustrat B, Marchand F, Delmas PD. Increased risk of falls and

- increased bone resorption in elderly men with partial androgen deficiency: The MINOS Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88 :5240-7.
7. Tuck SP. Prostate cancer and fracture : Identifying at-Risk Groups. *J. Clin Densitom.* 2017; 20(2): 196-7.
  8. Poulsen MH, Frost M, Abrahamsen, B, Gerke O, Walter S, Lund L. Osteoporosis and prostate cancer; a 24-month prospective observational study during androgen deprivation therap.. *Scand. J. Urol.* 2019; 53 (1): 34-9.
  9. Wu CC, Chen PY, Wang SW, Tsai MH, Wang YCL, Tai CL, et al. Risk of fracture during androgen deprivation therapy among patients with prostate cancer : A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Front. Pharmacol.* 2021;12 :652979.
  10. Lopes Cançado B, Miranda LC, Madeira M, Fleiuss Fariás M. Importance of bone assessment and prevention of osteoporotic fracture in patients with prostate cáncer in the gonadotropic hormone analogues use. *Rev. Col. Bras. Cir.* 2015; 42 (1): 062-6.
  11. Langlais CS, Graff RE, Van Blarigan EL, Palmer NR, Washington SL 3rd, Chan JM , et al. Post-Diagnostic dietary and lifestyle factors and prostate cancer recurrence, progression, and mortality. *Curr. Oncol Rep.* 2021;23:37.
  12. Registro Nacional de Fracturas de Cadera : Informe anual 2021 [Internet]. Madrid: RNFC; 2023 [31 de enero de 2023]. Disponible en: <https://rnfc.es/wp-content/uploads/2023/02/Informe-RNFC-2021.pdf>
  13. Santini D, Berruti A, Di Maio M, Procopio G, Bracarda S, Ibrahin T, et al. Bone health management in the continuum of prostate cancer disease : a review of the evidence with an expert panel opinion. *ESMO Open.* 2020.;5(2): e000652.
  14. Sieber PR, Keiller DL, Kahnoski RJ, Gallo J, McFadden S. Bicalutamide 150 mg maintains bone mineral density during monotherapy for localized or locally advanced prostate cancer. *J Urol* 2004;17:2272-6.
  15. Rachner TD, Coleman R, Hadji P, Hofbauer LC. Bone health during endocrine therapy for cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:901-10.
  16. Castañeda S, Casas A, González del Alba A, Martínez Díaz Guerra G, Nogués X, Ojeda Thies C, et al. Bone loss induced by cancer treatments in breast and prostate cancer patients. *Clin. Transl. Oncol.* 2022;24:2090-2106.
  17. Sociedad Española de Geriátría y Gerontología.: Guía de buena práctica clínica en Geriátría. Vitamina D en adulto mayor [Internet]. Madrid: SEGG; 2023 [31 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.segg.es/media/descargas/Guia-Vitamina-D.pdf>
  18. Campos C, Sotomayor P, Jerez D, González J , Schmidt CB, Schmidt K, et al. Exercise and prostate cáncer: From basic science to clinical applications. *Prostate.* 2018;78:639-45.
  19. James H 3rd, Aleksic I, Bienz MN, Pieczonka C, Iannotta P, Albala D, et al. Comparison of fracture risk assessment tool score to bone mineral

density for estimating fracture risk in patients with advanced prostate cancer on androgen deprivation therapy. *Urology*.2014;84(1):164-8.

20. NICE Guidance – Prostate cancer: diagnosis and management: NICE (2019) Prostate Cancer: diagnosis and management. *BJU International*.2019;124(1):9-26.
21. Alibhai SMH, Zukotynski K, Walker-Dilks C, Emmenegger U, Finelli A, Morgan SC, et al. Bone health and bone-targeted therapies for nonmetastatic prostate cancer : a sistematic review and meta-analysis. *Ann. Intern Med*. 2017;167(5): 341-50

## 7.4 PREVENCIÓN Y MANEJO DE CAÍDAS Y ÚLCERAS POR PRESIÓN EN EL ADULTO MAYOR CON CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO

María Caridad Arenas Martínez  
Ana Isabel Hormigo Sánchez

### PREVENCIÓN Y MANEJO DE CAÍDAS EN EL PACIENTE CON CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO.

#### Introducción. Guía Mundial para la Prevención de Caídas en el Adulto Mayor

Se define caída como un evento fortuito en el cuál una persona queda en el suelo o en un nivel inferior (1). Anualmente, ocurre en un 30% de los adultos mayores de 65 años (2), siendo además las consecuencias más graves en este grupo etario. Las caídas, y las lesiones relacionadas con estas, son un grave problema de salud debido a que conllevan un importante aumento de morbilidad posterior, generan discapacidad y elevan el riesgo de hospitalización e institucionalización (3). Por lo que resulta prioritario realizar un despistaje, estudio y tratamiento de las mismas para paliar sus consecuencias.

En todo paciente mayor, en cualquier ocasión que acuda a consulta, o en la revisión anual, se debería realizar un despistaje del riesgo de caídas con la siguiente pregunta: ¿se ha caído en el último año? Para aumentar la sensibilidad de detección también se

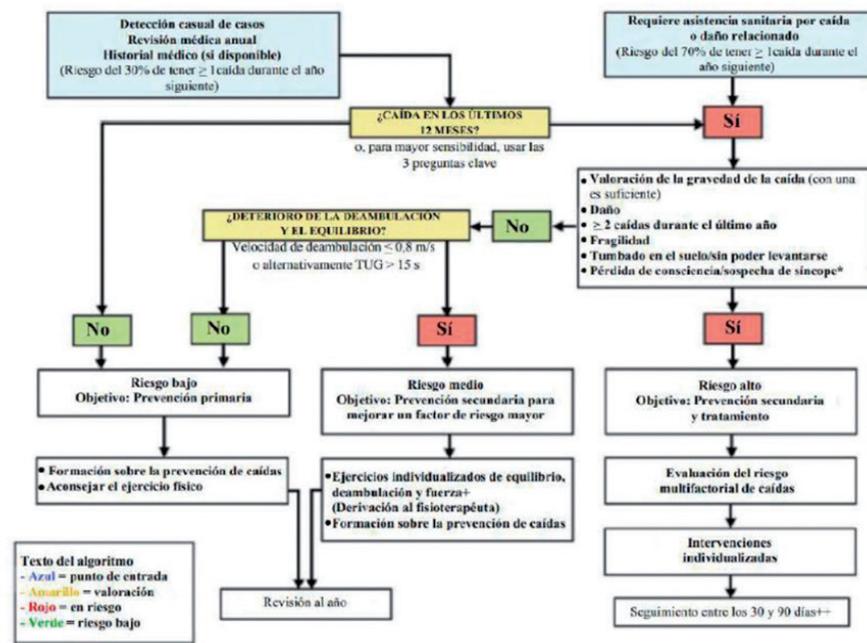
puede preguntar si se ha sentido inestable o con miedo de caerse en el último año. Si la respuesta es positiva, se debe comenzar una valoración del riesgo con los test de velocidad de la marcha y el test “levántate y anda” (Timed up and go test) que cuentan con un grado de recomendación 1 para la estratificación del riesgo en bajo o moderado (4). En aquellos casos que la caída haya presentado consecuencias, en los adultos mayores que hayan presentado más de dos caídas al año, o en los que hayan presentado imposibilidad de levantarse o pérdida de consciencia secundaria, las caídas se estratificaran como severas y ameritarían una valoración multifactorial.

En la figura 1 se muestra el resumen sobre detección y estratificación.

#### Peculiaridades del tratamiento hormonal y su relación con aumento de osteoporosis, sarcopenia y fragilidad

El bloqueo hormonal es la piedra angular del tratamiento del cáncer de próstata avanzado. De igual manera se ha demostrado que el bloqueo androgénico predispone a la pérdida de densidad mineral ósea (DMO) con la consiguiente osteopenia, osteopo-

Figura 1. Prevalencia de Malnutrición en Población Mayor según el Mini Nutritional Assessment y el Ámbito de Atención<sup>8</sup>.



**Notas: 3 preguntas clave:** cualquier respuesta afirmativa a a) ¿Se ha caído durante el último año? b) Se siente inestable al estar de pie o caminar? o c) ¿Tiene miedo a caerse? conduce al paso de "gravedad de la caída". **Gravedad de la caída;** la caída con daño (lo suficientemente grave como para necesitar valoración médica), quedarse en el suelo sin posibilidad de levantarse, o perder la consciencia/sospecha de síncope. **Fragilidad:** Las herramientas habitualmente utilizadas para valorar la fragilidad incluyen el Fenotipo de fragilidad y la Escala de fragilidad clínica. \* En caso de sospecha de síncope habría que poner en marcha la valoración/manejo del síncope. +Los ejercicios para el equilibrio/fuerza de las piernas deberían recomendarse al grupo intermedio. La evidencia demuestra que unos ejercicios para el equilibrio complejos son más efectivos para la prevención de las caídas. ++Las personas con alto riesgo de caídas pueden experimentar un rápido deterioro, por lo que se recomienda un seguimiento inmediato y un asesoramiento sobre la frecuencia de la consiguiente utilización de los servicios sanitarios. TVG: test "levántate y anda" cronometrado.

Fuente: Guía de recomendaciones en prevención de caídas en las persona mayor institucionalizada. Ed. Dirección General de Coordinación Sociosanitaria. Comunidad de Madrid. Mayo-2023

rosis, y aumento del riesgo de fractura (5). Esta consecuencia del bloqueo hace más importante si cabe el despistaje y la valoración de las posibles caídas, como agente desencadenante en la mayoría de los casos de fracturas, así como de la probable osteoporosis que de manera paralela, se genera con el tratamiento hormonal.

En cuanto a la sarcopenia, definiendo ésta como un trastorno progresivo y generalizado del músculo esquelético que implica una pérdida acelerada de masa y función muscular (6), encontramos una marcada diferencia de prevalencia entre la población general y los pacientes con cáncer de próstata. En la población general, la prevalencia de sarcopenia y sarcopenia grave es del 10% al 27% y del 2% al 9% respectivamente (7). Por el contrario, en hombres con cáncer de próstata temprano y avanzado la prevalencia registrada es de 51,9% y 76,1%, respectivamente (8). Dado que la sarcopenia se asocia con resultados adversos que incluyen caídas, deterioro funcional, fragilidad y mortalidad, resulta importante realizar valoración y tratamiento de la misma en este subgrupo de pacientes (6).

El bloqueo androgénico está asociado con el desarrollo de los principales componentes individuales de la fragilidad definida por el fenotipo de Fried. Incluyendo pérdida de masa muscular (9) debilidad, fatiga (10) disminución de la velocidad de la marcha (10, 11) e inactividad.

### Manejo y Tratamiento

En primer lugar, y como en cualquier adulto mayor se debe realizar cribaje de caídas y asesoramiento del mismo en la consulta.

Existen diferentes programas comunitarios que buscan detectar la fragilidad y el riesgo de caídas en pacientes de la comunidad, para de esta manera realizar un correcto abordaje. Entre ellos cabe destacar el documento de consenso sobre prevención de la fragilidad del Ministerio de Sanidad, actualizado en 2022 (figura 2).

Debido a la complejidad de los mismos a continuación se plantea una propuesta de abordaje sencilla basada en la evidencia previa.

### PROPUESTA DE ABORDAJE

#### \*Detección precoz. Anamnesis.

1) ¿Se ha caído en el último año?, pudiendo completar esta primera pregunta con: ¿Se ha sentido inestable cuando se ha puesto de pie o al caminar? ¿Ha tenido miedo de caerse?

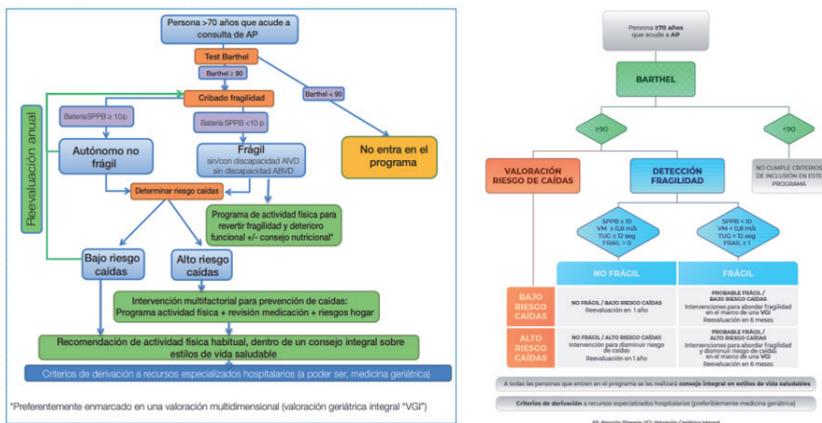
#### \*Estratificación del riesgo.

Para establecer si el riesgo es leve o moderado se recomienda realizar alguno de estos dos test:

1) Velocidad de la marcha.

Con un cronometro y dos marcas, realizar el cálculo de la misma. Habitualmente para esta evaluación se

Figura 2. Documento consenso detección fragilidad en pacientes atendido en la comunidad



Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Estrategia/EnvejecimientoSaludable/Fragilidad/Fragilidaddeycaidas.htm>

Fuente: Documento de consenso sobre prevención de la fragilidad en la persona mayor (2022)

utiliza la distancia de 4 metros. Una velocidad <0.8 m/seg predice un mayor riesgo de caídas. La velocidad de la marcha por su facilidad de aplicación y su valor predictivo (12) es un test que deberíamos priorizar en Geriatría y extender en el resto de especialidades que atienden al paciente mayor.

2) Timed up and go test (13).

Consiste en medir el tiempo que tarda la persona en levantarse de una silla con reposabrazos, caminar 3 metros, girarse y regresar a la silla y sentarse; se tiene que hacer la prueba una vez a modo de prueba y luego dos veces siendo cronometrado. Se estima mayor riesgo de caídas cuando su duración es mayor de 15 segundos.

La caída se estratifica como de alto riesgo si asocia alguna de estas otras características:

- Ha producido daños por los cuales ha acudido a consulta médica.
- Ha tenido más de 2 caídas.
- Si en alguna de las caídas ha permanecido en el suelo.
- O si ha presentado síncope en alguna de ellas.

**\*Recomendación de prevención de caídas y de ejercicio físico**

A todos los pacientes se le debería proporcionar consejos sobre cómo mantener una movilidad segura y optimizar el funcionamiento físico.

### **\*Recomendación ejercicio multicomponente.**

En los pacientes con riesgo moderado-grave, se debería prescribir ejercicio multicomponente (fuerza/aeróbico/equilibrio/flexibilidad) tres veces a la semana, con intensidad creciente al menos 12 semanas (14). En los últimos años, y partiendo del hecho de que los hombres mayores con cáncer de próstata comúnmente se ven afectados por reducciones en la masa magra y la condición física en relación a la terapia de privación de andrógenos (TDA) (15, 16) con peores resultados de salud entre los que se incluyen aumento de fragilidad, sarcopenia y caídas. En este sentido se han desarrollado multitud de ensayos para intentar diseñar las mejores estrategias de abordaje de estos problemas.

A este respecto, en el metaanálisis de Pedro Lopez et al (17) se revisan ensayos con intervenciones de ejercicio de resistencia supervisados y sus resultados en masa magra, fuerza muscular, y función física con un total de 560 pacientes en tratamiento con TDA. Con una media de edad de 69.5 años se observaba una mejora significativa en la velocidad de la marcha. Si bien es cierto que la mejoría más significativa de masa muscular es en los pacientes más jóvenes. Además, en la actualidad existen protocolos como el GET FIT Prostate (18) en el que se intenta generar evidencia de como el ejercicio representa un enfoque no farmacológico para mitigar el problema de

las caídas experimentadas entre los hombres tratados con bloqueo androgénico.

### **\*Valoración multifactorial.**

En el paciente con riesgo elevado de caídas, además de las recomendaciones previamente realizadas sería importante presentar atención a otros factores que pueden empeorarlas. En el caso que nos ocupa, sería bueno considerar a los pacientes como de alto riesgo al presentar un aumento del riesgo de osteoporosis (5) y por ello más riesgo de peores resultados de salud con las caídas.

A continuación, se resumen algunos de estos otros puntos a considerar en la valoración multifactorial:

- 1) Revisión de la medicación (1). Evitando medicación potencialmente inapropiada, para ello se recomienda utilizar los criterios STOPP/START (19) o STOPPFall (20). Debemos destacar los fármacos potencialmente inapropiados que afectan al sistema urogenital, prestando especial importancia a los antimuscarínicos sistémicos en presencia de deterioro cognitivo, glaucoma de ángulo estrecho (riesgo de exacerbación) o estreñimiento. A los bloqueantes alfa-1-adrenérgicos (exceptuando la silodosina) en presencia de hipotensión ortostática sintomática o antecedentes de síncope (riesgo de desencadenar síncope de repetición) y el uso de mirabegrón en presencia de hipertensión lábil o grave.

3) Realizar recomendaciones de adaptaciones en el hogar para hacer un lugar seguro de caídas (21).

4) Revisión de potenciales problemas a nivel cardiovascular. Con especial interés en descartar hipotensión ortostática y alteraciones del ritmo cardíaco.

5) Revisión de problemas vestibulares. Valorar evaluación por especialistas en otorrinolaringología.

6) Tratamiento de problemas visuales. Valorar evaluación por especialistas en oftalmología.

7) Adecuado tratamiento del dolor. Teniendo especial cuidado con el tratamiento con opioides por poder estos aumentar el riesgo de caídas (22).

8) Suplementación de vitamina D si existe déficit de la misma.

### **\*Valoración del Riesgo de Fracturas y Tratamiento Antirresortivo.**

La herramienta de evaluación del riesgo de fractura (FRAX®) es la herramienta de predicción del riesgo de fracturas más comúnmente utilizada en todo el mundo (<http://www.sheffield.ac.uk/FRAX/>), y está disponible gratuitamente en más de 70 países (23). Recientemente, en el estudio de Carrie Ye et al se concluyó que FRAX se puede utilizar para predecir riesgo de fracturas en hombres con cáncer de próstata (24). Las fracturas osteoporóticas en hombres con cáncer de próstata confieren mayor riesgo de mortalidad (25) y dado que existen tra-

tamientos efectivos para tratar la osteoporosis es imperativo que los hombres con alto riesgo de fractura sean identificados y tratados. Debido al riesgo asociado de aumento de osteoporosis secundario al tratamiento hormonal, es razonable medir la densidad mineral ósea a través de densitometría ósea (DXA), y según resultados considerar tratamiento antirresortivo con bifosfonatos (orales o intravenosos) o denosumab en cualquiera de las siguientes condiciones (figura 3): (26)

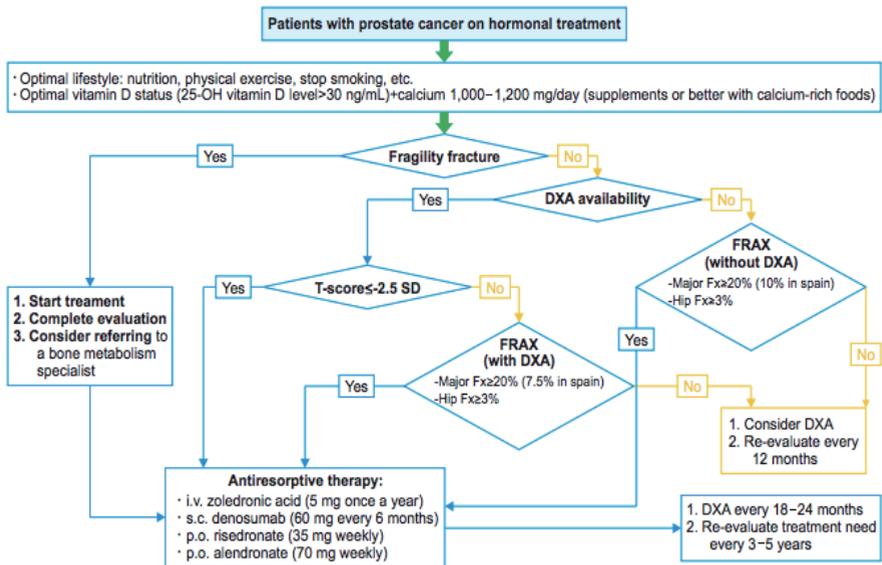
- Fracturas por fragilidad ósea previas o actuales, independientemente de la densidad mineral ósea (DMO).
- Osteoporosis por DXA (T-score  $\leq -2,5$  DE en columna lumbar, cuello femoral o cadera total).
- Alto riesgo de fractura según las características específicas del país: Frax® umbral (es decir,  $>3\%$  para fractura de cadera, y  $>7,5\%$ - $10\%$  para fractura mayor en España).

### **ÚLCERAS POR PRESIÓN EN EL PACIENTE CON CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO**

#### **Introducción y definición**

Se denomina úlcera por presión (UPP) a aquella lesión en la piel, o en el tejido subyacente, de origen isquémico producida por el daño tisular por presión, rozamiento o fricción prolongada (o una combinación de ambas) de

**Figura 3.** Algoritmo de valoración y manejo del riesgo de osteoporosis en pacientes con cáncer de próstata



Fuente: Multidisciplinary consensus on the prevention and treatment of osteoporosis and fragility fractures in patients with prostate cancer receiving androgen-deprivation therapy. The World Journal of Men's Health. 2022 Jan 1;40(1):74-4)

la piel con una prominencia ósea y un plano duro.

Existen múltiples factores de riesgo intrínsecos y extrínsecos relacionados en su producción, tal como se detallan en la siguiente tabla:

**Manejo Preventivo**

\*Estratificación del riesgo. Escala Braden (figura 4) (28).

**\*Cambios posturales.**

Variando la carga sobre prominencias óseas. La compresión de los te-

jididos blandos contra una prominencia ósea puede contribuir a la hipoperfusión (29).

**\*Superficies especiales de apoyo (30).**

Son superficies o dispositivos específicos, cuya configuración física y/o estructural permite la redistribución de la presión.

**\*Protección local.**

En las zonas con riesgo especial de desarrollar UPP se pueden usar sistemas de protección local (apósitos, taponeras y coderas).

FACTORES INTRINSECOS	FACTORES EXTRINSECOS
Trastornos neurológicos: demencia, Enfermedad Parinson,...	Síndrome de inmovilismo impuesto (contención farmacológica o mecánica, intervenciones quirúrgicas de más de 3 h).
Alteraciones motoras. Espasticidad y contracturas musculares.	Técnicas inadecuadas de movilización del anciano.
Espasticidad y contracturas articulares	Sobrecarga del cuidador para cambios posturales, falta de formación por parte del cuidador.
Alteraciones nutricionales (obesidad, sarcopenia, caquexia, deshidratación, hipoproteïnemia,...)	Dispositivos diagnósticos o terapéuticos: equipos de oxigenoterapia, sondajes vesicales, férulas, yesos y tracciones, y vías vasculares (27).
Trastornos de aportación de oxígeno (alteraciones cardiopulmonares, vasculares periféricas o estasis venosa, anemia,)	Medios de soporte inadaptados a situaciones de inmovilismo crónico, como sillones o colchones demasiado duros o blandos. Superficies de apoyo no adecuadas.
Polifarmacia: benzodiazepinas, citostáticos, corticoides, anticoagulantes.	
Lesiones dermatológicas: edemas, xerosis cutánea,	
Radioterapia previa	
Presencia de síndromes geriátricos: incontinencia urinaria o fecal, inmovilidad,	
Comorbilidad asociada o descompensada: diabetes, sepsis, procesos oncológicos	

### \*Nutrición.

Realizar una correcta evaluación nutricional del paciente en la primera valoración, pudiendo utilizar una herramienta de cribaje (propuesta Mini-Nutritional Assessment Short Form

MNA-SF) y los criterios diagnósticos GLIM (31). Así como promover la suplementación nutricional si un paciente en riesgo de desnutrición presenta riesgo de desarrollar úlcera por presión (32).

