



UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE TOXICIDAD POR QUIMIOTERAPIA Y EVALUACIÓN DE  
MODELOS PREDICTORES DE RIESGO EN ONCOLOGÍA GERIÁTRICA

Trabajo final de graduación sometido a la consideración del Comité de la Especialidad  
en Geriátría y Gerontología para optar al grado y título de Especialista en Geriátría y  
Gerontología

Dra. Carla Montero Rodríguez

2021

## **Agradecimiento**

Quiero agradecerle a Dios y a la virgencita por siempre ser luz en mi vida, escuchar los deseos de mi corazón, ayudarme a cumplir mis sueños, guiarme y darme la fortaleza para no rendirme.

A mis papás, por creer en mí, por todo el esfuerzo que han realizado para yo poder cumplir mis sueños, por el apoyo y amor incondicional que me han brindado en todo momento, por sus consejos, por estar siempre a mi lado.

A Daniel por el amor lindo que tenemos, por acompañarme y apoyarme durante estos años, por su paciencia, por esas palabras de aliento en los momentos difíciles, por tantas sonrisas, por compartir sueños y éxitos juntos.

A los R6, más que compañeros, son amigos, mi familia nosocomial. Por todos esos momentos de estrés, de dudas, de cansancio y de felicidad que hemos vivido juntos. Me siento feliz de haber compartido esta etapa de mi vida con ustedes.

A los doctores y profesores, por la paciencia, los consejos, las enseñanzas y la formación que me han brindado durante estos años.

A los pacientitos, que cada día me hacen confirmar que esta especialidad es la más linda que hay.

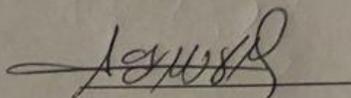
## **Dedicatoria**

Este trabajo es dedicado a mis abuelitos, por los valores inculcados, por sus valiosas enseñanzas, en especial el cuidar de los enfermos y por siempre sentirse orgullosos de su nieta médico. Parte de la decisión de escoger esta linda especialidad fue gracias a ellos.

## Hoja de aprobación del Comité

### Hoja de aprobación del Comité

Este trabajo final de graduación fue aceptado por la subcomisión de la especialidad en Geriatria y Gerontología del programa de postgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Geriatria y Gerontología



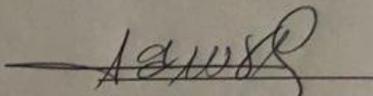
Dr. Daniel Valerio Aguilar

Coordinador de la Especialidad en Geriatria y Gerontología



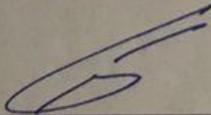
Dr. David Ávalos Chacón

Tutor de la investigación



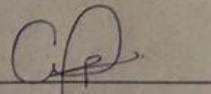
Dr. Daniel Valerio Aguilar

Lector de la investigación



Dr. Fabián Madrigal Leer

Lector de la investigación



Carla Montero Rodríguez

Candidata

## Carta de aprobación filológica

24 de agosto de 2021

Señores  
Sistema de Estudios de Posgrado  
Universidad de Costa Rica

Estimados señores:

La estudiante Dra. Carla Montero Rodríguez, me presentó para revisión filológica el trabajo final de graduación denominado: *Revisión bibliográfica de toxicidad por quimioterapia y evaluación de modelos predictores de riesgo en Oncología Geriátrica*, como requisito para optar al grado y título de Especialista en Geriátrica y Gerontología.

Para los fines pertinentes, hago constar que se le han hecho las correcciones en acentuación, ortografía, puntuación, concordancia gramatical y otros del campo filológico.