**Figura 4.** Valoración del riesgo del paciente de presentar ulcera por presión

La determinación del mismo se realiza mediante la **Escala de Braden-Bergstrom**.

PUNTOS	1	2	3	4	TOTAL
Percepción Sensorial	Completamente Limitada	Muy limitada	Ligeramente Limitada	Sin limitaciones	
Exposición Humedad	Constantemente húmeda	A menudo húmedo	Ocasionalmente húmeda	Raramente húmeda	
Actividad	Encamado	En silla	Camina ocasionalmente	Camina con frecuencia	
Movilidad	Completamente Inmóvil	Muy limitada	Ligeramente Limitada	Sin limitaciones	
Nutrición	Muy pobre	Probablemente Inadecuada	Adecuada	No existe Problema	
Roce y peligro de lesiones	Es un problema	Problema Potencial	No existe problema		
<b>PUNTUACION TOTAL</b>					

Rango de puntuación: 6 a 23 puntos

NIVELES DE RIESGO	ALTO RIESGO	≤12
	RIESGO MODERADO	13-14
	RIESGO BAJO	15-18

Fuente: Guía de prevención y manejo de úlceras por presión y heridas crónicas. Grupo de trabajo de úlceras por presión y heridas crónicas. Gerencia de Atención Integrada de Albacete.

### Manejo terapéutico

**\*Valoración de la piel. Tipos de UPP (figura 5).**

Valorar localización, realizar clasificación estadiaje. Describir dimensiones, si existen tunelizaciones. Valoración de diferentes tipos de tejido en la lesión (necrótico, esfacelado, de granulación) y en la zona perilesional. Si existe exudado y sus características. Además, valorar el dolor y los signos de infección local.

**\* Plan Individualizado de Tratamiento (33).**

Debe de realizarse un plan de cuidados locales en las úlceras estadios II, III y IV.

En estos deben contenerse al menos los siguientes puntos:

- 1) Control del dolor. Realizando analgesia previa si se precisase.
- 2) Limpieza de la herida. Se recomienda habitualmente suero fisiológico.

Figura 5. Tipos y estadios de úlceras por presión



Fuente: Guía de prevención y manejo de úlceras por presión y heridas crónicas. Grupo de trabajo de úlceras por presión y heridas crónicas. Gerencia de Atención Integrada de Albacete.

gico y reservar productos antisépticos solo en los casos necesarios.

- 3) Preparación del lecho de la herida. Concepto TIME (34) desarrollado por Vincent

Falanga y Gary Sibbald. “La preparación del lecho de la herida se define como una forma de tratamiento global de las heridas, que acelera la cicatrización endógena o facilita la eficacia de otras medidas terapéuticas”. Es un proceso que elimina las barreras locales que impiden la cicatrización y que debe adaptarse a las necesidades de

la herida. Falanga propone utilizar el esquema TIME (acrónimo inglés):

- T Control del tejido no viable
- I Control de la inflamación y la infección
- M Control del exudado
- E Estimulación de los bordes epiteliales.

- 4) Desbridamiento. Control del tejido no viable. Para ello es preciso valoración de la lesión por personal experto. Existen diferentes tipos de desbridamiento: quirúrgico, cortante, mecánico, larval, enzimático, automático y osmótico.

Figura 6. Estadios Clínicos de UPP con probable infección

Estadio 1	Estadio 2	Estadio 3	Estadio 4
<p>Pocos signos sutiles de infección (cierto olor, dolor o exudado)</p> <p>La cicatrización progresa normalmente</p>	<p>Más signos de infección (mayor olor, dolor o exudado)</p> <p>La cicatrización ya no progresa normalmente</p>	<p>Signos manifiestos de infección local (liberación de pus con edema, dolor, eritema y calor local)</p> <p>Signos de afectación del tejido perilesional; la herida parece estar en mal estado o empeorando (celulitis, linfangitis o gangrena)</p>	<p>Signos manifiestos de infección local y signos de infección general (fiebre y leucocitosis)</p> <p>Posibles signos de afectación del tejido perilesional, que puede causar sepsis y fallo multiorgánico y ser potencialmente mortal</p>

Figura 7. Relación de productos para su utilización en heridas infectadas

	Producto	Indicaciones	Aplicación	Frecuencia
Infección	Apósito de plata y carbón	En heridas con signos de infección y/o exudado purulento y mal olor	Se puede humedecer con suero fisiológico y no se debería cortar para no teñir con el carbón	Diario según saturación, pudiendo cambiar solo el apósito secundario Si abajo existe exudado, atención a la retirada: dolor, sangrado
	Interfase lipidocoloidal con vaselina, sulfadiazina y plata	Quemaduras de 2º y 3º grado para prevenir y tratar infección Heridas con bajo nivel de exudado que requieran tratamiento con plata y antibiótico	Se aplica directamente sobre la totalidad de la lesión con un apósito secundario	De 2 a 3 días según saturación
	Apósito antiadherente con plata	Heridas con signos de infección y alto nivel de exudado	No es necesario humedecerlo ya que es antiadherente Se puede cortar	De 2 a 4 días según saturación

5) Manejo de posibles infecciones. En primer lugar, es importante diferenciar entre contaminación, colonización e infección. En la mayor parte de los casos una limpieza y desbridamiento eficaz imposibilita que la

colonización bacteriana progrese a infección clínica. El diagnóstico de la infección asociada a úlcera por presión debe basarse en los estadios clínicos para determinar una estrategia terapéutica (figura 6).

Según el estadio se puede realizar tratamiento con cura local y diferentes productos (figura 7), o sistémicos previa recogida de muestras para cultivo.

6) Proceso de cicatrización. Las UPP lo harán por segunda intención. Existen diferentes fases: exudativa o de limpieza, de granulación, epitalización y maduración.

Como conclusión, el punto primordial en el tratamiento de las úlceras es la prevención y el abordaje multidisciplinar (desde terapia ocupacional, TCAE para la movilización y prevención de fracturas, hasta la nutrición pasando por un plan individualizado gestionado por personal de enfermería y ayuda de medicina, cirugía si precisara). Destacando la cura en ambiente húmedo y no estableciéndose un tiempo fijo de periodicidad de curas más el que marque la propia herida.

## BIBLIOGRAFIA:

1. Krug E, David Meddings R, Ivers MA et al. Step Safely: Strategies for Preventing and Managing Falls across the Life-Course. Geneva. World Health Organization, 2021.
2. Ganz DA, Latham NK. Prevention of falls in communitydwelling older adults. *N Engl J Med* 2020; 382: 734–43.
3. James SL, Lucchesi LR, Bisignano C et al. The global burden of falls: global, regional and national estimates of morbidity and mortality from the global burden of disease study 2017. *Inj Prev* 2020; 26:3–11.
4. Beck Jepsen D, Robinson K, Ogliairi G, et al. Predicting falls in older adults: an umbrella review of instruments assessing gait, balance, and functional mobility. *BMC Geriatr.* 2022;22(1):615.
5. Conde FA, Sarna L, Oka RK, et al: Age, body mass index, and serum prostate-specific antigen correlate with bone loss in men with prostate cancer not receiving androgen deprivation therapy. *Urology* 2004; 64: 335-340.
6. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet* 2019;393: 2636–46.
7. Petermann-Rocha F, Balntzi V, Gray SR, Lara J, Ho FK, Pell JP, et al. Global prevalence of sarcopenia and severe sarcopenia: a systematic review and metaanalysis. *J. Cachexia. Sarcopenia Muscle* 2022;13: 86–99.
8. Surov A, Wienke A. Prevalence of sarcopenia in patients with solid tumors: a metaanalysis based on 81,814 patients. *J. Parenter. Enteral Nutr.* 2022;46: 1761–8.
9. Smith MR, Saad F, Egerdie B, et al. Sarcopenia during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2012; 30:3271–3276.
10. Galvão DA, Taaffe DR, Spry N, et al. Reduced muscle strength and functional performance in men with prostate cancer undergoing androgen suppression: a comprehensive cross-sectional investigation. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2009;12(2):198-203
11. Schwartz AL. Fatigue in long-term cancer survivors. *Oncology (Williston Park)* 2009; 23:27, 33-4.

12. Montero-Odasso M, Schapira M, Soriano ER, Varela M, Kaplan R, Camera LA, et al. Gaita Velocity as a single predictor of adverse events in healthy senior aged 75 years older. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60: 1304-9.
13. Podsiadlo D, Richardson S. The timed «Up & Go»: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39(2):142-8.
14. Sherrington C, Fairhall N, Kwok W et al. Evidence on physical activity and falls prevention for people aged 65+ years: systematic review to inform the WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2020; 17: 144.
15. Galvao DA, Spry NA, Taaffe DR, Newton RU, Stanley J, Shannon T, et al. Changes in muscle, fat and bone mass after 36 weeks of maximal androgen blockade for prostate cancer. *BJU Int* 2008; 102(1):44–7.
16. Smith MR, Saad F, Egerdie B, Sieber PR, Tammela TL, Ke C, et al. Sarcopenia during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30(26):3271–6.
17. López P, Newton RU, Taaffe DR, Winters-Stone KM, Galvão DA, Buffart LM. Moderators of resistance-based exercise programs' effect on sarcopenia-related measures in men with prostate cancer previously or currently undergoing androgen deprivation therapy: An individual patient data meta-analysis. *Journal of Geriatric Oncology*. 2023;14(5):101535–5.
18. Winters-Stone KM, Li F, Horak F, et al. Protocol for GET FIT Prostate: a randomized, controlled trial of group exercise training for fall prevention and functional improvements during and after treatment for prostate cancer. *Trials*. 2021;22(1):775.
19. O'Mahony D, Cherubini A, Guiteras AR, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. *Eur Geriatr Med*. 2023;14(4):625-632.
20. Seppala LJ, Petrovic M, Ryg J et al. STOPPFall screening tool of older persons prescriptions in older adults with high fall risk): a Delphi study by the EuGMS task and finish group on fall-risk-increasing drugs. *Age Ageing* 2020; 50: 189–1199.
21. Clemson L, Mackenzie L, Ballinger C, Close JC, Cumming RG. Environmental interventions to prevent falls in community-dwelling older people: a meta-analysis of randomized trials. *J Aging Health* 2008; 20: 954–71.
22. Virnes RE, Tiihonen M, Karttunen N, van Poelgeest EP, Van der Velde N, Hartikainen S. Opioids and falls risk in older adults: a narrative review. *Drugs Aging* 2022; 39: 199–207.
23. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, McCloskey EV. A brief history of FRAX. *Arch Osteopros*.2018;13(1):118.
24. Ye C, Morin SN, Lix LM, McCloskey E, Johansson H, Harvey NC, et al. Performance of FRAX in Men With Prostate Cancer: A Registry-Based Cohort Study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2023;38(5):659–64.
25. Oefelein MG, Ricchiuti V, Conrad W, Resnick MI. Skeletal fractures neg-

- actively correlate with overall survival in men with prostate cancer. *J Urol*. 2002;168(3):1005–1007.
26. Casado E, Ángel Borque-Fernando, Caamaño M, Jenaro Graña Gil, Jesús Muñoz-Rodríguez, Morote J. Multidisciplinary Consensus on the Prevention and Treatment of Osteoporosis and Fragility Fractures in Patients with Prostate Cancer Receiving Androgen-Deprivation Therapy. *The World Journal of Men's Health*. 2022;40(1):74–4.
  27. Abizanda Soler P, Mañas LR. *Tratado de medicina geriátrica: Fundamentos de la atención sanitaria a los mayores*. Elsevier; 2020.
  28. Bernal MC, Curcio CL, Gómez JF, et al. Validez y fiabilidad de la escala de Braden para predecir riesgo de úlceras por presión en ancianos. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2001;36: 271-86.
  29. Yap TL, Horn SD, Sharkey PD, Zheng T, Bergstrom N, Colon-Emeric C, et al. Efecto de la variación de la frecuencia de reposicionamiento en la prevención de lesiones por presión en residencias de ancianos. Resultados del ensayo TEAM-UP. *Avances en el cuidado de la piel y las heridas* 2022; 35 (6)315-325.
  30. Shi C, Dumville JC, Cullum N, Rhodes S, McInnes E, Goh EL, Norman G. Beds, overlays and mattresses for preventing and treating pressure ulcers: an overview of Cochrane Reviews and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;8(8):CD013761.
  31. Muñoz N, Litchford M, Cox J, Nelson JL, Nie AM, Demore B. Desnutrición y riesgo de lesiones por presión en poblaciones vulnerables: aplicación de la norma internacional de 2019. *Guía de práctica clínica*. *Rev Adv Skin Wound Care* 2022; 35:156-65.
  32. Da Silveira JC, Teixeira GM, Baron MVC, Canon-Lienert RS. Impacto de la nutrición en la prevención y tratamiento de las lesiones por presión en pacientes críticos: un estudio integral. *Rev Adv Skin Wound Care* 2022; 35 (10): 566-572.
  33. *Guía para la Prevención y Manejo de las UPP y Heridas Crónicas*. Ministerio de Sanidad, Servicio e Igualdad 2015.
  34. Falanga V. The chronic wound: impaired healing and solutions in the context of wound bed preparation. *Blood Cells Mol Dis*. 2004;32(1):88-94.

## 7.5 PREVENCIÓN Y MANEJO DE TRASTORNOS COGNITIVOS Y PSIQUIÁTRICOS EN EL ADULTO MAYOR CON CÁNCER DE PRÓSTATA

María Madruga Flores  
María Pi-Figueras Valls

### RELACIÓN ENTRE CÁNCER Y DETERIORO COGNITIVO

Los avances científicos han permitido aumentar la supervivencia de los pacientes con cáncer en general. Existen numerosos estudios especialmente en los últimos años, que analizan los problemas o comorbilidades que pueden sufrir los pacientes supervivientes al cáncer, y uno de ellos es el deterioro cognitivo<sup>1</sup>. No se puede afirmar de manera categórica que el cáncer induzca a padecer deterioro cognitivo ni viceversa, pero sí es cierto, que muchos pacientes supervivientes de cáncer experimentan síntomas propios de deterioro cognitivo, de hecho, podemos encontrar en la literatura el concepto de “*deterioro cognitivo asociado al cáncer*”<sup>1</sup>. A veces, no existe una clara correlación entre los síntomas que refieren los pacientes de una manera subjetiva y los síntomas que se pueden objetivar mediante test cognitivos; si bien es cierto, existen circunstancias que pueden predisponer a padecer síntomas de deterioro cognitivo en los pacientes supervivientes al cáncer, especialmente cuando coexisten varias de estas circunstancias en un mismo paciente, como son<sup>1,2</sup>:

- Predisposición genética
- La edad, con especial relevancia de la reserva cognitiva que tenga el paciente
- La inflamación crónica que produce el cáncer en el organismo
- Tratamientos oncoespecíficos: quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia, cirugías, terapias dirigidas, inmunoterapia, etc.
- Asociación de patología psiquiátrica, especialmente ansiedad y depresión

El deterioro cognitivo como enfermedad neurodegenerativa no tiene el mismo mecanismo fisiopatológico que el deterioro cognitivo que pueden experimentar los pacientes supervivientes al cáncer, pero a nivel práctico, el paciente va a experimentar síntomas de un declive cognitivo que pueden limitar su día a día, restando autonomía y afectando esto a su calidad de vida<sup>1,2</sup>.

En el estudio de William AM et al.<sup>3</sup>, concluyen que los pacientes mayores que han presentado cáncer tienen más probabilidad de desarrollar síntomas de deterioro cognitivo como fallos de memoria y de atención, que los

pacientes que no han tenido esta patología.

### **Prevalencia del deterioro cognitivo en los pacientes mayores con cáncer de próstata**

El cáncer de próstata es el tipo de cáncer más frecuente en los varones adultos, con una edad media de diagnóstico en torno a 66 años.<sup>4</sup> Esta entidad aumenta especialmente a partir de los 65-75 años; en concreto en España, el cáncer de próstata puede alcanzar hasta el 18,92% del total de patología tumoral en varones.<sup>5</sup>

Por lo tanto, los pacientes con cáncer de próstata son generalmente pacientes mayores; los cuales, además, constituyen un subgrupo de pacientes en los que el porcentaje de mortalidad es bajo con respecto a otros tipos de cáncer: Se estima una supervivencia a 10 años del 79% entre los pacientes entre 65-75 años, y alrededor del 61% en los mayores de 75 años<sup>6</sup>. Consecuentemente, existe un aumento en la prevalencia del cáncer de próstata en un contexto de paciente superviviente de edad avanzada, el cual va a continuar envejeciendo y que va asociar, al mismo tiempo, el efecto del envejecimiento provocado por la coexistencia de otras patologías. Una de esas patologías potencialmente concomitante es el deterioro cognitivo, la incidencia del cual como enfermedad neurodegenerativa se sitúa en el 4,2% entre los 64-75 años, aumentando con la edad hasta el 27,7% a partir de los

85 años<sup>7</sup>. Si a esto le sumamos, que los pacientes supervivientes de cáncer pueden reunir factores que den como resultado la presencia de síntomas propios de deterioro cognitivo, el paciente mayor con cáncer de próstata va a tener altas probabilidades de experimentar deterioro cognitivo de una u otra manera.

### **Relación entre el tratamiento del cáncer de próstata con terapia de privación androgénica y el deterioro cognitivo. El papel de la testosterona**

La terapia de privación androgénica (TDA) es un tratamiento usado de manera frecuente en los pacientes con cáncer de próstata. La TDA se utiliza por un lado, en pacientes con cáncer de próstata localizado que son frágiles y que no pueden optar por sus circunstancias a un tratamiento curativo, y por otra lado, como primera línea de tratamiento en el cáncer de próstata en estado avanzado – metastásico<sup>8</sup>. Estos fármacos funcionan como superagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), y al bloquearla, disminuyen de manera muy significativa los niveles de testosterona en sangre.<sup>1,8,9</sup>

La testosterona y sus metabolitos activos pueden tener un papel neuroprotector a nivel del sistema nervioso central, ya que en este sistema se ha identificado la existencia de numerosos receptores de andrógenos. Así, entre otras funciones, la testosterona

influye en la neurogénesis de neuronas en el hipocampo, en la neuromodulación de la vía serotoninérgica y contribuyendo a la regulación del flujo sanguíneo cerebral.<sup>8</sup>

Con estas premisas, es razonable pensar que la caída tan acelerada de los niveles de testosterona en sangre puede influir en el rendimiento cognitivo de estos pacientes, y sobre esta hipótesis han surgido en los últimos años numerosos trabajos en los que se evalúa la posible influencia de la TDA y el desarrollo de deterioro cognitivo. Existe bastante controversia en este aspecto, ya que según las series, podemos encontrar estudios<sup>10</sup> en los que se defiende que los pacientes tratados con TDA tienen mayor predisposición de padecer demencia, mientras que otros estudios descartan esta hipótesis, como sucede en el trabajo de Liu, J.-M et al.<sup>11</sup>, en el que se comparan dos grupos de pacientes con cáncer de próstata, uno en Reino Unido y otro en Taiwan; y dentro de cada grupo se obtienen dos cohortes de pacientes, una tratada con TDA y otra sin dicha terapia. El trabajo concluye que no existen diferencias significativas en cuanto a la incidencia de demencia, pero sí objetivan como el grupo tratado con TDA presenta mayor porcentaje de astenia, pérdida de peso y menor rendimiento físico, lo cual puede repercutir y a nivel psicológico y por ende, favorecer la aparición de síntomas cognitivos a medio plazo.

En este debate, parecen claros varios puntos:

1. El mecanismo de acción de la TDA es disminuir los niveles de testosterona circulante en sangre, por lo tanto, como efecto no deseado encontraríamos una disminución de los mecanismos neuroprotectores descritos previamente, y esto afectaría especialmente a los pacientes con poca reserva cognitiva.<sup>2,8</sup>
2. No hay una relación directa bien establecida entre el uso de TDA y el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer.
3. El uso de TDA y la consiguiente disminución de testosterona en el organismo, puede dar lugar a síntomas propios del declinar cognitivo de un paciente.<sup>8,11</sup> En general, en este tipo de estudios, los efectos cognitivos que más destacan en los pacientes tratados con TDA son alteraciones en las habilidades visoperceptivas y coordinación visomotora así como fallos amnésicos, además de apatía y astenia.<sup>11</sup>
4. Es difícil definir y medir de manera objetiva el deterioro cognitivo en los distintos estudios debido a los sesgos presentes en las diferentes publicaciones. Tampoco existe un test cognitivo de consenso para la evaluación cognitiva de estos pacientes.

5. En los estudios, uno de los sesgos más comunes sería que los pacientes tratados con TDA suelen presentar más edad y ser más frágiles, por tanto, con mayor incidencia per se de deterioro cognitivo.<sup>11</sup>

### DIAGNÓSTICO DE DETERIORO COGNITIVO EN PACIENTE CON CÁNCER DE PRÓSTATA

Uno de los motivos, por los cuales existen tanta controversia en los estudios que relacionan el uso de TDA y la aparición de demencia en los pacientes con cáncer de próstata, es por la ausencia de una clara definición de deterioro cognitivo, así como la variabilidad en el uso de test cognitivos para establecer un cribado o un diagnóstico. Asimismo, desconocemos la influencia que la astenia o los síntomas afectivos puede ocasionar en la sobreestimación o infraestimación de la presencia de deterioro cognitivo. Es cierto que, aparte del uso de la TDA, los pacientes con cáncer de próstata reúnen factores de riesgo para desarrollar deterioro cognitivo por las diversas razones expuestas anteriormente. Por ello, es recomendable hacer un cribado de deterioro cognitivo, especialmente en los pacientes de más edad y más frágiles, y de este modo, evaluar adecuadamente el balance riesgo – beneficio antes de plantear cualquier tratamiento para el paciente con cáncer de próstata, especialmente a la hora de iniciar la TDA.

Para ese cribado cognitivo, escalas tan habituales en el estudio de enfermedades neurodegenerativas como el mini mental (MMSE), no serían suficientes a la hora de evaluar a este subgrupo de pacientes.<sup>2</sup> Lo ideal sería llevar a cabo un manejo multidisciplinar del paciente, que incluyese una evaluación neuropsicológica completa, y así poder objetivar de manera más precisa en qué dominios concretos se presentan los déficits. De esa manera, se podría determinar con más exactitud la influencia de trastornos depresivos o de síntomas como la astenia que pueden limitar el rendimiento diario, o si en realidad estamos hablando de un deterioro cognitivo como tal.<sup>2</sup>

Dado que la falta de medios puede limitarnos a la hora de establecer un diagnóstico correcto, la Sociedad Internacional de Oncología Geriátrica (SIOG) recomienda un cribado en los pacientes mayores con cáncer mediante la escala de cribado G8, y en todos los que sea positiva, profundizar un cribado cognitivo mediante el uso de herramientas más específicas como el Mini-Cog, las cuales, podrían ayudar orientar el diagnóstico.<sup>2,4</sup>

### MANEJO DEL DETERIORO COGNITIVO EN LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA

La mayoría de estudios están enfocados en la influencia de los tratamientos sobre el diagnóstico de deterioro cognitivo; no obstante, se resumen en este apartado las medidas de manejo

del deterioro cognitivo que aparecen de manera más frecuente en las distintas revisiones<sup>1,2</sup>, las cuales no distan mucho del manejo del deterioro cognitivo como enfermedad neurodegenerativa. Estas medidas son:

- Estimulación cognitiva. En el estudio de Wu LM. et al<sup>12</sup>, se propone un entrenamiento cognitivo en pacientes con cáncer de próstata y deterioro cognitivo leve, mediante una hora de ejercicios diarios a través de un programa informático. El programa tuvo buena aceptación entre los participantes, demostrando una mejoría en las funciones ejecutivas, así como una reducción del tiempo de reacción, sin presentar efectos significativos sobre la memoria. Se requerirían más estudios en este ámbito, pero en general, las recomendaciones de estimulación cognitiva son las generales propias de las enfermedades neurodegenerativas.
- Realización de ejercicio físico: los beneficios del ejercicio físico multicomponente (aeróbico, de resistencia, equilibrio, flexibilidad) se recogen en todas las guías de tratamiento de pacientes con cáncer, tanto antes, como durante los tratamientos oncoespecíficos, como a posteriori. Además, esta medida se repite también en todas las guías de manejo de los pacientes con enfermedades neurodegenerativas.<sup>1,2</sup>

- Tratamiento farmacológico de los síntomas que puedan influir en la aparición del deterioro cognitivo, principalmente el dolor y el trastorno depresivo. Además, se puede valorar la psicoterapia o la meditación especialmente en los pacientes con semiología depresiva.
- El tratamiento farmacológico específico para las enfermedades neurodegenerativas tipo enfermedad de Alzheimer, como los inhibidores de la colinesterasa, solo deberían considerarse como última línea de tratamiento y en pacientes con un diagnóstico de demencia propiamente establecido.<sup>2</sup>
- Educación a la familia y a los cuidadores

### **Patología neuropsiquiátrica más frecuente en el adulto mayor con cáncer de próstata: la importancia de la depresión**

La alta supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata nos obliga a centrar el foco en los problemas que pueden padecer los pacientes supervivientes a esta patología. La patología psiquiátrica es muy frecuente en los pacientes con cáncer en general, especialmente la ansiedad, la depresión, el insomnio y los síntomas de trastorno estrés postraumático<sup>1</sup>. Además, en varios estudios se detecta un aumento del consumo de alcohol y tabaco, lo que se asocia a un empeoramiento de los síntomas depresivos.<sup>13,14</sup>

En los pacientes supervivientes de cáncer de próstata, hay múltiples estudios en los que se valora el trastorno depresivo. La asociación de otras patologías psiquiátricas puede ser circunstancial, pero hay varios motivos que explican la alta prevalencia de los trastornos depresivos en este grupo de pacientes como veremos a continuación.

Entre los síntomas que experimentan estos pacientes nos encontramos con el ánimo bajo, astenia, apatía, anhedonia, alteraciones del sueño o de la alimentación. Estos síntomas, forman parte de los criterios de diagnóstico de trastorno depresivo según las guías DSM-V. Además de esta sintomatología mencionada, en estas guías se incluye también el riesgo de suicidio como otro ítem, sin embargo, en estos pacientes dicho riesgo es relativamente bajo y no se ha demostrado asociación con el cáncer de próstata.<sup>15</sup>

Mientras que la prevalencia global de los trastornos depresivos está en torno a un 5%, en los pacientes supervivientes del cáncer de próstata, algunas líneas de trabajo hablan de una prevalencia de depresión de entre el 15-20% de los pacientes, y en torno al 14% consumen antidepresivos. Se podría hablar de que 1 de cada 6 pacientes con cáncer de próstata experimenta un trastorno depresivo.<sup>15</sup> En general, podemos decir que los pacientes con cáncer de próstata tienen con más frecuencia un trastorno depresivo que los pacientes sin cán-

cer de próstata. Las razones son varias<sup>16,17</sup>:

- El estigma social y la angustia que puede suponer tener cáncer para algunos pacientes, especialmente en aquellos en los que el diagnóstico es de enfermedad avanzada y los pacientes con diagnóstico de recurrencias.
- La edad avanzada, con los cambios sociales, funcionales y/o cognitivos que el envejecimiento puede conllevar.
- Las consecuencias de ciertos tratamientos como la prostatectomía, la RT o la TDA, que muchas veces conllevan efectos secundarios como incontinencia urinaria o disfunción sexual, y estas secuelas crean inseguridad en el paciente.
- Los efectos de la terapia de privación androgénica y los consiguientes bajos niveles de testosterona.

### **El papel de la testosterona en la depresión.**

La testosterona y sus metabolitos activos participan en el desarrollo sexual, pero también en otros procesos metabólicos como se puede ver en la tabla 1., incluyendo un papel importante en el sistema nervioso central (figura 1).<sup>17</sup>

Los pacientes con hipogonadismo presentan niveles bajos de testosterona en sangre, y esta circunstancia se

ha relacionado con los síntomas depresivos como astenia, anhedonia o ánimo bajo que con frecuencia experimenta este grupo de pacientes. En el estudio prospectivo de Ford AH et al<sup>18</sup>, detectaron que la incidencia de trastorno depresivo en pacientes mayores se asociaba a niveles más bajos de testosterona en sangre. Como se comentó previamente, la TDA disminuye los niveles de testosterona en sangre de manera muy rápida y significativa. De hecho, en estos pacientes se detectan niveles de testosterona más bajos que en los pacientes con hipogonadismo.

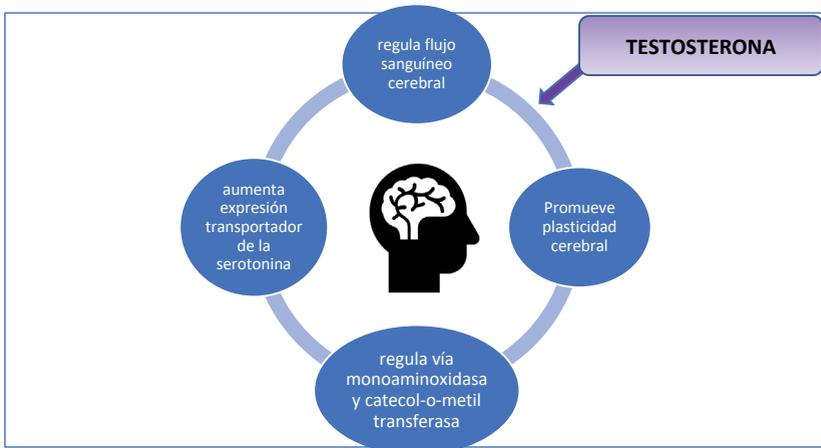
### La relación entre la terapia de privación androgénica y el trastorno depresivo

El hecho de que las altas cifras de trastorno depresivo en pacientes con cáncer de próstata pueda tener una

explicación fisiopatológica por los bajos niveles de testosterona, ha conllevado la aparición de múltiples estudios para demostrar esta relación.

Así, en el estudio de Zhang Z, et al.<sup>13</sup>, se divide a un grupo de pacientes mayores en tres grupos: pacientes con cáncer de próstata y terapia TDA, pacientes con cáncer de próstata sometidos a prostatectomía radical y pacientes con hiperplasia benigna de próstata. A los 12 y 15 meses de seguimiento, los pacientes del grupo TDA presentaban mayor incidencia de trastorno depresivo de manera significativa. Aunque este estudio presenta una potencia estadística mejorable, sí se objetiva una tendencia al aumento de depresión en pacientes con TDA. En la misma línea que el anterior, el estudio de Thomas HR et al<sup>19</sup>, divide a los pacientes en 3 grupos se-

Figura 1. Estrategia terapéutica en función del tipo de paciente según fragilidad



**Tabla 1.**

Papel de la testosterona en el organismo, más allá de ser una hormona sexual
Aumenta secreción de eritropoyetina en el riñón → Favorece la eritropoyesis
Aumenta masa y fuerza muscular
Acción antiinflamatoria a nivel cardiovascular, contribuye al funcionamiento normal del endotelio
Influye en el metabolismo hepático
Mantiene densidad ósea
Promueve la producción de sebo y pelo

gún su tratamiento de manera similar al anterior, solo que en este caso todos los pacientes presentaban cáncer de próstata, e igualmente se apunta a una mayor presencia de depresión en aquellos pacientes que reciben TDA.

En el trabajo de Liu, J.-M et al.<sup>11</sup>, mencionado previamente por la ausencia de diferencias en la incidencia de trastornos cognitivos, sí que observó unas altas cifras de trastorno depresivo y de consumo de fármacos antidepresivos. En el metaanálisis de Nead et al.<sup>20</sup> también se apunta hacia una asociación entre el uso de TDA y la aparición de trastorno depresivo, llegando a señalar que los pacientes que reciben TDA presentan un 41% más de riesgo de padecer depresión, independientemente de si la terapia androgénica es intermitente o continua.

Cabe mencionar, que probablemente los pacientes que reciben TDA suman varios factores de riesgo para padecer depresión: probablemente se trate de

pacientes de edad avanzada, más frágiles y con más comorbilidades, con una enfermedad recurrente o metastásica. En este estudio de cohortes retrospectivo del grupo de trabajo de Nowakowska MK et al.<sup>21</sup>, se constata una asociación significativa entre el aumento del riesgo de padecer depresión y el uso de antiandrogénos de segunda generación, comparado tanto con el grupo de pacientes que recibe hormonoterapia simple como con el grupo que no recibe ningún tratamiento antiandrogénico. Sin embargo, también se objetiva que los pacientes que reciben antiandrogénos de segunda generación son los de más edad y los más frágiles.

Por lo tanto, y sin dejar de lado el papel de la testosterona en la aparición de esta patología, probablemente el aumento de la incidencia de trastorno depresivo en este grupo de pacientes sea debido a la suma de los diversos factores comentados.

### Manejo del trastorno depresivo en pacientes mayores con cáncer de próstata

El alto porcentaje de trastorno depresivo que se ve en los pacientes con cáncer de próstata y la influencia de este trastorno en la calidad de vida de los pacientes<sup>14</sup>, sugiere la importancia de estar atento durante el seguimiento en consulta de estos pacientes, para hacer un diagnóstico precoz y derivar al paciente al especialista más adecuado si es necesario, o ajustar tratamiento antidepresivo para conseguir mejorar la calidad de vida.

Asimismo, se ha estudiado la utilidad de la administración de la testosterona en pacientes varones con trastorno depresivo, objetivándose resultados positivos pero únicamente en un subgrupo de pacientes concreto: varones, con trastorno depresivo refractario a otros tratamientos, sin criterios de depresión mayor y que asocian hipogonadismo de base. Incluso en este subgrupo de pacientes, en los que tendría sentido el uso de la testosterona por los mecanismos fisiopatológicos previamente expuestos, se necesitan más estudios prospectivos para afianzar el uso de este tipo de terapias. Por otra parte, estos tratamientos no son viables en pacientes con cáncer de próstata donde los tratamientos oncoespecíficos buscan el efecto contrario, la disminución de los niveles de testosterona en sangre.<sup>17</sup>

Tampoco encontramos estudios que indiquen qué antidepresivo en concreto usar en el paciente con cáncer de próstata. Como en todo trastorno depresivo, y en concreto en pacientes con cáncer, se recomienda la psicoterapia como tratamiento de primera línea, con herramientas como la terapia cognitivo – conductual. Además, si es necesario para mejorar la calidad de vida del paciente, está indicado el uso de terapia farmacológica, eligiendo el tipo de antidepresivo que más se ajuste a las características del paciente.<sup>15</sup>

### RIESGO DE TOXICIDAD POR LOS TRATAMIENTOS EN ESTOS PACIENTES

La polifarmacia es un síndrome geriátrico bastante habitual en los pacientes mayores, sobre todo cuando coexisten varias comorbilidades. Por este motivo, conviene conocer posibles interacciones farmacológicas con el fin de minimizar los efectos secundarios. En el caso concreto de los pacientes con cáncer de próstata, cabe destacar la TDA. Aunque en general se trata de fármacos seguros para el paciente, tanto la abiraterona como la enzalutamida, influyen sobre diversas enzimas derivadas del citocromo p450. En concreto, la enzalutamida actúa sobre el CYP3A4, 2C9 y 2C19 y presentan mayor riesgo de interacción farmacológica, por ejemplo, pudiendo interferir en el metabolismo de los siguientes fármacos

con efecto sobre el sistema nervioso central<sup>22</sup>:

- Antipsicóticos, tanto de primera generación como el haloperidol como de segunda generación como la quetiapina o el aripiprazol: al ser metabolizados por el CYP3A4, presentan potencial interacción con la enzalutamida.
- Antidepresivos como la venlafaxina o la trazodona: al igual que en el caso anterior, su metabolismo por parte de CYP3A4 entre otros, traduce una posible interacción con la enzalutamida.
- Inhibidores de la colinesterasa como el donepezilo, que es metabolizado por CYP2D6 y 3A4, por lo que puede tener lugar interacción entre estos fármacos y la abiraterona o la enzalutamida.

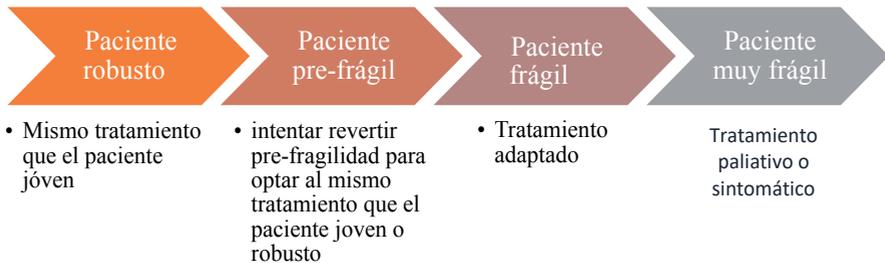
Si bien es cierto que, a nivel teórico se recogen más interacciones que en la práctica diaria, en la práctica habitual no se evidencia un gran número de interacciones clínicas evitables importantes pero es importante tener en cuenta estas interacciones por los posibles efectos secundarios que puedan surgir<sup>22</sup>. Asimismo, es interesante remarcar la importancia de la participación del Servicio de Farmacología Clínica en el seguimiento multidisciplinar de estos pacientes. No hay que olvidar las diferentes herramientas de deprescripción en los pacientes de edad avanzada con polifarmacia.

### **Influencia del deterioro cognitivo y los trastornos neuropsiquiátricos en el adulto mayor con cáncer de próstata: ¿en qué podemos ayudar al Oncólogo?**

A la hora de establecer un plan terapéutico oncológico en el adulto mayor con cáncer de próstata, no podemos simplemente dividir a los pacientes por edad, debido a los errores de infra o sobretatamiento que cometeríamos. La presencia de comorbilidades y la fragilidad de los pacientes son los factores pronósticos más importantes en la supervivencia. Es necesario evaluar a los pacientes mediante un cribado de fragilidad con herramientas validadas como el cuestionario G8 o VES13.<sup>4,6</sup> Si estas escalas nos informan de un cribado positivo, el paciente se beneficiará de una valoración geriátrica integral para poder determinar posteriormente cuál será la estrategia terapéutica más adecuada y personalizada. Esta estrategia variará en función de si el paciente es robusto, prefrágil, frágil o muy frágil (figura 2).<sup>4,6</sup>

Dentro de la valoración de estos pacientes, el deterioro cognitivo supone una limitación importante, ya que clasifica al paciente directamente como paciente frágil. Por este motivo, ante la sospecha de un deterioro cognitivo es necesario hacer diagnóstico diferencial de las causas reversibles del mismo, con el objetivo de tratarlas. Una vez establecido el diagnóstico de demencia, obliga a diseñar un tratamiento adaptado en este subgrupo de

**Figura 2.** Estrategia terapéutica en función del tipo de paciente según fragilidad



pacientes debido a la disminución de la supervivencia que genera en cualquier paciente mayor, incluyendo a los pacientes oncológicos, en los cuales además, los tratamientos oncoespecíficos como la TDA pueden suponer tanto un empeoramiento de la situación cognitiva previa como un peor cumplimiento terapéutico.<sup>4,6</sup>

Por otra parte, los trastornos neuropsiquiátricos como la depresión también son criterio de fragilidad. Sin embargo en este caso, hablamos de fragilidad es potencialmente reversible. Por lo tanto el tratamiento de esta patología puede suponer una mejora en la situación clínica general del paciente y así, permitir que éste se beneficie de los esquemas de tratamiento oncológicos habituales.<sup>4</sup>

Para finalizar, debemos resaltar que todos estos elementos de valoración son importantes en cualquier paciente con cáncer, más si cabe en el paciente con cáncer de próstata debido a sus altas cifras de supervivencia en 5 y 10 años. El paciente de edad

avanzada con cáncer de próstata y deterioro cognitivo, deberían realizar ejercicios de estimulación cognitiva y ejercicios multicomponente, como recomiendan las guías de manejo de pacientes con enfermedades neurodegenerativas.

El paciente con cáncer de próstata suele ser un paciente de edad avanzada, probablemente con screening de fragilidad positivo, que se beneficia de una valoración geriátrica integral y de un abordaje integral, multidisciplinar e individualizado,<sup>23</sup> lo cual resulta fundamental para intentar adecuar los tratamientos, aumentar la tolerabilidad, evitar toxicidad y efectos secundarios, especialmente en aquellos pacientes en los que lo prioritario sea garantizar su calidad de vida.

### BIBLIOGRAFÍA:

1. Országhová Z, Mego M, Chovanec M. Long-Term Cognitive Dysfunction in Cancer Survivors. *Front Mol Biosci.* 2021 Dec 14;8:770413.

2. Wefel JS, Ryan CJ, Van J, Jackson JC, Morgans AK. Assessment and Management of Cognitive Function in Patients with Prostate Cancer Treated with Second-Generation Androgen Receptor Pathway Inhibitors. *CNS Drugs*. 2022 May;36(5):419-449.
3. Williams AM, Janelsins MC, van Wijngaarden E. Cognitive function in cancer survivors: analysis of the 1999-2002 National Health and Nutrition Examination Survey. *Support Care Cancer*. 2016 May;24(5):2155-2162.
4. Droz JP, Aapro M, Balducci L, Boyle H, Van den Broeck T, Cathcart P, Dickinson L, Efstathiou E, Emberton M, Fitzpatrick JM, Heidenreich A, Hughes S, Joniau S, Kattan M, Mottet N, Oudard S, Payne H, Saad F, Sugihara T. Management of prostate cancer in older patients: updated recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. *Lancet Oncol*. 2014
5. Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. Las cifras del cáncer en España 2023. Madrid: SEOM; 2023. [citado 1 oct 2023] Disponible en: <https://seom.org>
6. Francilian oncogeriatric group (FROG). Geriatric Oncology for daily practice by FROG. [Internet]. 4 Ed. France; Kephren Publishing. 2023. Disponible en: <https://apps.apple.com/bm/app/frog-oncog%C3%A9riatrie/id1418070491>
7. Fundación Alzheimer España. Cual es su frecuencia. [Internet]. [actualizado agosto 2022; citado 1 oct 2023]. Disponible en: <http://www.alzfae.org/fundacion/151/frecuencia-alzheimer>
8. Reiss AB, Saeedullah U, Grossfeld DJ, Glass AD, Pinkhasov A, Katz AE. Prostate cancer treatment and the relationship of androgen deprivation therapy to cognitive function. *Clin Transl Oncol*. 2022 May;24(5):733-741.
9. Manejo del cáncer de próstata en el paciente mayor
10. Nead KT, Gaskin G, Chester C, Swisher-McClure S, Leeper NJ, Shah NH. Association Between Androgen Deprivation Therapy and Risk of Dementia. *JAMA Oncol*. 2017;3(1):49-55.
11. Liu JM, Shen CY, Lau WCY, Shao SC, Man KKC, Hsu RJ, Wu CT, Lai EC. Association between Androgen Deprivation Therapy and Risk of Dementia in Men with Prostate Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021 Jul 31;13(15):3861.
12. Wu LM, Amidi A, Tanenbaum ML, Winkel G, Gordon WA, Hall SJ, Bovbjerg K, Diefenbach MA. Computerized cognitive training in prostate cancer patients on androgen deprivation therapy: a pilot study. *Support Care Cancer*. 2018 Jun;26(6):1917-1926.
13. Zhang Z, Yang L, Xie D, Shi H, Li G, Yu D. Depressive symptoms are found to be potential adverse effects of androgen deprivation therapy in older prostate cancer patients: A 15-month prospective, observational study. *Psychooncology*. 2017 Dec;26(12):2238-2244.
14. J.D. Cózar-Ortiz, J.M. Cózar-Olmo, J.L. Álvarez-Ossorio-Fernández, M. Esteban-Fuentes, V. Chantada-Abal, L.S. Valverde-Martínez, M.T. Márquez-Sánchez, B.Y. Padilla-Fernández, M.F. Lorenzo-Gómez. Impacto de la pato-

- logía psiquiátrica en el pronóstico y supervivencia de los varones con cáncer de próstata tratados mediante prostatectomía radical. *Actas Urológicas Españolas*. 2022 Dic.; 46 (10): 646-652.
15. Fervaha G, Izard JP, Tripp DA, Rajan S, Leong DP, Siemens DR. Depression and prostate cancer: A focused review for the clinician. *Urol Oncol*. 2019 Apr;37(4):282-288.
  16. Anne Sofie Friberg, Susanne Oksbjerg Dalton, Signe Benzon Larsen, Elisabeth W. Andersen, Anja Krøyer, John Thomas Helgstrand, Martin Andreas Røder, Christoffer Johansen, Klaus Brasso. Risk of Depression After Radical Prostatectomy—A Nationwide Registry-based Study, *European Urology Oncology*. Volume 4, Issue 4, 2021, Pages 601-608, ISSN 2588-9311.
  17. Hauger RL, Saelzler UG, Pagadala MS, Panizzon MS. The role of testosterone, the androgen receptor, and hypothalamic-pituitary-gonadal axis in depression in ageing Men. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022 Dec;23(6):1259-1273.
  18. Ford AH, Yeap BB, Flicker L, Hankey GJ, Chubb SA, Handelsman DJ, Gollidge J, Almeida OP. Prospective longitudinal study of testosterone and incident depression in older men: The Health In Men Study. *Psychoneuroendocrinology*. 2016 Feb;64:57-65.
  19. Thomas HR, Chen MH, D'Amico AV, Bennett CL, Kattan MW, Sartor O, Stein K, Nguyen PL. Association Between Androgen Deprivation Therapy and Patient-reported Depression in Men With Recurrent Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2018 Aug;16(4):313-317
  20. Nead KT, Sinha S, Yang DD, Nguyen PL. Association of androgen deprivation therapy and depression in the treatment of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol*. 2017 Nov;35(11): 664.e1-664.e9
  21. Nowakowska MK, Lei X, Wehner MR, Corn PG, Giordano SH, Nead KT. Association of Second-generation Antiandrogens With Depression Among Patients With Prostate Cancer. *JAMA Netw Open*. 2021 Dec 1;4(12):e2140803.
  22. Del Re M, Fogli S, Derosa L, Massari F, De Souza P, Crucitta S, Bracarda S, Santini D, Danesi R. The role of drug-drug interactions in prostate cancer treatment: Focus on abiraterone acetate/prednisone and enzalutamide. *Cancer Treat Rev*. 2017 Apr;55:71-82.
  23. Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pé-lissier S, Mertens C, Delva F, Fonck M, Soubeyran PL. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol*. 2012 Aug;23(8):2166-2172.