Atentamente,

  
María Luisa Rodríguez Alpizar  
Lic. en Filología Española, código 15531  
Colegio de Licenciados y Profesores  
Tel. 8993 -1021

## Índice

Agradecimiento .....	I
Dedicatoria .....	II
Hoja de aprobación del Comité .....	III
Carta de aprobación filológica .....	IV
Listado de abreviaturas.....	VIII
Objetivo general .....	XI
Objetivos específicos .....	XII
Resumen.....	XIII
Abstract .....	XIV
1. Capítulo I. Introducción .....	1
2. Capítulo II. Marco teórico.....	3
2.1. Cáncer y envejecimiento .....	3
2.2 Factores de riesgo propios del envejecimiento que influyen en la toxicidad al tratamiento del cáncer.....	7
2.2.1. Envejecimiento fisiológico y sus consecuencias en la tolerancia a la quimioterapia .....	8
2.2.1.1 Envejecimiento cardiovascular .....	8
2.2.1.1.1 Toxicidad cardíaca .....	10
2.2.1.2 Envejecimiento cerebral .....	12

2.2.1.2.1 Toxicidad neurológica .....	14
2.2.1.3 Envejecimiento renal.....	18
2.2.1.3.1 Toxicidad renal.....	20
2.2.1.4 Envejecimiento hematológico.....	23
2.2.1.4.1 Toxicidad hematológica .....	25
2.2.1.5 Envejecimiento gastrointestinal .....	28
2.2.1.5.1 Toxicidad gastrointestinal.....	31
2.2.1.6 Envejecimiento musculoesquelético .....	33
2.2.1.6.1 Toxicidad musculoesquelética .....	35
2.2.2 Cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos en el envejecimiento .....	37
2.3.2.1 Cambios farmacocinéticos y toxicidad relacionada a la farmacocinética .....	37
2.3.2.2 Cambios farmacodinámicos y toxicidad relacionada a la farmacodinamia .....	41
2.2.3 Factores geriátricos asociados a un aumento de la toxicidad.....	43
2.2.3.1 Comorbilidades.....	43
2.2.3.2 Cognición.....	44
2.2.3.3 Apoyo social y psicológico.....	45
2.2.3.4 Nutrición.....	47
2.2.3.5 Polifarmacia .....	48

2.2.3.6 Fragilidad .....	49
2.3 Escalas de predicción de riesgo de toxicidad por quimioterapia.....	51
2.3.1 Criterios comunes de toxicidad del National Cancer Institute .....	51
2.3.2 Evaluación del estado funcional .....	52
2.3.3 Valoración geriátrica integral (VGI).....	56
2.3.4. Herramientas de tamizaje en geriatría .....	58
2.3.4.1 Geriatric 8 (G8) .....	59
2.3.4.2 Vulnerable Elders Survey (VES-13) .....	60
2.3.5 Modelos predictores de toxicidad por quimioterapia.....	61
2.3.5.1 Chemotherapy Risk Assessment Scale for High Age Patients (CRASH). 62	
2.3.5.2 Cancer and Aging Research Group chemotoxicity calculator (CARG) ....	63
3. Capítulo III. Conclusiones.....	67
4. Capítulo IV. Recomendaciones.....	70
5. Capítulo V. Bibliografía .....	73
6. Capítulo VI. Anexos.....	83

### Listado de abreviaturas

- Aclaramiento endógeno de creatinina (AEC)
- Actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD)
- Cancer and Aging Research Group chemotoxicity calculator (CARG)
- Chemotherapy Risk Assessment Scale for High Age Patients (CRASH)
- Citocromo P-450 isoenzima 3A4 (CYP3A4)
- Citocromo P450 (CYP450)
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)
- Criterios de detección de formulación para personas mayores (STOPP)
- Criterios de detección para alertar a los médicos sobre el tratamiento adecuado (START)
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)
- Escala de puntuación acumulativa de enfermedad en geriatría (CIRS-G)
- Evaluación de las actividades básicas de la vida diaria (ABVD)
- Factor derivado de plaquetas (PDGF)
- Factor de crecimiento de hepatocitos (HGF)
- Factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)
- Factor de crecimiento insulínico tipo 1(IGF-1)
- Food and Drug Administration (FDA)
- Geriatric 8 (G8)
- Karnofsky Performance Status (KPS)
- Mini-Nutritional Assessment (MNA)

- Mini Examen mental de Folstein (MMSE).
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)
- Prueba corta de desempeño (SPPB)
- Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO)
- Sociedad Internacional de Oncología Geriátrica (SIOG)
- Tirosina quinasa (TKI)
- Valoración geriátrica integral (VGI)
- Vulnerable Elders Survey (VES-13)

UNIVERSIDAD DE  
COSTA RICASEP Sistema de  
Estudios de Posgrado**Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.**

Yo, Carla Montero Rodríguez, con cédula de identidad 114150803, en mi condición de autor del TFG titulado Toxicidad por Quimioterapia y Evaluación de Modelos predictores de riesgo en Oncología geriátrica.