## 7.6 PREVENCIÓN Y MANEJO DEL DOLOR EN EL ADULTO MAYOR CON CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZANDO

María Villajos Guijarro  
Raquel Ramírez Martín

### DOLOR: DEFINICIÓN, CLASIFICACIÓN Y PREVALENCIA EN PACIENTES MAYORES CON CÁNCER DE PRÓSTATA

El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a una lesión real o potencial<sup>1</sup>. El dolor se puede clasificar según su **fisiopatología** en dolor nociceptivo (fracturas óseas, osteoporosis, el mismo proceso oncológico...), dolor neuropático (neuropatía periférica, radiculopatía por compresión...) y mixto. La amplia variabilidad del dolor oncológico hace que esté presente en todos los grupos.

En relación a su **cronología** podemos dividir al dolor en: agudo (duración de menos de 3 meses), subagudo o crónico (más de 3 meses). Según su **presentación**: dolor basal (persiste a lo largo del día y es constante) y dolor irruptivo, que se puede dividir en irruptivo incidental, relacionado con actividades voluntarias (en los pacientes con cáncer de próstata con metástasis óseas es frecuente el dolor con los movimientos) e irruptivo espontáneo, que se presenta en ausencia de desencadenantes.

Además del dolor producido por el propio tumor hay que tener en cuenta el producido como efecto secundario de la quimioterapia, la radioterapia y otros tratamientos asociados. Algunos estudios indican que el 92% de los pacientes tiene dolor relacionado con su proceso neoplásico, el 5% tiene dolor relacionado con el tratamiento y un 3% es de tipo mixto<sup>2</sup>.

La prevalencia de dolor en pacientes mayores con cáncer de próstata con enfermedad metastásica se encuentra entorno al 40%<sup>3</sup>, siendo las metástasis óseas la principal causa del dolor. Este porcentaje aumenta según va progresando la enfermedad, pudiendo llegar hasta el 85% en los pacientes atendidos en las unidades de cuidados paliativos<sup>4</sup>.

Es muy importante la detección precoz y el buen control del dolor en estos pacientes para evitar el desarrollo de síndromes geriátricos (insomnio, delirium, hiporexia, malnutrición...) e intentar impedir la afectación a nivel funcional y evitar así la cascada de discapacidad<sup>5</sup>.

## EVALUACIÓN DEL DOLOR EN PACIENTES MAYORES CON CÁNCER DE PRÓSTATA

El envejecimiento produce cambios en el sistema nervioso periférico como la disminución de la mielina de las fibras periféricas, la disminución de la perfusión de los vasa nervorum, y la atrofia axonal y del sistema nervioso central, con una disminución de la noradrenalina y serotonina que actúan como inhibitoras y reguladoras de los estímulos dolorosos. Estos cambios producen alteración en la percepción del dolor del paciente mayor con un aumento del umbral del dolor, pero con una menor tolerancia al dolor intenso<sup>6</sup>.

La evaluación del dolor es compleja, ya que se trata de una percepción subjetiva, muy variable en función del paciente y del profesional que realiza dicha evaluación. Hay que tener en cuenta que la percepción del dolor y de la intensidad del mismo va a depender de diferentes aspectos sociales, éticos, funcionales, psicológicos y culturales. Por tanto, para realizar una correcta valoración del dolor en el paciente mayor es preciso una aproximación clínica que tenga en cuenta todos estos factores<sup>7</sup>.

En los pacientes de edad avanzada, en ocasiones se presenta una disminución de las habilidades comunicativas y/o cognitivas. En pacientes con deterioro cognitivo grave la observación de los comportamientos, conductas y molestias relacionadas con

el dolor (por ejemplo, expresión facial, movimientos corporales, verbalización o vocalizaciones, cambios en las interacciones o cambios en la actividad rutinaria) es una estrategia alternativa para evaluar la **presencia** de dolor<sup>8</sup>.

Para la evaluación de la **intensidad** del dolor se han desarrollado una serie de escalas que han sido validadas para la población general.

Las escalas de valoración del dolor se dividen en escalas unidimensionales (miden la intensidad del dolor) y escalas multidimensionales (definen las características, desencadenantes, consecuencias...). Las más sencillas de utilizar y, por tanto, las que más extendido está su uso son las **unidimensionales**:

- Escala verbal descriptiva o verbal simple (EVD): permite clasificar el dolor en ausente, leve, moderado, intenso o extremo. Existen variantes de la misma, donde los grupos son diferentes. Es una escala muy sencilla, por lo que es la que mejor se comprende, pero presenta baja sensibilidad<sup>9</sup>.
- Escala Visual Analógica (EVA): se utiliza una escala lineal de 10 cm. En el extremo izquierdo se ubica la ausencia de dolor y en el derecho la mayor intensidad del dolor. La distancia entre el extremo izquierdo de la escala y el punto señalado por el paciente, medida en milímetros, se denomina puntuación del dolor. Muy empleada

por su fiabilidad y validez. Presenta pocas dificultades culturales e idiomáticas<sup>10</sup>. Se cuantifica como dolor leve >40mm, dolor medio entre 4 y 6 y grave >7.

- Escala de graduación numérica: el paciente indica el grado de dolor en una escala numérica que va de 0 al 10, siendo 0 la ausencia de dolor y 10 el máximo dolor posible. Las escalas numéricas presentan mayor sensibilidad y reproducibilidad y pueden ser una buena opción para la primera evaluación del dolor y de la eficacia de la analgesia<sup>11</sup>.
- Otras escalas unidimensionales menos utilizadas son el termómetro del dolor y las escalas de expresión facial; válidas para pacientes con bajo nivel cultural.

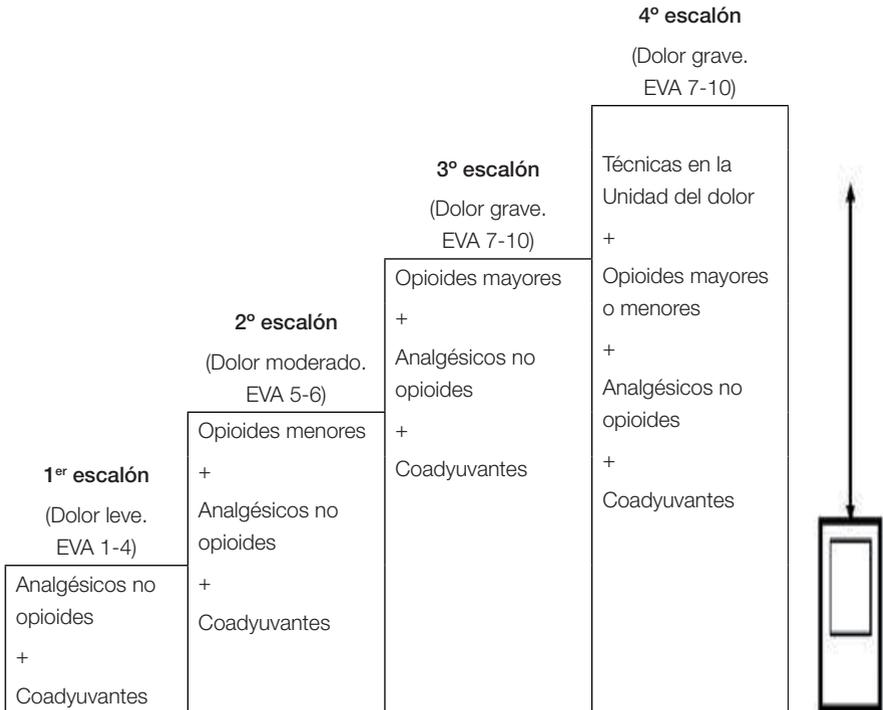
Sin embargo, los pacientes con deterioro cognitivo, con cuadros confusionales o con bajo nivel de conciencia no van a poder participar adecuadamente en estas escalas; por lo que se han desarrollado distintas herramientas que facilitan la comprensión de la intensidad del dolor en estas situaciones complejas:

- Pain Assessment Checklist for Seniors with Limited Ability to Communicate (PACSLAC): desarrollada para pacientes con demencia. Incluye 4 subescalas que valoran las expresiones faciales, el comportamiento social y el estado de ánimo, los movimientos corporales y la actividad y el comportamiento fisiológico, alimentación, sueño y las verbalizaciones<sup>12</sup>.
- Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD): desarrollada

**Tabla 1.** Escalas unidimensionales de valoración de la intensidad del dolor

	Escala unidimensional
<b>Paciente sin alteraciones</b>	Escala verbal descriptiva o verbal simple Escala Visual Analógica (EVA) Escala de graduación numérica Termómetro del dolor Escalas de expresión facial
<b>Paciente con deterioro cognitivo</b>	Pain Assessment Checklist for Seniors with Limited Ability to Communicate (PACSLAC) Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD)

**Gráfico 1.** Modificado de la escalera-ascensor analgésico de la Organización Mundial de la Salud (OMS)



para valorar el dolor en pacientes con demencia avanzada. Valora cinco aspectos: respiración, vocalizaciones negativas, expresión facial, lenguaje corporal y capacidad de alivio<sup>13</sup>. Cada ítem puede obtener una puntuación máxima de 2 y se gradúa de 0 a 10 puntos.

Las **escalas multidimensionales** para la valoración del dolor son más complejas y aportan más información. No suelen utilizarse en valoraciones rápidas del dolor, sino como una herra-

mienta para considerar el dolor tanto desde el punto de vista físico, psicológico, afectivo, social y funcional.

- McGill Pain Questionnaire: consta de 87 ítems para una valoración multidimensional de la intensidad del dolor, las características temporales, los cambios afectivos, junto con la repercusión funcional y la necesidad de ayudas para las actividades básicas de la vida diaria<sup>14</sup>.

**Tabla 2.** Cambios fisiológicos en pacientes mayores y su influencia en el tratamiento farmacológico del dolor

	Cambio fisiológico	Consecuencia clínica del cambio
Tracto gastrointestinal	Retraso del vaciado gástrico. Reducción del flujo sanguíneo gastrointestinal.	Cambios en la absorción y biodisponibilidad de los fármacos. Aparición retardada del efecto de los opiáceos y sus efectos adversos.
Distribución del fármaco	Disminución del agua corporal. Aumento de la grasa corporal. Menor concentración de proteínas séricas.	Menor distribución de los fármacos hidrosolubles. Mayor distribución de los fármacos liposolubles. Aumento de las interacciones farmacológicas.
Metabolismo hepático	Disminución del flujo sanguíneo hepático. Reducción del metabolismo hepático.	Aumento de la vida media de los fármacos con metabolización hepática.
Excreción renal	Disminución del flujo sanguíneo renal. Reducción de la filtración glomerular. Reducción de la secreción tubular.	Aumento de la vida media de los fármacos con excreción renal.
Cambios farmacodinámicos	Disminución de la densidad de los receptores. Aumento de la afinidad de los receptores.	Aumento de la sensibilidad de los efectos de los fármacos y de sus efectos adversos.

- Cuestionario Breve del Dolor: es una escala multidimensional validada para medir la intensidad del dolor de causa neoplásica y su impacto en las actividades de la vida diaria en pacientes con cáncer en condiciones de práctica clínica habitual<sup>15</sup>.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

La Organización Mundial de la Salud (OMS) elaboró una escalera analgésica para el control del dolor en 1986. Se ha modificado posteriormente, incluyendo el concepto del ascensor, donde ya no es necesario pasar por el primer y segundo escalón para tratar dolores de gran intensidad, pudiendo empezar directamente por el tercer o cuarto escalón<sup>16</sup>.

### A. Cambios fisiológicos asociados al envejecimiento

Hay que tener en cuenta los cambios fisiológicos producidos por el envejecimiento en lo referente al tratamiento farmacológico del dolor en los pacientes mayores. (Tabla 2)

La Sociedad Británica de Geriátría ha publicado un consenso en el manejo del dolor en este grupo etario<sup>17</sup>.

### B. Tratamiento farmacológico del dolor leve/moderado

Para considerar el tratamiento del dolor según su intensidad, establecemos esta última con la escala EVA; siendo leve las puntuaciones menores de 4, moderada las comprendidas entre 4 y 6 y grave las superiores a 7.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), el paracetamol y los coadyuvantes son los fármacos de elección para el tratamiento del dolor leve, añadiéndose al esquema terapéutico los opioides menores en caso de dolor moderado.

En la tabla 3 se describen los principales fármacos del primer y segundo escalón de la OMS utilizados en el tratamiento del dolor oncológico en los pacientes mayores, junto con algunas consideraciones particulares de cada uno y sus principales efectos adversos<sup>18</sup>.

El uso de **AINEs** para el tratamiento del dolor oncológico presenta una serie de particularidades que hay que tener en cuenta para un mejor manejo de los mismos: hay una relación directa dosis-respuesta, tienen techo terapéutico y los efectos secundarios aumentan con la mayor cantidad de dosis y la duración del tratamiento. Los efectos adversos más frecuentes de los AINEs son los gastrointestinales (menos en el caso de los coxib), aunque también hay que tener especial cuidado en los pacientes con problemas renales y cardiovasculares<sup>19</sup>. Son muy útiles en el dolor óseo. Se recomiendan en el dolor agudo-subagudo y en pautas cortas.

El uso de **opioides menores** (tramadol y codeína) para control del dolor moderado en pacientes mayores oncológicos no es muy frecuente, prefiriéndose iniciar el tratamiento con opioides mayores a bajas dosis para poder escalar de forma precoz. Hay que tener en cuenta que los opioides menores, a diferencia de los mayores, sí presentan techo terapéutico y además el estreñimiento y las náuseas son más frecuentes a dosis equivalentes.

**Tabla 3.** Principales analgésicos del 1<sup>er</sup> y 2<sup>o</sup> escalón de la OMS utilizados en el paciente mayor para el dolor oncológico

	Fármaco	Dosis inicial (vía oral)	Consideraciones particulares	Principales efectos adversos
	Paracetamol	500mg cada 6-8 horas	No tiene efecto antiinflamatorio.	Toxicidad hepática a partir de los 3 gramos al día.
	Metamizol	575 mg cada 8 horas	Baja potencia antiinflamatoria. Buen control del dolor visceral. Antiespasmódico. Muy buen antitérmico.	Agranulocitosis (infrecuente).  Hipotensión arterial (principalmente en administración intravenosa).
AINEs	Ibuprofeno	200 mg cada 8 horas	Dosis máxima 600mg cada 8 horas.	Menos gastrolesivo y con menos impacto cardiovascular que el resto de AINEs.
	Naproxeno	250 mg cada 12 horas	Buen control de la fiebre tumoral. Eficaz en cefalea por hipertensión intracranial y por antieméticos (-setrones).	Moderado impacto cardiovascular y renal.
	Diclofenaco	50 mg cada 12 horas	Otra formulación disponible de 75mg retard cada 24 horas.	Uno de los AINEs con mayor impacto cardiovascular.
COX-2	Celecoxib	100 mg cada 24 horas	No tiene efecto erosivo gastrointestinal.	Contraindicado en pacientes con enfermedad cardiovascular.
Opiáceos menores	Tramadol	50mg cada 12 horas	Eficaz en dolor neuropático.  Existen combinaciones con paracetamol y formulación retard.	Muy frecuente la aparición de náuseas.  Estreñimiento.
	Codeína	30mg cada 8 horas	Mayor uso como antitusígeno.	Estreñimiento mayor que con el tramadol.

### C. Tratamiento farmacológico del dolor grave

El dolor grave en el paciente con cáncer de próstata metastásico es relativamente frecuente. Los opioides mayores son los principales fármacos sobre los que se basa el tratamiento de este dolor.

En la tabla 4 se enumeran los principales opioides mayores utilizados en este grupo de pacientes, así como algunas consideraciones particulares de cada uno de ellos y sus principales efectos adversos.

Es frecuente la aparición inicial de rechazo al uso de opioides mayores en los pacientes con dolor oncológico grave tanto por parte del paciente como por parte de muchos profesionales sanitarios principalmente por temor al desarrollo de adicción o dependencia y a la aparición de los efectos secundarios de los mismos. Sin embargo, el desarrollo de adicción en este grupo de pacientes con una expectativa vital limitada es menor que en pacientes sin patología oncológica. Los efectos secundarios, si bien son frecuentes, con medicación adyuvante son relativamente bien tolerados<sup>18</sup>.

La **insuficiencia renal** es una condición relativamente frecuente en la edad avanzada y su incidencia aumenta en los pacientes oncológicos (sobre todo secundaria a la toxicidad de los fármacos antitumorales). Los opioides mayores indicados en los pacientes con

insuficiencia renal crónica son el fentanilo o algunos derivados de la morfina como la buprenorfina (menos utilizada). Estarían contraindicadas la morfina, la hidromorfona y la oxicodona. La presencia de **insuficiencia hepática** es poco frecuente en estos pacientes. Los únicos opioides que no presentan metabolismo hepático, y que por tanto podrían utilizarse en estos pacientes serían la morfina, la buprenorfina y el tapentadol. El fentanilo y el tramadol, si bien presentan un metabolismo hepático, se ha evidenciado un uso seguro en estos pacientes con una monitorización estrecha de la aparición de efectos adversos<sup>20,21</sup>.

La oxicodona está especialmente indicada en pacientes con dolor neuropático, siendo más eficaz que el tapentadol y el tramadol. La metadona también ha presentado utilidad en el control de este dolor, pero la dificultad de ajuste posológico y la frecuente aparición de intoxicación por acúmulo de fármaco hacen que el uso de la misma sea muy infrecuente.

Los **efectos secundarios** más comunes de los opiáceos son la sedación, la aparición de delirium con alucinaciones visuales y las alteraciones gastrointestinales y urinarias. Las náuseas y vómitos, que suelen desaparecer a las 48-72 horas de tratamiento, junto con el estreñimiento (no se genera tolerancia) son los efectos adversos gastrointestinales más frecuentes. Por tanto, es necesario el uso de premedicación con antieméticos las primeras

**Tabla 4.** Principales opioides mayores utilizados en el paciente mayor para el dolor oncológico

Fármaco		Dosis inicial (vía oral)	Consideraciones particulares	Principales efectos adversos
<b>Morfina oral</b>	Liberación inmediata	5 mg cada 4 horas	Rápido efecto. Útil en pacientes con dolor irruptivo (liberación inmediata) y en dolor crónico (liberación retardada).	Los pacientes con insuficiencia renal pueden sufrir intoxicación por déficit de eliminación.
	Liberación retardada	10 mg cada 12 horas	Apto en pacientes con insuficiencia hepática. Buen control de la disnea asociada.	
<b>Morfina subcutánea e intravenosa</b>		2,5 mg cada 6 horas	Utilizada en pacientes con dolor refractario y enfermedad avanzada. Puede utilizarse en infusión continua en pacientes con enfermedad avanzada terminal.	Mismos que la morfina oral.
<b>Fentanilo transdérmico</b>		12 mcg/h en parche cada 72 horas	De indicación en pacientes con insuficiencia renal. Tarda aproximadamente 7 días en alcanzar niveles séricos estables.	Posible intoxicación en pacientes con insuficiencia hepática.
<b>Oxicodona</b>	Liberación inmediata	5 mg cada 4 horas	Dos veces más potente que la morfina. Eficaz en el control del dolor neuropático.	En los pacientes con insuficiencia renal puede producirse intoxicación. Frecuente aparición de estreñimiento.
	Liberación retardada	5 mg cada 12 horas	Menor incidencia de náuseas en comparación con morfina y fentanilo.	
<b>Oxicodona/Naloxona</b>		5 mg cada 12 horas	El uso de naloxona produce a nivel local gastrointestinal una disminución del estreñimiento y se inactiva en el primer paso hepático.	Disminuye su eliminación en pacientes con insuficiencia renal y hepática.
<b>Tapentadol</b>	Liberación inmediata	50 mg cada 6 horas	Actúa también como inhibidor de la recaptación de noradrenalina.	Precaución en pacientes con toma de fármacos que producen inhibición de la recaptación de noradrenalina (antidépresivos). Contraindicado en pacientes con insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min.
	Liberación retardada	25 mg cada 12 horas	Mayor potencia que el resto de opioides con menor intensidad de los efectos adversos. Poca interferencia en el metabolismo hepático. Muy eficaz en el tratamiento del dolor neuropático.	

48-72 h y el tratamiento crónico con laxantes. Desde el punto de vista urinario, la retención urinaria es la complicación más frecuente. Es importante monitorizar de forma estrecha la diuresis y deposición de los pacientes con deterioro cognitivo para detectar de forma temprana su aparición.

Algunas de las recomendaciones sobre el uso de opioides mayores en el paciente mayor son: utilizar el fármaco más eficaz, menos tóxico y con mayor experiencia en su uso por parte del profesional que lo prescribe, utilizar una dosis inicial baja e ir titulando la dosis lentamente y el uso de formas prolongas orales o transdérmicas, ya que se asocian con una menor incidencia de intoxicación con el uso de estas formulaciones.

### D. Medicación coadyuvante

El uso de mediación coadyuvante, como indica la OMS en su ascensor-escalera, puede utilizarse en cualquier escalón, de forma independiente de la intensidad del dolor.

El dolor neuropático en los pacientes con cáncer de próstata avanzado es frecuente. Si bien puede verse producido por la toxicidad secundaria a los tratamientos antineoplásicos (como los platinos y los taxanos), la principal causa de su aparición es por infiltración o compresión nerviosa de las metástasis óseas.

Los analgésicos clásicos que figuran en la escalera-ascensor analgésico de

la OMS tienen un efecto limitado en el control de este tipo de dolor, siendo los antidepresivos y los antiepilépticos los principales grupos farmacológicos indicados para el tratamiento del dolor neuropático.

1. Los principales **antidepresivos** utilizados con este fin en pacientes mayores son: duloxetina (20 mg cada 24 horas como dosis inicial), venlafaxina (25 mg cada 12 horas) y la nortriptilina (10 mg cada 24 horas). Los antidepresivos tricíclicos, si bien son eficaces en el control del dolor neuropático, la elevada frecuencia de aparición de efectos adversos, así como la gravedad de los mismos hacen que su uso sea muy escaso.
2. Los principales **antiepilépticos** que han demostrado eficacia son gabapentina (100mg cada 24 horas) y pregabalina (50mg cada 24 horas), pero hay que tener especial precaución en los pacientes con insuficiencia renal por la disminución del aclaramiento de los mismos con aumento del riesgo de presentar sedación y ataxia. La lamotrigina es otro antiepiléptico menos utilizado por presentar con mayor frecuencia efectos adversos con respecto a los anteriores, así como la aparición de rash cutáneo y de síndrome serotoninérgico.

Es importante informar al paciente del retraso de unas 4-6 sema-

nas en la aparición de los efectos beneficiosos de estos fármacos; siendo más frecuente el desarrollo de efectos adversos de forma más precoz, lo que puede llevar a un abandono terapéutico.

3. Las afectaciones neuropáticas localizadas, como pueden ser las radiculopatías y las plexopatías, deben valorarse de forma individualizadas en las Unidades del Dolor, ya que estos pacientes pueden ser candidatos a **bloques nerviosos selectivos** (4º escalón de OMS) con una eficacia elevada y con escasos efectos adversos de carácter local.
4. El uso de **analgésicos tópicos** en forma de cremas o pomadas no han demostrado una mejoría del dolor en estos pacientes, salvo en el caso de la capsaicina que presenta efectos adversos locales (irritación cutánea, quemazón,...) con mucha frecuencia<sup>22</sup>.
5. La **dexametasona** es el corticoide de elección, al carecer de actividad mineralocorticoide, como adyuvante en el paciente con dolor por metástasis óseas. La dosis mínima eficaz es de 4 mg cada 24 horas. También presenta utilidad como tratamiento del íleo paralítico. Los principales efectos adversos de los corticoides son el aumento de fracturas patológicas, la hiperglucemia, la inmunosupresión y el aumento de peso a expensas

de tejido graso; sin embargo, a la dosis indicada la aparición de los mismos no es muy frecuente<sup>23</sup>.

6. En pacientes con contractura muscular secundaria a afectación ósea pueden ser útiles las **benzodiazepinas** como relajante muscular (principalmente el diazepam), limitando su uso y con la dosis mínima eficaz para prevenir la aparición de efectos secundarios indeseados (sedación y tolerancia principalmente).

### E. Abordaje de las metástasis óseas.

Aproximadamente el 90% de los pacientes con cáncer de próstata avanzado desarrollarán metástasis óseas que, con frecuencia, producen dolor y se asocian a eventos esqueléticos como hipercalcemia, fracturas o compresión medular<sup>5</sup>. Estas metástasis óseas pueden producir dolor nociceptivo y dolor neuropático por la compresión nerviosa secundaria.

En pacientes con metástasis óseas los **bifosfonatos** (principalmente el ácido zoledrónico) y el **denosumab** (inhibidor del RANK ligando) han demostrado la prevención de fracturas patológicas, y por consiguiente de las complicaciones secundarias a las mismas (radiculopatías, compresión medular, ...). Presentan como principal (aunque infrecuente) efecto adverso la osteonecrosis mandibular. En el estudio de Fizazi et al. se notificó que el denosumab fue más eficaz que el áci-

do zoledrónico con una mediana de tiempo mayor (20,7 versus 17,1 meses) en la aparición de aplastamientos vertebrales con o sin complicaciones secundarias<sup>24</sup>. En ancianos con cáncer de próstata metastásico es riesgo de hipocalcemias secundarias a estos tratamientos es mayor (más frecuente con denosumab), por lo que se recomienda asociar tratamiento con vitamina D y realizar seguimiento estrecho.

La **Radioterapia** de Haz Externo (RHE) para la paliación del dolor óseo metastásico en pacientes con cáncer de próstata puede ser muy eficaz<sup>25</sup>. Se plantea en el caso de metástasis óseas aisladas o en pacientes oligometastásicos. En el ensayo de Kaa-sa et al. se observó que la mayoría de pacientes consiguen control del dolor con una sola fracción de 8 Gy<sup>26</sup>.

### ¿CONCLUSIONES?

La prevalencia de dolor en pacientes mayores con cáncer de próstata con enfermedad metastásica es superior al 40%. Es importante la detección precoz del dolor, así como la medición de su intensidad mediante escalas validadas para conseguir un tratamiento individualizado. Un abordaje adecuado facilita un buen control del dolor evitando el desarrollo de síndromes geriátricos (insomnio, delirium, hiporexia, malnutrición...), la aparición de deterioro funcional y la cascada de discapacidad.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain*. 1979;6(3):249-52.
2. Ger LP, Ho ST, Wang JJ, Cherng CH. The prevalence and severity of cancer pain: a study of newly-diagnosed cancer patients in Taiwan. *J Pain Symptom Manage*. 1998;15(5):285-93.
3. Greenwald HP, Bonica JJ, Bergner M. The prevalence of pain in four cancers. *Cancer*. 1987;60(10):2563-9.
4. Viloria A, Barahona H, Sánchez-Sobriño M, Nedkova V, Gil Gregorio P. Perfil de pacientes oncológicos y no oncológicos en una unidad de cuidados paliativos de agudos. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2012.
5. Rexach Cano L, Feijoo Lorza R, Albéniz López J, Sánchez Castellano C. Tratamiento sintomático en el paciente mayor con cáncer. En: Molina-Garrido MJ, Balducci L (editores). *Tema 18. Fundamentos en Oncogeriatría. Tratado de oncología médica en el paciente anciano*. Barcelona: M.eric Ediciones; 2018.
6. Mullins S, Hosseini F, Gibson W, Thake M. Physiological changes from ageing regarding pain perception and its impact on pain management for older adults. *Clin Med*. 2022;22(4):307-10.
7. McCleane G. Pain perception in the elderly patient. *Clin Geriatr Med*. 2008;24(2):203-11.
8. Van Herk R, van Dijk M, Baar FPM, Tibboel D, de Wit R. Observation scales for pain assessment in older

- adults with cognitive impairments or communication difficulties. *Nurs Res*. 2007;56(1):34-43.
9. Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, Caraceni A, Hanks GW, Loge JH, et al. Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review. *J Pain Symptom Manage*. 2021;41(6):1073-93.
  10. Delgado DA, Lambert BS, Boutris N, McCulloch PC, Robbins AB, Moreno MR, et al. Validation of Digital Visual Analog Scale Pain Scoring With a Traditional Paper-based Visual Analog Scale in Adults. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev*. 2018;2(3):e088.
  11. Ritter PL, González VM, Laurent DD, Lorig KR. Measurement of pain using the visual numeric scale. *J Rheumatol*. 2006;33(3):574-80.
  12. Fuchs-Lacelle S, Hadjistavropoulos T. Development and preliminary validation of the pain assessment checklist for seniors with limited ability to communicate (PACSLAC). *Pain Manag Nurs Off J Am Soc Pain Manag Nurses*. 2004;5(1):37-49.
  13. Warden V, Hurley AC, Volicer L. Development and psychometric evaluation of the Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD) scale. *J Am Med Dir Assoc*. 2003;4(1):9-15.
  14. Masedo AI, Esteve R. Some empirical evidence regarding the validity of the Spanish version of the McGill Pain Questionnaire (MPQ-SV). *Pain*. 2008;85(3):451-6.
  15. Badia X, Muriel C, Gracia A, Manuel Núñez-Olarte J, Perulero N, Gálvez R, et al. Validación española del cuestionario Brief Pain Inventory en pacientes con dolor de causa neoplásica. *Med Clínica*. 2003;120(2):52-9.
  16. Anekar AA, Hendrix JM, Cascella M. WHO Analgesic Ladder. 2023 Apr 23. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 32119322.
  17. Abdulla A, Adams N, Bone M, Elliott AM, Gaffin J, Jones D, et al. Guidance on the management of pain in older people. *Age Ageing*. 2013;42 Suppl 1-57.
  18. Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. *Journal of the American Geriatrics Society*. *J Am Geriatr Soc*. 2009 Aug;57(8):1331-46.
  19. Eisenberg E, Berkey CS, Carr DB, Mosteller F, Chalmers TC. Efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs for cancer pain: a meta-analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1994;12(12):2756-65.
  20. Ojeda A, Moreno LA. Tratamiento del dolor en el paciente con cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol*. 2014;37(1):35-45.
  21. Haberer JP, Schoeffler P, Couderc E, Duvaldestin P. Fentanyl pharmacokinetics in anaesthetized patients with cirrhosis. *Br J Anaesth*. 1982;54(12):1267-70.
  22. Peppin JF, Pappagallo M. Capsaicinoids in the treatment of neuropathic pain: a review. *Ther Adv Neurol Disord*. 2014;7(1):22-32.

23. Mercadante SL, Berchovich M, Casuccio A, Fulfaro F, Mangione S. A Prospective Randomized Study of Corticosteroids as Adjuvant Drugs to Opioids in Advanced Cancer Patients. *Am J Hosp Palliat Med.* 2007;24(1):13-9.
24. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet Lond Engl.* 2011;377(9768):813-22.
25. Chow E, Harris K, Fan G, Tsao M, Sze WM. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2007;25(11):1423-36.
26. Kaasa S, Brenne E, Lund JA, Fayers P, Falkmer U, Holmberg M, et al. Prospective randomised multicenter trial on single fraction radiotherapy (8 Gy x 1) versus multiple fractions (3 Gy x 10) in the treatment of painful bone metastases. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2006;79(3):278-84.

## 7.7 PREVENCIÓN DE LAS CONSECUENCIAS DE LA INMUNOSENESCENCIA: INDICACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN DE VACUNAS EN EL ADULTO MAYOR CON CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO

Stephany Sarmiento Holguín  
Esther Martínez Almazán Geriatra

### INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata y el envejecimiento guardan una especial relación, ya que es la neoplasia más frecuentemente diagnosticada en hombres mayores. En España, el cáncer de próstata es el tumor más frecuente en varones y la tercera causa de muerte por cáncer en hombres, por detrás del cáncer de pulmón y el de colon. Se estima que 1 de cada 8 hombres será diagnosticado de esta enfermedad. La mayoría de los casos ocurren en varones de edad avanzada, siendo el 90% de los pacientes mayores de 65 años<sup>1</sup>.

A medida que los hombres envejecen experimentan cambios en el sistema inmunológico, como la inflamación crónica y la inmunosenescencia, que pueden contribuir al desarrollo y progresión de distintos tumores, como veremos a lo largo de este capítulo.

### PRINCIPALES CONSECUENCIAS DE LA INMUNOSENESCENCIA

La inmunosenescencia se define como el deterioro gradual del sistema inmune provocado por el avance natural de la edad. En las personas mayores los mecanismos de protección

no funcionan de manera adecuada, lo que produce una respuesta deficiente ante el patógeno tanto del sistema inmune innato como del adaptativo (humoral y celular)<sup>2</sup>. Para entender los cambios en la respuesta inmunitaria que se presentan con la edad, haremos un breve recordatorio de las células y moléculas implicadas en reconocer y eliminar a los diferentes agentes que el organismo reconoce como extraños y nocivos.

**La respuesta inespecífica o innata** es aquella que actúa frente a cualquier agente extraño, no requiere de tiempo de latencia para desencadenar una acción defensiva, no es específica al antígeno y carece de memoria; sin embargo, sí es capaz de diferenciar a grandes microorganismos. Esta respuesta es llevada a cabo por la acción de los fagocitos (neutrófilos, monocitos, macrófagos y células dendríticas) y los citolíticos naturales (células natural-killer NK).

**La respuesta adquirida o específica** se caracteriza por la especificidad de sus componentes al antígeno. Posee memoria, por lo que exposiciones posteriores producen una respuesta cada vez más potente y rápida con

generación y secreción de anticuerpos específicos, actividad citolítica específica y adquisición de memoria inmunitaria. Esta respuesta adquirida es responsabilidad de los linfocitos T CD4 y CD8 (localizados en el timo) y B (localizados en la médula ósea). Para reconocer los antígenos, los linfocitos utilizan sus receptores específicos TCR (T cell receptor) en los linfocitos T y BCR (B cell receptor) en los linfocitos B<sup>2,3</sup>.

Como consecuencia de todos estos cambios se observa una mayor susceptibilidad ante las infecciones, una respuesta limitada a la vacunación, una mayor susceptibilidad hacia los fenómenos autoinmunitarios y un aumento de fenómenos inflamatorios que contribuyen al desarrollo de varias enfermedades como las cardiovasculares, síndromes neurodegenerativos y tumores, entre otras.

En la tabla 1 se resumen los principales cambios producidos en la inmunidad a consecuencia de la inmunosenescencia.

### **INMUNOSENESCENCIA Y CÁNCER DE PRÓSTATA**

En el cáncer de próstata las células del sistema inmunitario intervienen en el inicio, en la progresión y en las metástasis de la enfermedad.

En la inmunidad innata encontramos algunas células implicadas como, por ejemplo, los macrófagos. Su alteración hace que las células tumorales escapen de la fagocitosis favore-

ciendo de esa forma la invasión y las metástasis. Estas células son la fuente principal de citocinas proinflamatorias, algunas de las cuales pueden inhibir la respuesta inmune adaptativa específica del tumor y los factores angiogénicos, aumentando la neovascularización. Asimismo, los neutrófilos envejecidos responden peor al rescate de la apoptosis y las células dendríticas son menos capaces de estimular los linfocitos T y B. Por otra parte, la inmunidad adaptativa en el cáncer de próstata también se ve afectada por la disminución significativa de linfocitos B y linfocitos T4,5.

En resumen, el sistema inmunitario en personas mayores con cáncer de próstata avanzado se encuentra debilitado por varias razones: cambios inmunitarios producidos por la propia neoplasia, cambios a consecuencia de la inmunosenescencia y los debidos a diferentes tratamientos como quimioterapia, radioterapia e incluso inmunoterapia. La afectación del sistema inmunitario evoluciona a lo largo del proceso oncológico, aumentando la vulnerabilidad de los pacientes a sufrir infecciones tanto virales como bacterianas, además de poder afectar su memoria inmunitaria frente a las vacunas.

### **VACUNAS PARA EL ADULTO MAYOR CON CÁNCER DE PRÓSTATA**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la vacunación como un componente principal de la salud pri-

**Tabla 1.**

CAMBIOS DE LA RESPUESTA INMUNE INNATA EN EL ENVEJECIMIENTO	Neutrófilos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteración en la señalización y migración</li> <li>• Menor función fagocítica</li> <li>• Apoptosis prematura</li> </ul>
	Monocitos y macrófagos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteración en la señalización celular</li> <li>• Menor cantidad</li> <li>• Menor función fagocítica</li> <li>• Menor capacidad de respuesta</li> </ul>
	Células Natural-Killer	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambios fenotípicos</li> <li>• Menor respuesta a la señalización de citoquinas.</li> <li>• Menor reclutación de otras células inmunitarias.</li> <li>• Menor función citotóxica.</li> </ul>
	Células dendríticas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menor cantidad de células circulantes</li> <li>• Disminución de función mensajera entre sistema inmune innato y adaptativo</li> </ul>
CAMBIOS DE LA RESPUESTA INMUNE ADAPTATIVA EN EL ENVEJECIMIENTO	Células B	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menor producción de células B y algunas atrofiadas</li> <li>• Alteración en la función como menor memoria a infecciones pasadas</li> </ul>
	Células T	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menor número de células T</li> <li>• Menor función y mayor debilidad ante infecciones y ante la vacunación.</li> </ul>

Tabla adaptada del artículo de Crooke et al<sup>3</sup>

maria y un derecho de los ciudadanos, siendo una pieza clave y esencial en la prevención y control de las enfermedades infecciosas. Las vacunas se caracterizan por ser una forma de protección sencilla, inocua y eficaz que fortalece el sistema inmunitario<sup>6</sup>.

La inmunización que otorgan las vacunas previene enfermedades, discapa-

idades y defunciones por infecciones prevenibles, lo que las convierte indispensables en la población en general, y especialmente en los pacientes de mayor riesgo como son los inmunocomprometidos. En nuestro caso, a los pacientes con cáncer de próstata avanzado.

En la actualidad, disponemos de más vacunas especialmente diseñadas para

hacer frente al fenómeno de la inmunosenescencia, con nuevas formulaciones adaptadas a la población mayor. Entre estas estrategias se encuentran:

- Las vacunas con altas dosis de antígeno en las que se aumenta la cantidad de carga antigénica;
- Las vacunas con adyuvantes en las que se añaden estas sustancias que pueden mejorar y modular la inmunogenicidad del antígeno al acelerar, prologar o aumentar la respuesta inmune;
- Las vacunas ARN-mensajero;
- Las vacunas con proteína recombinante, etc.<sup>3,7</sup>.

Los adultos mayores con cáncer de próstata son pacientes con alto riesgo de contraer infecciones virales y bacterianas, siendo también más susceptibles a sus complicaciones. En ellos está indicada la inmunización por dos razones importantes:

- 1.- Por los cambios en la inmunidad producidos por la edad.
- 2.- Por el compromiso inmune específico a consecuencia del cáncer, además de la inmunosupresión añadida por tratamientos como quimioterapia, radioterapia o incluso inmunoterapia.

Por estos motivos es absolutamente recomendable en ellos, tener actualizado el calendario vacunal para mayores de 65 años con todas las vacunas aconsejadas por el Ministerio de Sanidad en las que se incluye la vacuna

contra la gripe, neumococo, Tdp (tétanos, difteria, tosferina), herpes zoster y, además, a la COVID 19<sup>8</sup>.

Estas recomendaciones quedan recogidas tanto por la SEGG (Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología) como por la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica) en las últimas actualizaciones de ambas<sup>7,19,10</sup>. Además, las consideraciones específicas son las siguientes: se deben evitar de forma sistemática las vacunas vivas atenuadas ya que existe el riesgo de que los microorganismos atenuados proliferen en exceso y provoquen daño y puedan interferir con el tratamiento en curso. En cambio, las vacunas inactivas presentan muchos menos riesgos. La recomendación actual es administrarlas preferentemente dos semanas antes del tratamiento activo oncológico o al finalizar el mismo siempre que sea posible. Las vacunas como la de la gripe estacional o la COVID-19 se pueden administrar durante el tratamiento porque se inoculan periódicamente a lo largo del año<sup>9,10</sup>.

A continuación, se describen las vacunas recomendadas en pacientes mayores con cáncer de próstata avanzado:

### Vacuna frente a virus Herpes Zoster

El virus Varicela Herpes Zoster (VZV) es un virus herpes humano neurotrópico, perteneciente al género alfa *herpesviridae*, infectando a células epiteliales, linfocitos T y neuronas

ganglionares. Es el responsable de la varicela (infección primaria) y del Herpes Zoster (HZ) como consecuencia de su reactivación endógena, que de forma latente permanece en los ganglios de las raíces sensoriales dorsales o craneales después de la resolución primaria<sup>7</sup>.

El HZ puede presentar diferentes manifestaciones clínicas, algunas con mayor riesgo de complicaciones. Se estima que el 50% de las personas que desarrollan HZ a lo largo de la vida sean mayores de 85 años, y de estas, el 13-40% sufren complicaciones<sup>11</sup>. La infección provocada por el Herpes Zoster puede generar complicaciones que tienen gran impacto en las personas afectadas. Los pacientes mayores con cáncer de próstata tienen mayor riesgo a padecer la reactivación debido a que la inmunidad celular específica desciende por debajo de unos niveles que impiden el mantenimiento de la latencia del virus<sup>12,13</sup>.

La principal complicación es la neuralgia postherpética que se caracteriza por dolor persistente en la zona afectada que dura entre 3 a 6 meses, aunque en algunos casos persiste incluso durante años, afectando de forma importante la calidad de vida de quien lo padece. Existen otras complicaciones menos frecuentes, pero con importante gravedad como son el HZ oftálmico, el síndrome de Ramsay-Hunt, la meningitis aséptica, encefalitis, el síndrome de Guillain-Barré, infecciones secundarias en la piel afectada, infarto

cerebral asociado a vasculitis granulomatosa, mielitis y parálisis de Bell<sup>7</sup>.

Hasta el año 2022 no había comercializada en España más que la vacuna Zostavax®, que es una vacuna viva atenuada y por lo tanto contraindicada en los pacientes inmunocomprometidos. Desde entonces disponemos de la vacuna Shingrix®, que es una vacuna inactivada de subunidades recombinante compuesta por una glicoproteína E y por un sistema adyuvante. Esta vacuna refuerza la inmunidad celular específica frente al virus para impedir la reactivación de este y es la vacuna recomendada en mayores con cáncer de próstata<sup>7,10,11,14</sup> (Ver tabla 2).

### Vacuna de la Gripe

La gripe es una enfermedad viral que desencadena epidemias estacionales, causada por el virus de la influenza, pertenece a la familia *Orthomyxoviridae* de las cuales se conocen tres tipos A, B y C. Los tipos A y B son los responsables de la mayoría de los brotes. Este virus tiene gran poder infeccioso, expandiéndose por gotitas que contengan el virus o en forma de aerosol, además tiene una alta capacidad de mutación.

Los síntomas de la gripe suelen ser leves, pero en algunos casos pueden existir consecuencias graves debido a que incrementa el riesgo de complicaciones, entre las cuales se encuentran: riesgo de infección bacteriana, mayor riesgo cardiovascular, inmovili-

**Tabla 2.** Vacuna frente al herpes zoster en pacientes mayores con cáncer de próstata

Tipos de vacunas indicadas.	HZ/su Shingrix ®: vacuna inactivada de subunidades recombinante compuesta por una glicoproteína E y por un sistema Adyuvante (AS01B)
Administración y pauta general	Vía intramuscular, se recomiendan dos dosis con 2 meses de intervalo entre cada una como máximo 6 meses.
Indicación en mayores con cáncer de próstata	-Dos dosis, La primera entre 8 -30 días antes de comenzar quimioterapia, la segunda dosis con una ventana ente 2 y máximo 6 meses de la primera dosis.  -Si el tratamiento con quimioterapia ya está iniciado se puede administrar la vacuna antes del inicio de un ciclo de quimioterapia.
Contraindicación	Hipersensibilidad al principio activo
Reacciones adversas más frecuentes	Fiebre, dolor en zona de inyección, mialgias, fatiga y cefalea.

Tabla adaptada a partir de las referencias bibliográficas 7, 9 y 10.

dad, descompensaciones de patologías crónicas como insuficiencia renal y diabetes, sobre todo en grupos de alto riesgo<sup>7</sup>.

La vacuna se desarrolla en cada temporada según las recomendaciones de la OMS, que indica la composición antigénica de la vacuna basándose en la información transmitida por los sistemas de vigilancia de la gripe. Es necesario redefinir periódicamente los virus contenidos en las vacunas antigripales para garantizar su eficacia.

Las vacunas frente a la gripe especialmente indicadas para la población mayor son las de inmunogenicidad re-

forzada, entre las que se encuentran las vacunas de altas dosis, las vacunas adyuvadas y las vacunas de proteína recombinante<sup>7</sup> (Ver tabla 3).

La OMS recomienda la siguiente composición para las vacunas utilicen en la temporada gripal de 2023-2024 en el hemisferio norte<sup>15</sup>:

### Vacunas Tetravalentes:

Las producidas a partir de huevos embrionados:

- una cepa análoga a A/Victoria/4897/2022 (H1N1) pdm09,
- una cepa análoga a A/Darwin/9/2021 (H3N2),

**Tabla 3.** Vacuna frente a la gripe en pacientes mayores con cáncer de próstata

Tipos de vacunas indicadas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vacunas de altas dosis.</li> <li>• Vacunas adyuvada con MF59 y con antígeno de superficie inactivado.</li> <li>• Vacunas de proteínas recombinante.</li> </ul>
Nombres comerciales de vacunas aprobadas en España para la gripe estacional (según última actualización de febrero 2023 de la agencia española del medicamento y productos sanitarios)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Especialmente diseñada para mayores: Efluelda, Fluad tetra, Supemtek.</li> <li>• Vacunas estándar (también se pueden administrar en mayores): Vaxigrip Tetra, Fluarix tetra, Chiroflu, Fluvac Tetra</li> </ul>
Administración y pauta general	Vía Intramuscular, una dosis anual en período estacional.
Indicación en pacientes mayores con cáncer de próstata	Una dosis anual antes del inicio de la temporada de la gripe no interfiere su administración si está recibiendo un ciclo de quimioterapia.
Contraindicaciones	<p>En pacientes con alergia a las proteínas del huevo o en aquellos con antecedente de reacciones alérgicas graves posterior a un acto vacunal, pero según últimas recomendaciones del Ministerio de Sanidad se puede administrar en estas personas después de la exposición al huevo.</p> <p>No recomendado si antecedentes de síndrome de Guillain-Barré salvo que tenga un riesgo de infección de gripe muy alto.</p>
Reacciones adversas más frecuentes	Reacción local en la zona de la inyección como dolor, inflamación, eritema e induración, también episodios febriles, mialgias o malestar general.