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI  NO \*

\*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: \_\_\_\_\_ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

**FIRMA ESTUDIANTE**

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

## **Objetivo general**

Describir los cambios relacionados con el envejecimiento que predisponen a toxicidad por quimioterapia en el adulto mayor oncológico.

### **Objetivos específicos**

1. Describir los cambios fisiológicos propios del envejecimiento que predisponen a toxicidad por quimioterapia en el adulto mayor con cáncer.
2. Analizar los efectos secundarios debido a la quimioterapia en el adulto mayor oncológico.
3. Detallar la relación entre la presencia de síndromes geriátricos y el riesgo de presentar toxicidad por quimioterapia en oncología geriátrica.
4. Identificar la o las escalas más apropiadas para predecir toxicidad por quimioterapia en el adulto mayor con cáncer.

## Resumen

El cáncer es una enfermedad que ocurre principalmente en los adultos mayores y se espera que aumente durante los próximos años.

Los cambios fisiológicos asociados a la edad, la disminución de la reserva fisiológica en los sistemas orgánicos, los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos, así como la comorbilidad, el estado cognitivo, nutricional, funcional y la presencia de síndromes geriátricos generan un impacto significativo en la farmacología de los antineoplásicos, lo cual puede llegar a afectar la tolerancia y la respuesta a la quimioterapia e incrementar el riesgo de toxicidad.

Teniendo en cuenta lo anterior, para tomar decisiones terapéuticas de forma individualizada y anticipar efectos adversos graves, es importante identificar a los adultos mayores que están en riesgo, mediante el uso de modelos de predicción del riesgo de toxicidad. La Valoración Geriátrica Integral (VGI) es la herramienta principal para evaluar a los adultos mayores con cáncer, pero al requerir más tiempo para ser implementada, se han creado herramientas breves, que combinan la evaluación geriátrica y oncológica, que ayudan a predecir el riesgo de toxicidad por quimioterapia.

Con esta revisión se busca identificar los factores de riesgo asociados con toxicidad a la terapia oncológica y las herramientas disponibles para predecir dicho evento.

Palabras clave: cáncer, adulto mayor, quimioterapia, riesgo de toxicidad, evaluación geriátrica.

## **Abstract**

Cancer is a disease that occurs mainly in older adults and is expected to increase over the next several years.

The physiological changes associated with age, the decrease in the physiological reserve in the organ systems, the pharmacokinetic and pharmacodynamic changes, as well as the comorbidity, the cognitive, nutritional, functional status and the presence of geriatric syndromes, generate a significant impact on the pharmacology of antineoplastics, which can affect tolerance and response to chemotherapy and increase the risk of toxicity.

Taking the above into account, in order to make individualized therapeutic decisions and anticipate serious adverse effects, it is important to identify older adults who are at risk, through the use of toxicity risk prediction models. The Comprehensive Geriatric Assessment (VGI) is the main tool for evaluating older adults with cancer, but since it requires more time to implement, brief tools have been created, which combine geriatric and oncological assessment, which help to predict risk chemotherapy toxicity.

This review seeks to identify the risk factors associated with toxicity to cancer therapy and the tools available to predict said event.

**Key words:** Cancer, elderly, chemotherapy, risk of toxicity, geriatric evaluation.

## 1. Capítulo I. Introducción

El aumento en la esperanza de vida ha generado un cambio en la configuración de la pirámide poblacional, incrementando la población adulta mayor. Se estima que para el año 2030 habrá un billón de adultos mayores en todo el mundo (1,2).

El cáncer, principalmente, se conoce como una enfermedad de las personas mayores, aproximadamente el 70 % de los pacientes con cáncer tienen 65 años o más y se espera que aumente de forma significativa durante los próximos 20 años (3).