Tabla adaptada a partir de las referencias bibliográficas 7, 10 y 16.

- una cepa análoga a B/Austria/1359417/2021 (linaje B/Victoria) y
  - una cepa análoga a B/Phuket/3073/2013 (linaje B/Yamagata).
- Las recombinantes o producidas a partir de cultivos celulares:
- una cepa análoga a A/Wisconsin/67/2022 (H1N1) pdm09m,

- una cepa análoga a A/Darwin/6/2021 (H3N2),
- una cepa análoga a B/Austria/1359417/2021 (linaje B/Victoria) y
- una cepa análoga a B/Phuket/3073/2013 (linaje B/Yamagata)

### Vacunas Trivalentes

Las producidas a partir de huevos embrionados:

- Igual composición que en la tetravalente excepto cepa Yamagata

Las recombinantes o producidas a partir de cultivos celulares:

- Igual composición que en la tetravalente excepto cepa Yamagata

### Vacuna antineumocócica

El *Streptococcus Pneumoniae* (neumococo) es una bacteria Gram positiva, anaerobia facultativa, de la que existen más de 100 serotipos, que varían según el grupo de edad y la ubicación geográfica. Es causante de la enfermedad neumocócica, que tiene un patrón estacional, siendo más prevalente en invierno e inicio de la primavera. La transmisión es directa de persona a persona a través de las secreciones respiratorias.

Las principales manifestaciones clínicas de la enfermedad neumocócica en personas mayores son la neumonía (con o sin bacteriemia) y la meningitis. El neumococo en España puede ser

causa de hasta 65% de las neumonías comunitarias<sup>7</sup> (Ver tabla 4).

### Vacuna frente a Difteria, Tétanos y Tosferina

La difteria es una enfermedad causada por el *Corynebacterium Diphtheriae*, que afecta sobre todo al tracto respiratorio superior, causando como lesión característica una pseudomembrana faríngea blanco-grisácea que puede provocar síntomas respiratorios y también puede afectar a la piel y a otras localizaciones.

El tétanos es una enfermedad producida por la bacteria *Clostridium Tetani* la que por medio de la acción de una toxina llamada tetanosospasmina, bloquea la neurotransmisión. Esta enfermedad afecta al sistema nervioso central (SNC) provocando una afectación aguda y potencialmente fatal.

La Tosferina es una enfermedad causada por la *Bordetella Pertussis*. Provoca una infección respiratoria aguda altamente contagiosa que afecta a todos los grupos de edad, pero es especialmente grave en los primeros meses de vida. Se caracteriza clínicamente por un comienzo insidioso similar a un cuadro catarral, seguido de una tos paroxística prolongada que con frecuencia se acompaña de un estridor inspiratorio característico<sup>7</sup>.

En España se comercializan vacunas combinadas que contienen los antígenos necesarios para hacer frente a estas enfermedades. Las vacunas que

**Tabla 4.** Vacuna antineumocócica en pacientes mayores con cáncer de próstata

Tipos de vacunas indicadas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vacuna de polisacáridos: VNP23 (PNEUMOVAX 23©)</li> <li>• Vacuna conjugada: VCN13 (PREVENAR13©)</li> <li>• Vacuna conjugada VCN 15, (VAXNEUVANCE©)</li> <li>• Vacuna conjugada VCN 20 (APEXXNAR©) (recomendada en ciertas comunidades autónomas para mayores de 65 años)</li> </ul>
Administración y pauta general	<ul style="list-style-type: none"> <li>• vía subcutánea o intramuscular</li> <li>• vía intramuscular</li> <li>• vía intramuscular</li> <li>• vía intramuscular</li> </ul> <p>- En adultos de 65 años o más que no hayan recibido previamente ninguna vacuna antineumocócica: una dosis de VNC15 (seguida de una dosis de VNP23 un año después intervalo mínimo de 8 semanas) o VNC 20.</p> <p>-En adultos de 65 años o más que solo han recibido VNP23, se recomiendan: administrar 1 dosis de VNC15 o VNC20 (al menos un años después de haber recibido VNP23).</p>
Indicación en pacientes mayores con cáncer de próstata	<p>- En los pacientes con cáncer en tratamiento activo sin vacunación previa administrar: VNC13 seguida de la VNP23 o una dosis de VNC20</p> <p>- En los que ya habían recibido vacunación se recomienda: una dosis de VNC13 y una dosis de VNP23 o una dosis de VNC20 si han pasado más de cinco años desde la última.</p>
Contraindicaciones	Alergia a los componentes de la vacuna, en caso de reagudización de patología de base no administrar hasta que mejoren su situación clínica.
Reacciones adversas más frecuentes	Eritema en el punto de inserción que suele durar menos de 48h, fiebre, mialgias, dolor, etc.

Tabla adaptada a partir de las referencias bibliográficas 7, 9 y 10.

contienen toxoides tetánico y diftérico (vacunas Td) son llamadas bivalentes y las que además contienen antígenos para proteger frente a la tosferina (vacunas dTpa) son llamadas trivalentes. En los últimos años en Europa se ha observado un incremento de casos en

adultos mayores con tosferina, motivo por el que en este grupo de pacientes se recomienda administrar la vacuna trivalente.

En pacientes mayores con cáncer de próstata que no han recibido la dosis de recuerdo de dTpa a los 65 años, se

**Tabla 5.** Vacuna frente a difteria, tetanos y tosferina en pacientes mayores con cáncer de próstata

Tipos de vacunas indicadas.	a.-Bivalentes b.- Trivalentes
Administración y pauta general	Tres dosis de Td en total, con un intervalo mínimo de 4 semanas entre la 1. <sup>a</sup> y la 2. <sup>a</sup> y de 6 meses entre la 2. <sup>a</sup> y la 3. <sup>a</sup> Posteriormente se administra preferiblemente dos dosis de dTpa con un intervalo de 1 a 10 años entre dosis, hasta completar un total de cinco dosis.
Indicación en pacientes mayores con cáncer de próstata.	Una dosis de recuerdo con dTpa, de preferencia dos semanas antes de recibir tratamiento con quimioterapia o algún otro inmunosupresor o al finalizar el tratamiento.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad conocida a vacunas de <i>Difteria</i> , <i>Tétanos</i> o <i>Pertussis</i> o a cualquier otro componente de la vacuna.
Reacciones adversas más frecuentes	Dolor en el punto de inoculación, cefalea, malestar generalizado, cansancio o fiebre.

Tabla adaptada a partir de las referencias bibliográficas 7-10.

recomienda la administración de ésta, preferible 15 días antes o al finalizar el ciclo de tratamiento con quimioterapia<sup>10</sup> (Ver tabla 5).

### Vacuna Frente a SARS-COV-2

El SARS-COV 2 es un virus ARN perteneciente a la familia del coronavirus, responsable de la pandemia del COVID 19, el cual provocó una auténtica emergencia sanitaria a nivel mundial, con una alta morbimortalidad y coste sanitario y económico, sobre todo en pacientes vulnerables como los ancianos y pacientes con cáncer, en los cuales la infección provocó resultados muy graves comparados con el resto de la población.

Gracias a la vacunación, estos efectos se vieron disminuidos de manera considerable, por lo que esta población

doblemente vulnerable (por edad y por comorbilidad grave con inmunocompromiso) fue prioritaria a la hora de ser vacunados contra la enfermedad.

Desgraciadamente la capacidad de mutación del virus es alta, lo que obliga a crear nuevas estrategias ante nuevas variantes ya que podría disminuir la efectividad de las vacunas disponibles<sup>17.18.19</sup>.

En los últimos tiempos se ha observado un aumento de casos producidos por la variante ómicron. En agosto de 2023, se detectaron nuevos sublinajes de ómicron EG.5 y BA.2 lo que obliga a la administración de nuevas dosis de recuerdo con las nuevas vacunas monovalentes adaptadas a sublinajes de ómicron XBB.1.5, indicadas para la población de riesgo<sup>20</sup> (Ver tabla 6).

**Tabla 6.** Vacuna frente a sars-cov-2 en pacientes mayores con cáncer de próstata avanzado

Tipos de vacunas indicadas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vacunas ARNm (Comirnaty, de Pfizer/BioNTech y vacuna de Moderna).</li> <li>• Vacunas vectoriales no replicativas (Vaxzevria y de Janssen) vacunas inactivadas o atenuadas, y de subunidades de proteína más un adyuvante (Nuvaxovid).</li> <li>• Vacunas adaptadas a ómicron XBB.1.5 autorizadas por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Comirnaty (Pfizer) y Spikevax (Moderna).</li> </ul>
Administración y pauta general	<p>Se administran por vía intramuscular</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Comirnaty, de Pfizer/BioNTech: como primo vacunación 2 dosis con intervalo de 21 días, en pacientes con inmunosupresión severa puede requerirse 3 dosis</li> <li>• Moderna: primo vacunación con 2 dosis separadas por 28 días, en inmunosupresión severa puede ser necesaria la administración de una 3ª dosis al menos 28 días después de la 2ª dosis</li> <li>• Vaxzevria (COVID-19 Vaccine AstraZeneca): Pauta con 2 dosis separadas entre 10 y 12 semanas.</li> <li>• COVID-19 Vaccine Janssen: Pauta con 1 dosis</li> </ul> <p>Deben recibir dosis de recuerdo con vacuna ARNm a los 5 meses cuando la última dosis recibida fue vacuna de ARNm y a los 3 meses cuando la última dosis recibida fue vacuna de Janssen o Vaxzevria.</p>
Indicación en pacientes mayores con Cáncer de próstata	<p>Deben recibir una dosis adicional que en caso de estar recibiendo quimioterapia puede administrarse durante el tratamiento, pero a ser posible se recomienda 15 días antes del ciclo de medicación que le corresponda.</p>
Contraindicaciones más importantes:	<p>Hipersensibilidad grave o alergia a algún componente de la vacuna y se desaconseja en personas con antecedente de trombocitopenia inducida por heparina.</p>
Reacciones adversas más frecuentes:	<p>Dolor en el lugar de inyección, sensación de cansancio, cefalea, mialgias, artralgias, fiebre e inflamación en el lugar de inyección, se han observado casos muy raros de miocarditis y pericarditis, parálisis facial, edema facial.</p>

Tabla adaptada a partir de las referencias bibliográficas 7, 10 y 10.

### Vacuna Frente a Hepatitis B

El Virus de la hepatitis B (VHB), es un virus de ADN bicatenario de la familia *Hepadnaviridae*; provoca una infec-

ción que puede dar lugar tanto a un cuadro agudo como a una enfermedad crónica, a partir de la cual pueden presentarse complicaciones como ci-

**Tabla 7.** Vacuna frente a hepatitis b en pacientes mayores con cáncer de próstata

Tipo de vacuna indicadas	Vacunas inactivas recombinantes.
Indicación en pacientes mayores con cáncer de próstata	Si serologías (AgHBs, anti-HBc y anti-HBs) negativas y no ha sido vacunado previamente debe recibir pauta completa.  Si ha recibido pauta completa administrar solo una de recuerdo.
Administración y pauta general	Tres dosis (1-3-6 meses) vía intramuscular.
contraindicaciones	Hipersensibilidad al principio activo, a alguno de los excipientes o a trazas residuales.
Reacciones adversas más frecuentes	Molestias transitorias, eritema, induración en el lugar de la inyección

Tabla adaptada a partir de las referencias bibliográficas 7-10.

rosis hepática o carcinoma hepático. La transmisión horizontal puede ser durante un contacto sexual, por exposición percutánea a fluidos corporales infectados o por vía parenteral.

La detección se realiza por medio de marcadores serológicos que incluyen HBsAg, anticuerpo contra HBsAg (anti-HBs), anticuerpos de inmunoglobulina de clase M (IgM) contra el antígeno central de la hepatitis B (IgM anti-HBc) e inmunoglobulina de clase G (IgG) anti-HBc (IgG anti- HBc). Al menos un marcador serológico está presente durante las diferentes fases de la infección.

La vacuna contra el VHB confiere una protección del 98% al 100% contra la enfermedad. La administración de esta vacuna en pacientes mayores con cáncer de próstata está indicada previo a la realización de serologías, en caso de que sean negativas se valo-

rá la administración de la misma, siguiendo las indicaciones correspondientes<sup>7</sup> (Ver tabla 7).

### CONCLUSIONES

La vacunación es una estrategia de prevención segura frente a infecciones virales y bacterianas, así como ante sus complicaciones.

Los mayores con cáncer de próstata son pacientes con alto riesgo de contraer infecciones siendo también más susceptibles a las complicaciones. En ellos la vacunación está doblemente indicada por dos razones.

- 1.- Por los cambios en la inmunidad producidos por la edad.
- 2.- Por el compromiso inmune específico a consecuencia del cáncer, la inmunosupresión añadida por tratamientos como quimioterapia, radioterapia o incluso inmunoterapia.

3.- Los pacientes mayores con cáncer de próstata deberían recibir un adecuado asesoramiento sobre las vacunas recomendadas y tener acceso a las vacunas incluidas en el calendario vacunal del mayor (vacuna contra la gripe, neumococo, Tdp (tétanos, difteria, tosferina), herpes zoster y además COVID 19. En situaciones especiales, estos pacientes también deberían recibir asesoramiento sobre la vacuna frente al virus de la hepatitis B.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. España: SEOM;2023 (citado 30 noviembre 2023). Disponible en:[https://seom.org/images/Las\\_cifras\\_del\\_Cancer\\_es\\_Espana\\_2023.pdf](https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_es_Espana_2023.pdf).
- 2.- Abizanda P, Rodríguez L. Tratado de Medicina Geriátrica. fundamentos de la Atención Sanitaria a Los Mayores.2a Ed. España: Elsevier; 2020. Capítulo32, inmunosenescencia;273-283.
- 3.- Croke SN, Ovsyannikova IG, Poland GA, Kennedy RB. Immunosenescence: A systems-level overview of immune cell biology and strategies for improving vaccine responses, Experimental Gerontology. Elsevier Inc. 2019;124: 110632.
- 4.- Taverna G, Seveso M, Giusti G, Hurlé R, Graziotti P, Štifter S, et al. Senescent remodeling of the innate and adaptive immune system in the elderly men with prostate cancer, Current Gerontology and Geriatrics Research. Hindawi Publishing Corporation. 2014;214: 478126, 11.
- 5.- Catalano M, Roviello G, Santi R, Villari D, Spatafora P, Galli IC, et al. Inflammation in Urological Malignancies: The Silent Killer., International Journal of Molecular Sciences. MDPI; 2023; 24(1): 866-24.
- 6.- Organización mundial de la salud [Internet]. vacunas e inmunización.2021 (citado el 8 de noviembre 2023). disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/vaccines-and-immunization-what-is-vaccination?>
- 7.- Martínez E. Recomendaciones de vacunación para adultos y mayores 2022-2023 [Internet]. Madrid: SEGG; 2022. Disponible en: <https://www.segg.es/media/descargas/Recomendaciones-de-vacunacion-2022-2023.pdf>
- 8.- Ministerio de Sanidad [Internet]. Calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida. sistema nacional de salud; 2023. URL: [https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/docs/CalendarioVacunacion\\_Todalavida.pdf](https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/docs/CalendarioVacunacion_Todalavida.pdf)
- 9.- Sociedad española de oncología médica [Internet]. Posicionamiento SEOM sobre la vacunación de los pacientes con cáncer [Internet]. SEOM;2022. disponible en: [https://seom.org/images/Posicionamiento\\_SEOM\\_Vacunas\\_para\\_oncologos.pdf](https://seom.org/images/Posicionamiento_SEOM_Vacunas_para_oncologos.pdf)
- 10.-Recomendaciones SEOM de vacunación para pacientes con cáncer [Internet]. SEOM.org. disponible en: [https://seom.org/images/INFOGRAFIA\\_VACUNAS\\_SEOM.pdf](https://seom.org/images/INFOGRAFIA_VACUNAS_SEOM.pdf)
- 11.-Ministerio de Sanidad [Internet]. Recomendaciones de vacunación fren-

- te a herpes zoster. España. Octubre 2023(recuperado 8 de noviembre de 2023) URL: [https://www.mscols.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/HerpesZoster\\_RecomendacionesVacunacion.pdf](https://www.mscols.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/HerpesZoster_RecomendacionesVacunacion.pdf)
- 12.-Rodríguez-García J, Fernández-Santos R, García-Erce JA. Zoster vaccination of immunocompromised patients, *Medicina clínica*. Ediciones Doyma. 2019; 21:67–8.
  - 13.-Tayyar R, Ho D. Herpes Simplex Virus and Varicella Zoster Virus Infections in Cancer Patients, *Viruses*. MDPI. 2023;15 (2):439.
  - 14.-Gómez J. Martín S. Aldaz P. Javierre A. Sanchez C. Vacunación frente al virus del herpes zóster, *Atención primaria*.2023;55(10) :102710.
  - 15.-Organización Mundial de la Salud [Internet]. Anuncio de las recomendaciones sobre la composición de la vacuna antigripal para la temporada gripal de 2023-2024 en el hemisferio norte. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/24-02-2023-recommendations-announced-for-influenza-vaccine-composition-for-the-2023-2024-temporada-de-influenza-en-el-hemisferio-norte>
  - 16.-Agencia española de medicamentos y productos sanitarios [Internet]. Vacunas de uso humano autorizadas en España, combinadas víricas. AEMPS; 2023.disponible en: [https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/medicamentos-biologicos/vacunas/comb\\_viricas/](https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/medicamentos-biologicos/vacunas/comb_viricas/)
  - 17.-Gong I, Vijenthira A, Powis M, Calzavara A, Patrikar A, Sutradhar R, Hicks, Wilton D., Singh S., Krzyzanowska M., Cheung M, Association of COVID-19 vaccination with breakthrough infections and complications in patients with cancer, *JAMA Oncology*.2023; 9(3): 386–394.
  - 18.-Mohseni Afshar Z, Babazadeh A, Janbakhsh A, Mansouri F, Sio TT, Sullman MJM, et al. Coronavirus disease 2019 (Covid-19) vaccination recommendations in special populations and patients with existing comorbidities, *Reviews in Medical Virology*. John Wiley and Sons Ltd.2022;32(3):2309
  - 19.-Fendler A, de Vries EGE, GeurtsvanKessel CH, Haanen JB, Wörmann B, Turajlic S, et al. COVID-19 vaccines in patients with cancer: immunogenicity, efficacy and safety, *Nature Reviews Clinical Oncology*. *Nature Research*; 2022;19: 385–401.
  - 20.-Ministerio de Sanidad [Internet]. recomendaciones FACME para nueva dosis de recuerdo vacuna covid-19 otoño; 2023.Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/gripe\\_covid19/docs/RecomendacionesVacunacion\\_Gripe-](https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/gripe_covid19/docs/RecomendacionesVacunacion_Gripe-)

## 7.8 PREVENCIÓN Y ABORDAJE DE OTROS SÍNDROMES GERIÁTRICOS EN EL ADULTO MAYOR CON CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO. POLIFARMACIA Y REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Elisa García Tercero  
Jesús Pérez del Molino Martín

### INTRODUCCIÓN. PRESCRIPCIÓN ADECUADA DE FÁRMACOS

Optimizar el tratamiento farmacológico es una parte esencial en el cuidado de una persona mayor. El proceso de prescripción es complejo e incluye: decidir si un fármaco está indicado, si es el más adecuado, ver que no interacciona con otros, determinar la dosis adecuada, establecer un plan de administración, implicar al paciente y su familia en el proceso, explicar y dar unas normas por escrito, educarles sobre posibles efectos secundarios, y, finalmente, supervisar con un seguimiento la efectividad y toxicidad. Si se cumple con todos estos aspectos hablaríamos de una prescripción de calidad. En la tabla 1 se indica un modelo de *prescripción adecuada* para pacientes de edad avanzada.

Este modelo debe considerar los objetivos de la asistencia y la expectativa de vida restante a la hora de prescribir o renovar un medicamento. Por ejemplo, si la expectativa de vida es corta y los objetivos de la asistencia son paliativos, puede no ser apropiado recetar un medicamento preventivo que requiera varios años para obtener un

beneficio. Esto se reconoce cada vez como más importante a la hora de tratar, por ejemplo, a personas con demencia avanzada o con un cáncer al final de la vida. En ellos, además, los medicamentos terapéuticos (p. ej., antibióticos para la neumonía) pueden no aumentar la comodidad o la calidad de vida si el objetivo son los cuidados paliativos. Además de estos criterios, la Sociedad Americana de Geriátria advierte que los médicos deben considerar otros factores al tomar decisiones de prescripción, incluido el uso del sentido común y el juicio clínico, puesto que el cumplimiento estricto de los criterios no siempre es posible.

Las consecuencias graves de la *prescripción inadecuada* (PI) son las *reacciones adversas a medicamentos* (RAM). Siempre se debe pensar sobre la posibilidad de una RAM al evaluar a un adulto mayor; cualquier síntoma nuevo debe relacionarse con un fármaco hasta que no se demuestre lo contrario.

El proceso contrario, la *descripción*, también se ha convertido en otro elemento esencial de la valoración/ medicina geriátrica y del que depende en

**Tabla 1.** Prescripción adecuada en personas mayores

1. ¿Existe alguna indicación para el medicamento?
2. En especial con fármacos cuya eficacia puede cuestionarse y con riesgo de efectos secundarios: ¿los ensayos sobre este fármaco representan a los adultos mayores con el estado de fragilidad, comorbilidad y discapacidad de este paciente?, y ¿la dosis aprobada es la apropiada para ellos?
3. ¿Es el medicamento eficaz para tratar el problema?
4. ¿Es el fármaco más adecuado?
5. ¿La dosis es correcta?
6. ¿Son correctas las instrucciones que le damos?
7. ¿Han sido correctamente explicadas al paciente y/o cuidadores?
8. ¿Se ha informado sobre posibles efectos secundarios y su vigilancia?
9. ¿Pueden existir interacciones farmacológicas clínicamente significativas?
11. ¿Pueden existir interacciones entre el medicamento y enfermedades o problemas clínicamente significativas?
12. ¿Existe duplicación innecesaria con otros fármacos?
13. ¿Es aceptable la duración del tratamiento?
14. ¿Es este fármaco la alternativa más económica comparada con otros de igual utilidad?
15. ¿Existe un plan para evaluar la efectividad y toxicidad?