El envejecimiento es un proceso complejo y la edad cronológica, a menudo, no refleja la edad biológica. Los adultos mayores forman un grupo muy heterogéneo y los cambios fisiológicos relacionados con la edad, el estado de salud, el estado cognitivo, nutricional, funcional y la reserva física pueden llegar a afectar la tolerancia a la quimioterapia, incrementar el riesgo de toxicidad e influir en la respuesta al tratamiento.

Asimismo, influye la comorbilidad, ya que, al requerir de la prescripción de varias líneas de tratamiento para lograr el control óptimo de las patologías, incrementa el riesgo de interacciones medicamentosas; en el caso de los pacientes mayores con cáncer, las comorbilidades y la polifarmacia hacen más difícil la decisión terapéutica e incrementan el riesgo de toxicidad por quimioterapia. También los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos que ocurren con el envejecimiento, así como la baja tolerancia de los tejidos, conducen a un estrecho margen terapéutico e incremento en el riesgo de toxicidad (1,4).

El cáncer en sí agrega mayor complejidad al proceso de envejecimiento, al incrementar la probabilidad de desarrollar deterioro funcional, deterioro cognitivo, malnutrición, dependencia y síndromes geriátricos (2,4).

La quimioterapia es uno de los pilares del tratamiento para los distintos tipos de cáncer en el adulto mayor, pero el riesgo a desarrollar efectos tóxicos secundarios es elevado, además sigue representando un desafío terapéutico en el anciano.

Existe menos evidencia para guiar las decisiones de tratamiento de quimioterapia en esta población, ya que los principales datos disponibles sobre la eficacia y toxicidad de los tratamientos antineoplásicos en adultos mayores provienen de ensayos clínicos, sin embargo, son infrarrepresentados en dichos estudios. Menos del 20 % de los pacientes incluidos tienen  $\geq 65$  años y menos del 10 % son mayores de 75 años (4-6).

La toxicidad por quimioterapia es una consideración importante en el adulto mayor con cáncer al tomar decisiones sobre el tratamiento. Alrededor del 50 % de los que reciben quimioterapia experimentarán una toxicidad grave (grado 3 a 5) durante el transcurso del tratamiento, lo cual puede suponer una disminución de la calidad de vida, incrementar los ingresos hospitalarios y el cese temprano del tratamiento (1,7).

Los modelos de predicción clínica son de gran importancia al permitir distinguir a los pacientes mayores con cáncer, con bajo o alto riesgo de toxicidad por quimioterapia, ayudan a optimizar las decisiones de tratamiento, mejorar la atención al paciente y brindar una terapia individualizada (7).

## 2. Capítulo II. Marco teórico

### 2.1. Cáncer y envejecimiento

El envejecimiento puede aumentar la susceptibilidad de diferentes tejidos al iniciar el proceso de carcinogénesis y, usualmente, facilitar su promoción y progresión (8).

La primera etapa de la carcinogénesis es la iniciación, la cual ocurre a nivel del genoma, donde carcinógenos físicos o químicos (como el tabaquismo, la dieta, el consumo de alcohol, la promiscuidad sexual, los productos industriales, la radiación ultravioleta) y ciertos virus oncogénicos, provocan un cambio irreversible en la célula, que predispone a la transformación maligna (8,9).

La promoción es la segunda etapa y consta de una fase proliferativa, donde se da crecimiento tisular con la formación del tumor. En esta etapa participan diversos factores de crecimiento, tales como el factor derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), el estimulante de crecimiento de colonias, factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), entre otros; además de receptores de factores de crecimiento, así como la angiogénesis y degradación de las matrices extracelulares.

Estos son conocidos como promotores que inducen la proliferación celular de una célula iniciada (8,10).

La progresión es la última etapa en el desarrollo del cáncer y es donde la célula se transforma de premaligna a maligna. También involucra la capacidad del tumor de invadir tejidos vecinos o a distancia (8,10).

Existen varias teorías que podrían favorecer el desarrollo de tumores en la vejez

(Anexo 1), las cuales son:

1. Prolongada exposición a carcinógenos: a lo largo de la vida estamos continuamente en contacto con agentes carcinógenos endógenos y exógenos, los cuales se acumulan con los años, llevando a la formación eventos celulares, como el desarrollo de mutaciones somáticas. La célula mutada con el tiempo pasa a ser una célula maligna y posteriormente un tumor detectable (8,11).

2. Alteraciones del sistema inmunitario: el envejecimiento del sistema inmunológico, también conocido como inmunosenescencia, es un proceso natural que ocurre con la edad y conduce a una disminución de la función inmunológica. Se caracteriza por una disminución de la inmunidad adaptativa, una disminución de la resistencia a las infecciones y un aumento del riesgo autoinmune (12).

Se ha visto una disminución de la tasa de la función inmune dependiente de células T relacionado con la edad, acumulando defectos que pueden aumentar el daño del sistema inmunológico, la susceptibilidad a enfermedades, la aparición y progresión de tumores malignos en el anciano y disminución de la eficiencia de respuestas inmunes antitumorales (8,12).

3. Reducción de la capacidad para la reparación del ADN: la acumulación de daño en el ADN, a nivel del genoma, es posible que sea más difícil de reparar en células envejecidas. Se ha observado que la disminución en la reparación del ADN secundario a la edad, seguido de daño por carcinógenos como la radiación, suele ser genotóxico. Esto contribuye al desarrollo de tumorigénesis al aumentar la probabilidad de mutaciones

en genes que regulan la proliferación y la supervivencia celular, y al desarrollarse aberraciones cromosómicas (8,13).

4. Incremento o disminución de la actividad de los genes supresores tumorales y activación de los oncogenes: con el envejecimiento se ha observado que se da un aumento de este proceso, como resultado de la elevada activación en la evolución clonal diferencial. Debido al aumento de las mutaciones asociadas a la edad se da una pérdida de la función y alteración en los genes supresores tumorales (8).

5. Acortamiento de los telómeros: con la edad se da el acortamiento progresivo de la porción terminal de todos los cromosomas, proceso que parece estar relacionado con la proliferación celular controlada. Los telómeros cumplen una función principal, la cual es permitir a las células dividirse sin que se dé pérdida de los genes. Al perder esta función, se desarrolla una inestabilidad cromosómica, que favorece las mutaciones en secuencias de genes oncogénicos o genes supresores de tumores.

Por otra parte, sin la presencia de telómeros los extremos cromosómicos podrían unirse y atenuar el patrón genético de la célula, ocasionando un mal funcionamiento celular, llegando a producir un proceso neoplásico (1).

También se ha observado que el acortamiento de los telómeros relacionados con la edad podrían conducir a un acúmulo de células senescentes, lo que exacerba el proceso de envejecimiento al secretar citocinas inflamatorias que inducen daño oxidativo sistemático y tumorigénesis celular (13).

6. Alteraciones del metabolismo: la atenuación gradual de las funciones primordiales, como son el metabolismo hepático y la eficiencia de la depuración renal, implican una

menor metabolización y excreción de productos potencialmente carcinógenos, permaneciendo más tiempo en el cuerpo y con mayores probabilidades de infligir daño (14).

También se da mayor vulnerabilidad a los agentes carcinógenos por la atrofia de las mucosas digestivas, la disminución o pérdida de las secreciones gástricas o la tendencia a la disminución de la peristalsis (11).

Por último, si se toma en cuenta que el proceso del envejecimiento patológico desemboca en una disminución de la reserva fisiológica y desarrollo de comorbilidades, es esperable pensar que la persona en tales circunstancias sea más vulnerable de generar un proceso maligno y tener menos posibilidades de superarlo (14).

## **2.2 Factores de riesgo propios del envejecimiento que influyen en la toxicidad al tratamiento del cáncer**

Los adultos mayores con cáncer suelen recibir tratamiento antineoplásico subóptimo, principalmente por la falta de información basada en evidencia y el temor del incremento de la toxicidad. Es importante determinar cuáles son los factores asociados a un aumento de la toxicidad en esta población (6).