Modificado de: Hanlon JT, Schmadler KE, Samsa GP, et al. Un método para evaluar la idoneidad de la terapia farmacológica. J Clin Epidemiol 1992; 45:1045- 51.

gran medida su eficacia, dadas la elevada prevalencia de polifarmacia (al menos 1/3 adultos mayores) y enorme incidencia de RAM difíciles de identificar.

### **CAMBIOS ASOCIADOS AL ENVEJECIMIENTO Y SUS IMPLICACIONES SOBRE LA PRESCRIPCIÓN DE FÁRMACOS**

Muchos medicamentos deben usarse con precaución y adecuando la dosis debido a los cambios relaciona-

dos con la edad en la farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo y excreción) y farmacodinamia (efectos fisiológicos del fármaco). Los ensayos farmacológicos con frecuencia no representan a los adultos mayores, y las dosis aprobadas pueden no ser las apropiadas para ellos. Los cambios relacionados con la farmacocinética más representativos son:

a) *Absorción*: La absorción de fármacos puede disminuir debido a cambios en el pH gástrico, la disminución de

la velocidad de vaciado gástrico y la disminución del flujo esplácnico y de la permeabilidad y motilidad intestinal, si bien el efecto puro del envejecimiento no ocasiona en general consecuencias clínicas.

b) *Distribución*: Con la edad disminuyen la masa muscular magra y el contenido de agua total, y hay un aumento relativo de la proporción de grasa corporal. Esto modifica el volumen de distribución (Vd) de los fármacos y aumenta el riesgo de toxicidad si no se ajustan las dosis. Así, las benzodiazepinas, como la mayoría de psicofármacos, son *lipofílicas* y tienen un mayor Vd en personas mayores en comparación con los jóvenes. En consecuencia, un mayor almacenamiento asociado a un menor aclaramiento, aún en ausencia de disfunción renal, condiciona una *acumulación* del fármaco, una vida media más larga, la prolongación de su efecto, y un mayor riesgo de somnolencia y caídas, en especial a medio-largo plazo. Por el contrario, el Vd de fármacos *hidrófilos* (p. ej., digoxina, morfina, mayoría de antibióticos, litio) se reduce, por lo que alcanzan niveles séricos más altos que los jóvenes tras una dosis de carga. Esto puede causar toxicidad si las dosis no se ajustan a la baja, en particular si hay insuficiencia renal. Los diuréticos y la deshidratación pueden disminuir aún más el volumen de distribución.

Muchos fármacos se unen a proteínas séricas en el plasma (p. ej., fenitoína, diazepam, warfarina, e ibuprofeno),

siendo responsable de sus efectos la fracción libre. Niveles bajos de albúmina sérica pueden aumentar la fracción de fármaco libre o activo sin que cambie la fracción total, aumentando el riesgo de RAM. En necesario interpretar la medida de los niveles séricos de fármacos. Niveles bajos de fármaco total (p. ej., digoxina, fenitoína) pueden corresponder con niveles de fármaco libre normales o elevados, debe evitarse la decisión errónea de subir la dosis. Hay hipoalbuminemia en patologías severas asociadas a ingestas alimenticias muy bajas (desnutrición mixta).

c) *Metabolismo*: La masa y perfusión hepática disminuye hasta un 40% con la edad, influyendo sobre drogas con un alto índice de extracción hepática, como el diltiazem, verapamilo, propranolol, opioides y la warfarina. Al reducirse el metabolismo de primer paso aumentan la biodisponibilidad, los niveles séricos y el efecto del fármaco. El impacto del envejecimiento sobre las reacciones de fase I puede explicar la disminución del aclaramiento de hasta 1/3 de fármacos como el diazepam y el alprazolam.

Es imposible para el clínico conocer todos los fármacos capaces de provocar interacciones mediadas por el CYP450. Esto es importante cuando existe polifarmacia. Sirva como ejemplo que los macrólidos (eritromicina y en cierta medida claritromicina, no la azitromicina) y las fluorquinolonas (ciprofloxacino) no deben prescribirse

con acenocumarol debido al riesgo de hemorragia al disminuir su metabolismo enzimático. Un principio básico de prescripción prudente es usar un número limitado de medicamentos favoritos para las patologías habituales. Esto es más efectivo para prevenir las interacciones que confiar solamente en los sistemas de ayuda a la prescripción.

d) *Excreción*: El filtrado glomerular (FG) disminuye con el envejecimiento debido a las reducciones en el tamaño y perfusión renal, y la función de la nefrona, que puede verse potenciada por enfermedades como hipertensión, diabetes e insuficiencia cardíaca. Se recomienda el cálculo del FG y el ajuste correspondiente en la dosis de medicamentos eliminados por vía renal (p. ej., digoxina, aminoglucósidos, dabigatrán o metformina), particularmente en el contexto de una enfermedad aguda en la que puede haber un deterioro en la función renal y ser necesario un mayor descenso o incluso la suspensión.

Con el envejecimiento también se ve afectada la *farmacodinamia*, que se refiere a cómo los fármacos interactúan con los receptores y células en el cuerpo. Los adultos mayores suelen ser más sensibles a los efectos de los medicamentos que los más jóvenes. Son ejemplos comunes el exceso de sedación y confusión con opioides, el aumento del efecto anticoagulante con acenocumarol, la mayor adinamia

por beta-bloqueantes, la mayor sensibilidad en el SNC a los anticolinérgicos, y el mayor impacto funcional y cognitivo de benzodiazepinas, neurolépticos y antiepilépticos. Estas respuestas farmacodinámicas son predecibles y pueden minimizarse evitando la prescripción o comenzando con la dosis más baja posible y titulando la respuesta.

Se cree que los factores genéticos pueden desempeñar un papel en RAM graves clasificadas tradicionalmente como idiosincráticas, como por ejemplo la hepatotoxicidad por fenitoína, la miotoxicidad por estatinas, y el síndrome de QT largo.

### FRAGILIDAD Y SARCOPENIA ASOCIADA AL CÁNCER Y SUS IMPLICACIONES SOBRE LA PRESCRIPCIÓN DE FÁRMACOS Y LA FORMA DE MANIFESTARSE LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

La *fragilidad* es un síndrome o estado de riesgo resultante de la disminución de la capacidad de reserva funcional asociada a la edad en múltiples sistemas de órganos, lo que aumenta la *vulnerabilidad* a estresores externos, como son los medicamentos. Los individuos frágiles tienen un mayor riesgo de complicaciones, hospitalizaciones prolongadas y muerte, muchas veces mediadas por RAM (3-10% de los ingresos hospitalarios son por RAM en adultos mayores). Si bien la fragilidad se asocia al envejecimiento,

otros factores como patologías médicas, la pérdida de condición física, la desnutrición, la disfunción cognitiva, los trastornos del ánimo, o factores socioambientales o educacionales pueden contribuir en mayor medida.

La fragilidad afecta a muchas personas mayores con cáncer de próstata, lo que complica su tratamiento al hacerles más susceptible a RAM. Identificar al paciente mayor con cáncer de próstata frágil nos ayudará en la *toma de decisiones*, a la hora de *prehabilitar*, establecer *objetivos terapéuticos* y *optimizar* el tratamiento. Para ello, se recomienda el cribado mediante instrumentos de medida, siendo la escala G8 (tabla 2) una de las más utilizadas en el ámbito de la Oncogeriatría. En aquellos en los que el cribado sea anormal debe realizarse una *Valoración Geriátrica Integral (VGI)*.

Las implicaciones de la fragilidad en la prescripción de fármacos en pacientes con cáncer son diversas. En asociación con la fragilidad y su causa precipitante puede cambiar la farmacocinética de los fármacos (p. ej., cambios en el Vd por cambios en la masa magra y la grasa corporal, o en la excreción por deterioro de la función renal) y requerir el ajuste de dosis. Las personas frágiles tienen menor tolerancia a los tratamientos oncológicos, por lo que necesitan dosis reducidas o regímenes de tratamiento modificados para evitar complicaciones. Esto es evidente en pacientes con cáncer de próstata con hormonoterapia (tabla 3). Muchos

tienen polifarmacia, lo que aumenta el riesgo de interacciones farmacológicas que pueden afectar la eficacia y seguridad del tratamiento. Los grupos de fármacos que más se han relacionado con interacciones farmacológicas en pacientes tratados de cáncer de próstata son los anticoagulantes, estatinas, antihipertensivos y antibióticos. Por ejemplo, la enzalutamida interactúa con varios anticoagulantes ya sea porque es metabolizada por la misma enzima en la vía del citocromo P450 (Warfarina), o porque es un inductor potente del metabolismo de ciertos NACOS (apixabán o rivaroxabán).

Respecto a la quimioterapia, se requiere una VGI para establecer bien los objetivos del tratamiento a la luz de la fragilidad y las comorbilidades existentes. Cuando esté indicada, la dosis y el programa deben individualizarse cuidadosamente según la función de los órganos y las toxicidades previstas. En general, se acepta una mayor toxicidad cuando el objetivo es la curación. La quimioterapia, puede, además, agravar la fragilidad a través de RAM como anorexia, náuseas, desnutrición, sarcopenia, o disminución de la función inmunológica, generándose círculos viciosos de fragilidad que aumenta aún más la vulnerabilidad a la quimioterapia, causando mayor fragilidad.

La fragilidad no debe confundirse con la *sarcopenia*, aunque ambos síndromes geriátricos pueden superponerse al compartir mecanismos fisiopatológicos. La sarcopenia se caracteriza por la

## VALORACIÓN GERIÁTRICA INTEGRAL EN EL PACIENTE FRÁGIL...

**Tabla 2.** Cuestionario Geriatric 8 (G8) para identificar fragilidad en adultos mayores con cáncer

A. ¿Ha disminuido su ingesta en los últimos 3 meses por falta de apetito, problemas digestivos, o en la masticación o deglución?	0= disminución severa de la ingesta 1= moderada disminución 2= no disminución de la ingesta oral
B. ¿Ha perdido peso en los últimos 3 meses	0= más de 3 kg 1=no sabe 2=entre 1-3 kg 3=no pérdida de peso
C. Movilidad	0=inmovilizado en cama o silla 1 = capaz de levantarse de la cama /de la silla, pero no sale a la calle 2 = sale a la calle
D. ¿Problemas cognitivos, conductuales o afectivos??	0=demencia o depresión severa 1=leve demencia 2=sin problemas psicológicos
E. Índice de Masa Corporal (IMC) = (peso en kg) /(altura en metros) <sup>2</sup>	0 = <19 1 = IMC 19 a <21 2 = IMC 21 a <23 3 = IMC ≥23
F. ¿Toma más de 3 medicamentos al día?	0=Si 1=No
G. En comparación con otras personas de la misma edad, ¿cómo considera el paciente su estado de salud?	0.0 = no tan buena 0.5 = no sabe 1.0 = buena 2.0 = mejor
H. Edad	0: >85 1: 80–85 2: <80

Puntuación total 0–17

Punto de corte: ≤ 14

Interpretación: 0 - 14 = presencia de fragilidad; > 14 = ausencia fragilidad

NOTA: Validada en el estudio de Oncodage. El punto de corte de 14 o inferior fue confirmado como el umbral óptimo, con una sensibilidad de 76,6% y una especificidad del 64,4%. Comparado con el VES13, el G8 fue más sensible (76,6% y 68.7%) aunque la especificidad fue inferior (64,4% frente al 74,3%).

Tarda unos 2 a 3 minutos en realizarse

Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pélissier S, et al. Screening older cancer patients: First evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol.* 2012; 23: 2166-72.

tríada de reducción de la masa y fuerza muscular y/o el desempeño físico. En el cáncer de próstata puede presentarse en el 50% de casos debido a la condición inflamatoria, el catabolismo proteico, la pérdida de movilidad y la inapetencia alimentaria, a veces atribuibles a efectos colaterales del tratamiento oncológico. Compromete la capacidad funcional y la calidad de vida, disminuye la tolerancia al tratamiento, es un predictor de peores resultados en personas tratadas con cirugía radical, radioterapia o terapia sistémica, y aumenta el riesgo de muerte por otras causas. Es importante identificar la sarcopenia en pacientes con cáncer de próstata y abordarla de manera global, incluyendo estrategias de nutrición, ejercicio físico y fisioterapia.

Tanto fragilidad como sarcopenia condicionan la forma de presentación de la *enfermedad iatrogénica causada por medicamentos*, muchas veces manifestada de forma atípica o inespecífica como *síndromes geriátricos*. Son ejemplos frecuentes el delirium, las caídas, la pérdida de movilidad, la desnutrición, la disfagia, o la impacción fecal, que a su vez aumentan la vulnerabilidad, aumentando con ello la probabilidad de complicaciones severas. De esta forma la iatrogenia se manifiesta con frecuencia en forma de *“círculos viciosos de enfermedad”* en los que los fármacos causan complicaciones que aumentan la fragilidad y la sarcopenia, y estas aumentan a su vez la probabilidad de

complicaciones. Otra forma común de manifestarse es como *“cascada de desastres”*, en las que un problema lleva a otro, y este a su vez a otro, y así sucesivamente hasta finalizar con un deterioro funcional severo y/o irreversible, la institucionalización o la muerte si no hay profesional alguno que sepa identificar el origen del problema y lo detenga.

Algunas RAM pueden simular problemas médicos o confundirse con una nueva enfermedad (*“mimetismo de enfermedades”*), como infecciones urinarias, trastornos neurológicos o cardiovasculares, y precipitar un diagnóstico erróneo, un tratamiento innecesario, y una *“prescripción en cascada”*. Un ejemplo bien reconocido de cascada de prescripción es el inicio de la terapia antiparkinsoniana por síntomas causados por antipsicóticos o metoclopramida. Los antiparkinsonianos, a su vez, pueden provocar hipotensión ortostática y delirium, promoviendo nuevas prescripciones. Algunas cascadas de prescripción pueden ser menos obvias, especialmente para medicamentos cuyos eventos adversos no se reconocen con tanta frecuencia. Por ejemplo, los inhibidores de la colinesterasa (p. ej., donepezilo, rivastigmina y galantamina) pueden causar bradicardia, diarrea e incontinencia urinaria. Se produce una cascada de prescripción cuando a la prescripción de un inhibidor de la colinesterasa le sigue la prescripción de un tratamiento anticolinérgico (p. ej., oxibutinina) para

tratar la incontinencia. Tampoco es infrecuente el uso de diuréticos para un edema causado por antagonistas del calcio.

Esto es particularmente importante en pacientes con cáncer, pues algunos síntomas atribuidos al cáncer podrían ser causados por los propios medicamentos. Sirva como ejemplo los efectos de la hormonoterapia causando astenia, debilidad muscular, o sarcopenia (tabla 3). Estas RAM pueden agravar enfermedades pre-existentes, como una demencia, una depresión, una EPOC, una insuficiencia cardíaca, una insuficiencia renal, o una diabetes, manifestándose como un *“exceso de gravedad”* o *“exceso de discapacidad”*. La presentación de RAM también puede ser atípica en términos de gravedad, duración y respuesta a la suspensión del medicamento, lo que dificulta aún más la correlación causal. RAM evitables pueden obligar a modificar, suspender o retrasar el tratamiento oncológico, comprometiendo su eficacia. Además, la carga adicional de medicamentos influye en la adherencia al tratamiento. Por ello, es esencial optimizar la terapia de base para conseguir los mejores resultados con el tratamiento oncológico.

### **POLIFARMACIA Y PRESCRIPCIÓN INADECUADA DE MEDICAMENTOS**

Las personas mayores son las principales consumidoras de medicamentos debido a su mayor prevalencia de

enfermedades crónicas. Un 84% de las personas con cáncer consumen cinco o más medicamentos y el 43% diez o más. A los prescritos con un objetivo curativo se suman los prescritos con intención preventiva o sintomática/ paliativa. La *polifarmacia*, comúnmente definida como el uso de múltiples medicamentos, o como el consumo de más medicamentos de los clínicamente indicados, es el principal factor de riesgo para que surjan problemas con la medicación y es muy predictiva de RAM, independientemente de la edad. Se ha descrito que pacientes que toman simultáneamente 2 medicamentos tienen un riesgo de RAM del 13%, aumentando al 38% para 4, y 82% para 7 ó más medicamentos. Son muchas las razones que explican esta vinculación entre RAM y polifarmacia: a) Aumenta el riesgo de interacciones; b) Aumenta la probabilidad de PI; c) Aumenta la posibilidad de “prescribir en cascada”, lo que forma parte de la idea de polifarmacia problemática; d) Dificulta el cumplimiento del tratamiento y eleva el riesgo de errores en la administración (es difícil tomar múltiples medicamentos con distintos horarios y dosis, aún más si hay deterioro visual o cognitivo).

No existe un umbral específico de número de medicamentos por encima del cual aumenta el riesgo, cada incremento en número aumenta el riesgo adicional. Sin embargo, la evidencia sugiere que 5 o más medicamentos

(Gnjidic D y cols, 2012) es un punto de referencia útil para identificar a los adultos mayores con mayor riesgo. La mayor tasa de polifarmacia se da en personas que viven en residencias. También está ligada a la asistencia por múltiples médicos (“*el polimédico*”).

La *prescripción inadecuada* (PI) puede definirse como el uso de medicamentos que suponen más riesgos que beneficios cuando existen alternativas más seguras. Se estima una prevalencia global de PI de aproximadamente el 37% en adultos mayores, que ha crecido significativamente en los últimos años. Existe una asociación bien establecida entre PI y RAM en personas mayores, el 50% de éstas pueden atribuirse a la PI. También hay una asociación significativa entre PI, RAM y hospitalización aguda.

Los criterios explícitos tienen como objetivo identificar PI. Los más citados son los de Beers de la Asociación Americana de Geriátría y los europeos STOPP/START (screening para identificar prescripciones potencialmente inapropiadas o peligrosas- criterios STOPP, y posibles omisiones de prescripción- criterios START). Comprenden listas de medicamentos que deben evitarse o usar con precaución en adultos mayores, independientemente de la condición clínica de base.

Hay grupos de fármacos cuyo riesgo en el adulto mayor frágil con cáncer es conocido y que con frecuencia

son utilizados para el alivio sintomático. Cualquier sedante, incluidas las benzodiazepinas y los agonistas de los receptores de benzodiazepinas (p. ej., zolpidem y zopiclona), antidepresivos, antipsicóticos y los antiepilépticos pueden alterar la marcha, causar caídas, afectar negativamente la cognición, deteriorar funcionalmente, o promover la broncoaspiración entre otras cosas. Las benzodiazepinas incrementan en un 60% el riesgo de caídas, su empleo debe ser cuidadoso, evitando las de vida media larga. El empleo de antiepilépticos para el control del dolor debe restringirse al dolor neuropático severo inaliviable por otros métodos. Debe conocerse la sensibilidad de los adultos mayores a opioides, con frecuencia precipitantes de deterioro funcional y delirium, muy frecuente con los más ampliamente utilizados como tramadol, tapentadol, fentanilo, o buprenorfina, debiendo limitar su uso una vez realizado un abordaje global del dolor y no como primera elección.

Los medicamentos anticolinérgicos (tabla 4) se asocian con múltiples RAM, como pérdida de memoria, confusión, alucinaciones, sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento, náuseas, retención urinaria, alteración de la sudoración y taquicardia. Son muy susceptibles a ello las personas con demencia, en las que pueden ocasionar un exceso de discapacidad y favorecer neumonías. Pueden precipitar un epi-

**Tabla 3.** Hormonoterapia en el cáncer próstata y sus efectos adversos más frecuentes

Opción terapéutica	Efectos secundarios potenciales
<p>- Orquiectomía</p> <p>- Agonistas o análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante, LHRH (Leuprolida, Gosere-lina, Triptorelina, Histrelin)- Se inyectan o colocan como implantes pequeños debajo de la piel. Adminis-tración desde mensual hasta una vez por año</p> <p>- Antagonistas de la LHRH (Degarelix)</p> <p>Se administran mensualmente vía subcutánea</p> <p>Pilar en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata en estadios avanzados</p>	<p>Reducción o ausencia del apetito sexual, disfunción eréctil (impotencia), reducción del tamaño de testicu-los y pene, ginecomastia, dolor al palpar los senos</p> <p>Sofocos</p> <p>Osteoporosis con predisposición a fracturas óseas</p> <p>Anemia, pérdida de masa muscular (sarcopenia), cansancio</p> <p>Hipercolesterolemia; algún estudio sugiere HTA, diabetes, ictus, infarto cardiaco, e incluso muerte cardia-ca, no todos</p> <p>Depresión. Preocupación creciente por si pueden casuar problemas en razonamiento, concentración y/o memoria. No estudiado a fondo.</p> <p>Dolor, enrojecimiento e hinchazón en el lugar de inyección</p> <p><b>NOTA 1:</b> Cuando se administran antagonistas por primera vez, aumentan brevemente los niveles de tes-tosterona y con ello la masa tumoral antes de disminuir a niveles muy bajos, efecto que se denomina exa-cerbación; hombres con cáncer metastásico pueden experimentar dolor en huesos y si la próstata esta preservada dificultad para orinar; si el cáncer afecta la columna un crecimiento tumoral breve puede com-primir la médula espinal y causar dolor o parálisis. Se puede evitar administrando antiandrógenos varias semanas</p> <p><b>NOTA 2:</b> Los antagonistas reducen los niveles de testosterona más rápidamente y no causan exacerbación</p>
<p>Antiandrógenos (Flutamida, Bicalutamida, Nilutamida)- inhibidores del receptor androgénico (bloquean acción testosterona)</p> <p>Si castración física o química ya no es eficaz por sí solo</p> <p>Se administran a diario vía oral</p>	<p>Similares a orquiectomía y los agonistas o antagonista de LHRH, pero posiblemente menos efectos secun-darios sexuales, y cuando se utilizan solos a menudo se mantiene el apetito sexual y la erección</p> <p>Diarrea, náuseas, alteración de las enzimas hepáticas, y el cansancio son los principales</p> <p>Además, pueden afectar negativamente la masa muscular originando sarcopenia</p>
<p>- Antiandrógenos más recientes (Enzalutamida, Apalutamida y Darolutamida)</p> <p>Cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CRPC)- no responde a otras formas de terapia hormonal</p> <p>Se administran a diario vía oral</p>	<p>Los clásicos efectos secundarios, a destacar:</p> <p>Diarrea, cansancio, rash cutáneo, empeoramiento de los sofocos. mareo y, en pocas ocasiones, convul-siones</p> <p>Los hombres que toman estos medicamentos son más propensos a caídas, descompensación cardíaca</p>
<p>- Medicamentos que bloquean la formación de andrógenos por glándula suprarrenal (no influenciados por agonistas y antagonistas de LHRH (Abiraterona, Ketoconazol)</p> <p>Cáncer próstata avanzado con alto riesgo o resistente a castración</p> <p>Se administra a diario vía oral, combinado con castración física o química</p>	<p>En ambos casos es necesario administrar conjuntamente un corticosteroide (p. ej., prednisona o hidro-cortisona)</p> <p>Abiraterona: dolor muscular y articular, hipertensión arterial, edemas, sofocos, dolor abdominal y diarrea</p> <p>Ketoconazol: alteración de las enzimas hepáticas, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, hemorragia digestiva, ginecomastia, letargia/ nerviosismo y rash cutáneo</p>

Los tratamientos para el cáncer de próstata varían según el estadio de la enfermedad, comorbilidades, expectativa de vida y preferencias del paciente. Como ya se ha dicho, también debe estar condicionado por la fragilidad

sodio de glaucoma agudo en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho y una retención urinaria aguda en sujetos con hipertrofia prostática benigna. Aquellos con intensa actividad anticolinérgica deben evitarse mientras que debe hacerse un empleo cuidadoso del resto (tabla 4).

Respecto a otros grupos de fármacos, destacar la frecuente asociación de cansancio y adinamia con beta-bloqueantes, incluso cardioselectivos (en personas con FEVI normal puede sustituirse por Diltiazem para el control de la fibrilación auricular). Es frecuente el sobreabuso de hipotensores en hipertensos que han experimentado deterioro general o pérdida de peso, precisando disminuir la dosis. Debe evitarse la aspirina para la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares y considerar desprescribirla en adultos mayores que la toman por este motivo. Respecto a los anticoagulantes, los criterios Beers del 2023 de la Sociedad Americana de Geriátrica incluyen las recomendaciones de evitar rivaroxabán para el tratamiento a largo plazo de la fibrilación auricular no valvular o el tromboembolismo venoso por el mayor riesgo de hemorragia que otros anticoagulantes orales de acción directa, y evitar la warfarina como tratamiento inicial en estas condiciones a menos que las alternativas (p. ej., NACOs) estén contraindicadas o haya restricciones para su empleo

### REVISIÓN DE LA LISTA DE MEDICAMENTOS, DETECCIÓN SISTEMÁTICA DE REACCIONES ADVERSAS Y LA DESPRESCRIPCIÓN COMO CLAVES DE LA EFICACIA DE LA VALORACIÓN GERIÁTRICA EXHAUSTIVA EN ADULTOS MAYORES CON CÁNCER

La VGI es una valoración multidimensional del paciente que incluye, además de los aspectos médicos afrontados desde la perspectiva de la Geriátrica, aspectos físicos, mentales, funcionales y socioambientales. Como ya se ha mencionado, la *revisión minuciosa de la lista de medicamentos* y la búsqueda de posibles RAM son componentes esenciales de la VGI. En el contexto del cáncer, estas dos facetas son cruciales debido a la complejidad del tratamiento oncológico, con exposición a diferentes terapias, frecuente polifarmacia, y la base de fragilidad. La revisión de los fármacos que toma el paciente debe incluir los prescritos, los de venta libre, los suplementos vitamínicos y minerales, y los homeopáticos que pueden interaccionar con medicamentos prescritos (p. ej., el extracto de ginkgo biloba tomado con Warfarina provoca mayor riesgo de hemorragia, y la hierba de San Juan- *Hypericum perforatum* sp, aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico tomada con inhibidores de la recaptación de serotonina). La revisión de la lista de medicamentos tiene como objetivo identificar RAM, ineficacia, uso de medicamentos sin

indicación y PI, dosificación excesiva o inadecuada, duplicaciones innecesarias, posibles interacciones, y la falta de adherencia. Debe considerarse siempre la posibilidad de sustituir por un fármaco más seguro, y realizar un esfuerzo activo en el que se valore el riesgo/ beneficio de cada uno de los medicamentos de forma individualizada, considerando comorbilidades, estado funcional y cognitivo, y expectativa de vida; esto tiene un especial interés en pacientes con cáncer, y en especial con fármacos prescritos con una intención preventiva

La *desprescripción* es una parte esencial de una buena prescripción en el adulto mayor y está vinculada a la *conciliación* de medicamentos para garantizar su empleo seguro y eficaz. Es un proceso que requiere muchos conocimientos en medicina geriátrica, atención, tiempo, motivación, capacidad analítica, de comunicación con el paciente y sus familiares, y para la toma de decisiones compartida, esto en el contexto de una cultura médica más orientada a agregar medicamentos que a suspenderlos.

Los objetivos de la desprescripción incluyen reducir la carga general de medicación, evitar la ineficacia (p. ej., bifosfonatos en personas inmovilizadas), prevenir el riesgo de síndromes geriátricos específicos, como caídas (p.ej, benzodiazepinas) y deterioro cognitivo (p. ej. anticolinérgicos), prevenir (p. ej. hipomagnesemia, colitis por *Clostridium difficile*, malabsorción de vitami-

na B12/ demencia y malabsorción del calcio/fracturas de cadera por omeprazol) o resolver (p. ej., hipotensores y síncope) RAM presentes, cortar una cascada de prescripción (p. ej., antiparkinsonianos por parkinsonismo causado por neurolépticos), evitar estudios innecesarios (p. ej., síncope, malestar gastrointestinal, pérdida de peso, o agitación grave causados por inhibidores de la colinesterasa y memantina) y mejorar los resultados de salud globales, como la hospitalización y la muerte. Además, la desprescripción favorece la adherencia al tratamiento y disminuye los costes.

Aunque debe considerarse la oportunidad de desprescripción en todos los adultos mayores, es obligada en personas con fragilidad, demencia (experimentan más PI que la población general y tienen elevadas tasas de polifarmacia activa en el SNC), polifarmacia, múltiples afecciones crónicas, presencia de insuficiencia renal, existencia de múltiples prescriptores (*"el polimédico"*), cáncer y personas con expectativa de vida corta, pues en ellos es mayor el riesgo de recibir daños con la medicación. En pacientes oncológicos mayores, la desprescripción puede abordar cuestiones como minimizar medicamentos innecesarios que puedan aumentar riesgo de interacciones con los tratamientos oncológicos. En personas al final de la vida cambian los objetivos terapéuticos, siendo limitado el papel de fármacos con intención preventiva – p. ej., esta-

**Tabla 4.** Medicamentosos anticolinérgicos (tomada de Rochon PA, 2023)

Familia	Fármacos	Potencia anticolinérgica relativa
<b>Antihistamínicos</b> - Antagonistas receptores H1 de <b>1ª generación</b>	Doxepina, difenhidramina, hidroxicina, clorfeniramina, ciproheptadina, clemastina, bromfeniramina, hydroxyzina, meclizina, otros	Alta
	De <b>2ª generación</b> Cetirizina*, loratadina, desloratadina, levocetirizina, otros	Baja *Moderada/ alta
<b>Antiparkinsonianos</b>	Benzotropina, trihexyphenidyl	Alta
	Amantadina, bromocriptina, entacapona	Baja
<b>Analgésicos</b>	Opioides: codeína, hidrocodona, fentanilo, meperidina, metadona, morfina, oxycodona, tramadol, tapentadol, otros	Baja
<b>Antimuscarínicos para la vejiga hiperactiva</b>	Darifenacina, fesoterodina, flavoxato, oxybutinina, solifenacina, tolterodina, trospium	Alta
<b>Antimuscarínicos con acción espasmolítica</b>	Atropina, medicamentos con belladona, clidinium-chlordiazepóxido, dicyclomina, hyoscyamina, glycopyrrolato, homatropina, escopolamina (hyoscina), metoscopolamina, propantelina,	Alta
<b>Antimuscarínicos con acción broncodilatadora inhalados</b>	Ipratropium, tiotropium	Alta (efecto local)
<b>Antimuscarínicos en colirio (midriáticos/ ciclopéjicos)</b>	Atropina, ciclopentolato, homatropina, escopolamina	Alta (efecto local)
<b>Cardiovascular</b>	Disopiramida	Bajo
<b>Gastrointestinal</b>	Antieméticos (p. ej., hidroxicina, meclizina, prometazina, escopolamina); también referidos en antihistamínicos H1	Alta
	Domperidona, loperamida, proclorperazina	Baja
	Antagonistas receptores H2 (cimetidina, famotidina)	Baja
	Cyclobenzaprina*, baclofeno, metocarbamol	Baja *Moderada/ alta
<b>Psicofármacos</b>	Antipsicóticos de 1ª generación: clopromazina, flufenazina, loxapina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina, perphenazina	Alta
	Antipsicóticos de 1ª generación: haloperidol	Baja
	Antipsicóticos de 2ª generación: clozapina	Alta
	Antipsicóticos de 2ª generación: olanzapina*, quetiapina*, iloperidona, risperidona, others	Baja * Moderada o alta
	Benzodiazepinas: clordiazepóxido, clonazepam, temazepam, triazolam	Baja
	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina*	Baja *Moderada/ alta
	Antidepresivos tricíclicos: amitriptilina, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina, nortriptilina, otros	Alta
Relajantes musculares	Orfenadrina, tizanidina	Alta
Otros neurológicos	Carbamazepina, litio, nefazodona, oxcarbazepina, fenelzina, trazodona	Baja

tinias, control estrecho de glucemias, fármacos para la osteoporosis, etc.

Sin embargo, los médicos suelen ser reacios a suspender los medicamentos, en especial si ellos no iniciaron el tratamiento y el paciente parece tolerar la terapia. La decisión de suspender la medicación debe estar determinada en gran medida por su eficacia y el riesgo o la existencia de RAM. Las guías clínicas dirigidas a adultos mayores que no están basadas en ensayos que incluyen a los adultos mayores prototipo que asistimos pueden fomentar tratamientos demasiado agresivos. Para evaluar si un fármaco es realmente necesario en un paciente determinado se han desarrollado algoritmos como el de la figura 1, cuya aplicación puede inducir a la recomendación de suspender el 58 por ciento de los medicamentos prescritos con escaso porcentaje de reinicio del tratamiento (2%) y mínimo de eventos adversos significativos relativos a la interrupción.

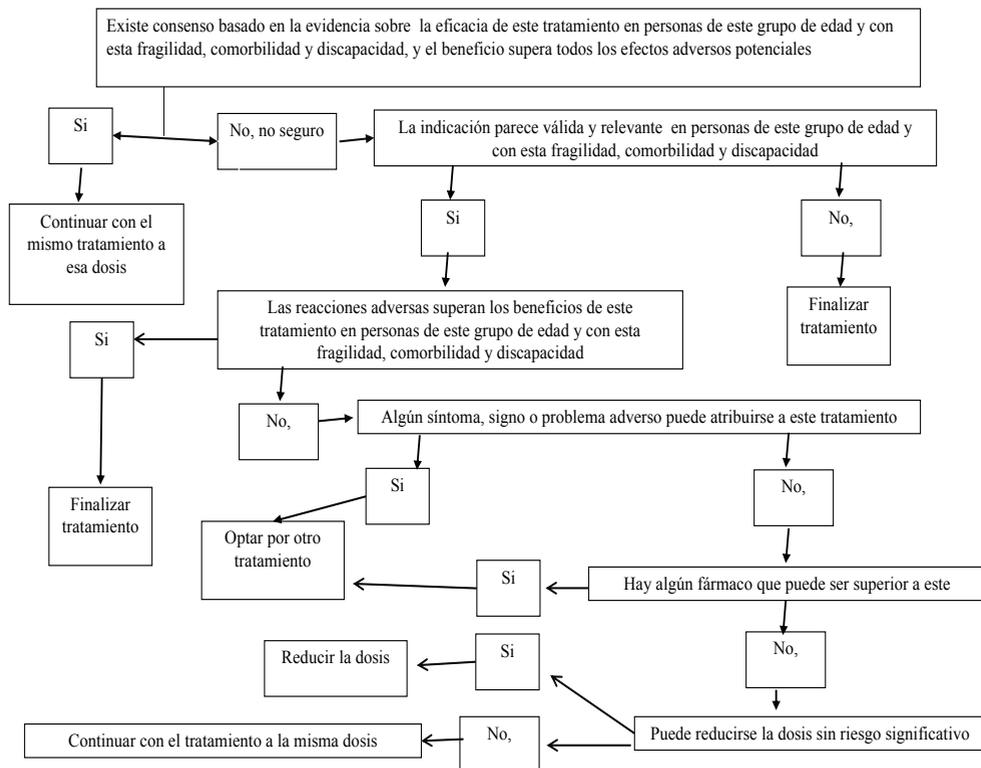
Es mejor suspender los fármacos de uno en uno para ver el impacto del cambio y fomentar la disposición del paciente. Sin embargo, si se sospecha de RAM y el riesgo de abstinencia está controlado, habrá que retirar dos o más medicamentos simultáneamente. Saber que la desprescripción es una prueba y no una decisión irreversible, que puede rectificarse, tranquiliza a los pacientes. Se recomienda una reducción gradual de dosis cuando existe riesgo de abstinencia o si hay preocu-

pación por que la afección subyacente regrese o empeore; la reducción gradual puede ayudar a identificar la dosis efectiva más baja, minimizar la reaparición de los síntomas y fomentar la adherencia del paciente. Los pacientes, y sus cuidadores o familiares, deben saber que deben autocontrolarse, qué hacer si notan un cambio, y la necesidad de asistir a una cita de seguimiento. Una regla general es reducir la dosis un 50% cada dos a cuatro semanas, con seguimiento en cada reducción de dosis y al finalizar, aunque como en el caso de las benzodiazepinas y los agonistas de los receptores de benzodiazepinas las reducciones deben ser más lentas (25% cada dos semanas y, si es posible, reducciones del 12,5% cerca del final).

La hospitalización es un momento potencialmente oportuno para desprescribir, en ocasiones imprescindible pues una RAM puede ser la causa del ingreso. Por otra parte, muchos medicamentos se añaden durante el ingreso y se continúan tras el alta incluso cuando ya no son necesarios (p. ej, omeprazol, laxantes, hipnóticos, ...).

En resumen, la presentación atípica o inespecífica de las RAM en los adultos mayores dificulta su identificación, para lo cual es imprescindible un alto índice de sospecha y un adecuado entrenamiento en "*Medicina Geriátrica*". Es esencial como herramienta de trabajo el realizar una revisión exhaustiva de la medicación que toma cada paciente, valorando la posibilidad de

**Figura 1.** Reflexionar con el paciente o su cuidador sobre la continuidad de un tratamiento (modificado de Garnfinkel D y Mangin D, 2010)



Modificado de Garfinkel D, Mangin D. Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults: Addressing polypharmacy. Arch Intern Med 2010; 170:1648- 54.

*desprescripción* o ajuste de dosis ante cualquier sospecha de relación entre un problema clínico, funcional, o psicológico y un medicamento. Además, es muy importante una monitorización regular de los efectos de los medicamentos y garantizar su seguridad y efectividad. El éxito de muchos tratamientos reside con frecuencia en la detección y corrección “a tiempo” de

una RAM antes que se precipite una irreversible cascada de deterioro.

## BIBLIOGRAFÍA

1. American Cancer Society, 2023. Cáncer de próstata. <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-prostata.html>
2. Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pé-lissier S, et al. Screening older cancer

- patients: First evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol*. 2012; 23: 2166-72.
- Curtin D, Dukelow T, James K, O'Donnell D, O'Mahony D, Gallagher P. Deprescribing in multi-morbid older people with polypharmacy: agreement between STOPPFrail explicit criteria and gold standard deprescribing using 100 standardized clinical cases. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019 Mar;75(3):427-432. doi: 10.1007/s00228-018-2598-y. Epub 2018 Nov 12. PMID: 30421220.
  - Dale W, Klepin HD, Williams GR, Alibhai SMH, Bergerot C, Brintzenhofszoc K, et al. Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving Systemic Cancer Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2023 ;41: 4293-4312. doi: 10.1200/JCO.23.00933. Epub 2023 Jul 17. PMID: 37459573.
  - Garfinkel D, Mangin D. Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults: addressing polypharmacy. *Arch Intern Med* 2010; 170:1648- 54.
  - Gillessen S, Bossi A, Davis ID, et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer. Part I: Intermediate-/High-risk and Locally Advanced Disease, Biochemical Relapse, and Side Effects of Hormonal Treatment: Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2022. *Eur Urol*. 2023; 83: 267-293. doi: 10.1016/j.eururo.2022.11.002. Epub 2022 Dec 6. PMID: 36494221; PMCID: PMC7614721.
  - Goldberg, R., Mabee, J., Chan, L. Wong, S.. Drug–drug and drug–disease interactions in the ED: analysis of a high-risk population. *Am J Emerg Med* 1996; 14: 447-450.
  - Gnjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, et al.. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol* 2012; 65: 989-995
  - Hanlon JT, Schmadre KE, Samsa GP, et al. Un método para evaluar la idoneidad de la terapia farmacológica. *J Clin Epidemiol* 1992; 45:1045- 51
  - Hanora A, Gallagher P. Predicting risk of adverse drug reactions in older adults. *Ther Adv Drug Saf* 2016; 7: 11– 22.
  - <https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgs.18372> (Acceso Junio, 2023).
  - Jahrreiss V, Laukhtina E, D'Andrea D, Shariat SF. The prognostic value of sarcopenia in patients with prostate cancer: a systematic review. *Curr Opin Urol*. 2021 Jul 1;31(4):315-323. doi: 10.1097/MOU.0000000000000885. PMID: 33965982.
  - Kovač MB, Pavlin T, Čavka L, Ribnikar D, Spazzapan S, Templeton AJ, Šeruga B. The trajectory of sarcopenia following diagnosis of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Geriatr Oncol*. 2023; 14(7):101594. doi: 10.1016/j.jgo.2023.101594. Epub 2023 Jul 22. PMID: 37482497.
  - Lavan AH, O'Mahony D, Buckley M, O'Mahony D, Gallagher P. Adverse

- Drug Reactions in an Oncological Population: Prevalence, Predictability, and Preventability. *Oncologist*. 2019; 24: e968-e977. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0476. Epub 2019 Mar 4. PMID: 30833488; PMCID: PMC6738308.
15. Lewis R. Criterios de Beers actualizados que guían sobre el uso de fármacos en pacientes de edad avanzada Medscape, 6 de febrero de 2019. En <http://bit.ly/2V2rN4l>
  16. Margel D, Peer A, Ber Y, Shavit-Grievink L, Tabachnik T, Sela S, Witberg G, Baniel J, Kedar D, Duivenvoorden WCM, Rosenbaum E, Pinthus JH. Cardiovascular Morbidity in a Randomized Trial Comparing GnRH Agonist and GnRH Antagonist among Patients with Advanced Prostate Cancer and Preexisting Cardiovascular Disease. *J Urol*. 2019; 202(6): 1199-1208. doi: 10.1097/JU.0000000000000384. Epub 2019 Jun 12. PMID: 31188734
  17. Morgans AK, Shore N, Cope D, McNatty A, Moslehi J, Gomella L, Sartor O. Androgen receptor inhibitor treatments: Cardiovascular adverse events and comorbidity considerations in patients with non-metastatic prostate cancer. *Urol Oncol*. 2021 Jan;39(1):52-62. doi: 10.1016/j.urolonc.2020.08.003. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32958445.
  18. O'Mahony D, Cherubini A, Guiteras AR, Denkinger M, Beuscart JB, Onder G et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. *Eur Geriatr Med* 2023: 1-8. En <https://sano-y-salvo.blogspot.com/2023/08/actualizacion-de-los-criterios.html>
  19. Pérez del Molino Martín J. Implicaciones clínicas del envejecimiento. Presentación de la enfermedad en el anciano. En: Polonio López B (ed). *Terapia ocupacional en Geriatría: 20 casos prácticos*. Madrid: Ed Médica Panamericana, 2002; pp: 1- 20.
  20. Pérez del Molino J, Sanz-Aranguez MJ, Moya MJ. Valoración geriátrica: conceptos generales. En: Guillen Llera F, Pérez del Molino J, Petidier R (eds). *Síndromes y Cuidados en el paciente geriátrico*. Barcelona: Editorial Elsevier-Masson, 2007; pp: 207-224.
  21. Pérez del Molino J, Sanz-Aranguez MJ. La fragilidad: el origen de la complejidad del paciente quirúrgico mayor. En: Pérez del Molino J, López Arrieta JM, Solano Jaurrieta JJ, Rodríguez Mañas L (eds.). *Optimizar los resultados de la cirugía en el adulto mayor a través de la medicina geriátrica*. Santander: Editorial Montañas de papel; 2017.
  22. Pérez del Molino Martín J, Sanz-Aranguez MJ. La fragilidad: el origen de la complejidad del paciente quirúrgico mayor. En: Pérez del Molino Martín J, López Arrieta JM, Solano Jaurrieta JJ, Rodríguez Mañas L (eds). *Optimizar los resultados de la cirugía en el adulto mayor a través de la medicina geriátrica. "Innovando, modernizando y haciendo más eficiente la asistencia de las personas mayores"*. Santander: Editorial Montañas de papel, 2017; pp: 469- 489.
  23. Pérez del Molino Martín J, Sanz-Aranguez MJ. Síndromes geriátricos:

- los gigantes de la geriatría, ¿cuáles son los nuevos?. En: López Esqueda FJ, González González GR, González Rubio MV, Reyna Carrizales ML (eds). *Síndromes Geriátricos*. San Luis de Potosí (Mexico): Dirección de Fomento Editorial y Publicaciones, 2020; pp: 19- 58.
24. Rochon PA. Drug prescribing for older adults. UpToDate, Sept 12, 2023 [https://www.uptodate-com.scsalud.a17.csinet.es/contents/drug-prescribing-for-older-adults?search=prescribir%20droga%20en%20el%20adulto&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate-com.scsalud.a17.csinet.es/contents/drug-prescribing-for-older-adults?search=prescribir%20droga%20en%20el%20adulto&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
25. Rodriguez Couso, M. Intervenciones geriátricas en el mayor con cáncer basadas en la valoración geriátrica integral. Áreas de optimización: lo que el geriatra puede aportar al equipo multidisciplinar. *Nutr. Hosp* [online] 2020; 37: 38-47.
26. Sekhoacha M, Riet K, Motloung P, Gumenku L, Adegoke A, Mashele S. Prostate Cancer Review: Genetics, Diagnosis, Treatment Options, and Alternative Approaches. *Molecules*. 2022 Sep 5;27(17):5730. doi: 10.3390/molecules27175730. PMID: 36080493; PMCID: PMC9457814.
27. Sharma M, Loh KP, Nightingale G, Mohile SG, Holmes HM. Polypharmacy and potentially inappropriate medication use in geriatric oncology. *J Geriatr Oncol*. 2016 Sep;7(5):346-53. doi: 10.1016/j.jgo.2016.07.010. Epub 2016 Aug 3. PMID: 27498305; PMCID: PMC5037024.
28. Steinman M, Reeve E. Deprescribing. UpToDate, Octubre 30, 2023 [https://www.uptodate-com.scsalud.a17.csinet.es/contents/deprescribing?search=Drug%20prescribing%20for%20older%20adults&sectionRank=2&usage\\_type=default&anchor=H2935778044&source=machineLearning&selectedTitle=3~150&display\\_rank=3#H2935778044](https://www.uptodate-com.scsalud.a17.csinet.es/contents/deprescribing?search=Drug%20prescribing%20for%20older%20adults&sectionRank=2&usage_type=default&anchor=H2935778044&source=machineLearning&selectedTitle=3~150&display_rank=3#H2935778044)
29. Teo MY, Rathkopf DE, Kantoff P. Treatment of Advanced Prostate Cancer. *Annu Rev Med*. 2019 27; 70: 479-499. doi: 10.1146/annurev-med-051517-011947. PMID: 30691365; PMCID: PMC6441973.
30. Turner JP, Shakib S, Bell JS. Is my older cancer patient on too many medications? *J Geriatr Oncol*. 2017; 8: 77-81. doi: 10.1016/j.jgo.2016.10.003. Epub 2016 Nov 11. PMID: 27840102.



Sociedad Española  
de Geriátría y Gerontología

Patrocinado por

**GSK**

** Abbott**