El envejecimiento es un proceso multidimensional e individualizado que implica un declive constante de la capacidad de reserva fisiológica en la mayoría de los sistemas orgánicos y una alteración en otros. Estos cambios no se pueden predecir en función de la edad y tampoco son resultado de procesos patológicos, pero aumentan la vulnerabilidad a sufrir una enfermedad, modifican la farmacocinética y farmacodinamia de los fármacos, así como la tolerancia de los tejidos (Anexo 2), generando un margen terapéutico estrecho y un aumento en el riesgo de desarrollar toxicidad con quimioterapia (4,6).

Teniendo en cuenta dichos cambios y condiciones médicas asociadas, se deben ajustar las terapias, las dosis e intervalos de los antineoplásicos, lo cual puede modificar la eficacia y toxicidad de los tratamientos. Además se deben evitar las interacciones farmacológicas con los medicamentos de uso crónico para el control de las comorbilidades (1).

### **2.2.1. Envejecimiento fisiológico y sus consecuencias en la tolerancia a la quimioterapia**

El envejecimiento suele ir acompañado de cambios en la mayor parte de las células, tejidos, órganos y sistemas del cuerpo, los cuales probablemente sean la base de la pérdida de reserva fisiológica relacionada con la edad. Muchos de los cambios fisiológicos pueden no ser relevantes en condiciones normales, pero ante la presencia de comorbilidad médica, poca reserva fisiológica y factores de estrés fisiológico, como el cáncer y su tratamiento, se pueden hacer evidentes; incrementando los riesgos de la quimioterapia, tales como la toxicidad relacionada con el tratamiento y la disminución en la calidad de vida del individuo (15).

Los quimioterapéuticos actúan sobre las células cancerígenas, derivadas de células sanas, por lo que cualquier medicamento que actúe sobre ellas también lo hará sobre las demás células del organismo, generando una serie de efectos secundarios sobre el resto de organismo. En la mayoría de los casos se trata de efectos citotóxicos, es decir, efecto tóxico del fármaco sobre las células sanas (6).

#### **2.2.1.1 Envejecimiento cardiovascular**

Los cambios fisiológicos en el sistema cardiovascular generan una disminución de la reserva funcional cardíaca, lo que limita la capacidad para tolerar el estrés. Los efectos nocivos de esta disminución se acentúan aún más ante la presencia de enfermedad cardiovascular (16).

Con el envejecimiento se producen importantes cambios cardiovasculares, entre ellos, el incremento de la rigidez arterial, disfunción endotelial y la reducción de la elasticidad

y distensibilidad de grandes arterias; esto ocurre como resultado de los cambios estructurales de la pared arterial, aumento de la actividad elastolítica y colagenolítica, disminución de la función vasodilatadora dependiente de endotelio y el desarrollo de procesos inflamatorios. Condiciones tales como, hipertensión arterial, diabetes mellitus, síndrome metabólico y enfermedad renal crónica (comorbilidades frecuentes en el adulto mayor), aceleran el remodelado arterial y la disfunción endotelial produciendo aumentos más rápidos de la rigidez arterial.

Estos cambios pueden generar el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda y fibrosis intersticial (17,18).

La hipertrofia cardíaca que se observa en el envejecimiento, se puede acompañar de una disminución en el número total de cardiomiocitos, secundaria a necrosis y apoptosis, esto sobre todo se manifiesta en el tejido de conducción, con un incremento en el tiempo de conducción del nódulo sinoatrial, lo cual produce que los trastornos del ritmo como la fibrilación atrial y los bloqueos atrioventriculares, sean mucho más frecuentes en esta edad (17).

Con la edad se da una disminución de la distensibilidad ventricular, que conduce a una reducción del llenado diastólico temprano y a una disfunción diastólica. Además, las respuestas cronotrópicas e inotrópicas a la estimulación simpática están disminuidas. En reposo no hay cambios en la fracción de eyección, pero durante el esfuerzo o el ejercicio el aumento de la fracción de eyección se atenúa. Esto genera que incluso los adultos mayores con función sistólica normal sean más propensos a sufrir insuficiencia cardíaca(16).

### **2.2.1.1.1 Toxicidad cardíaca**

Se estima que el riesgo de toxicidad cardiovascular se duplica por cada aumento de edad de diez años. El principal factor de riesgo en la población anciana es la presencia de comorbilidad cardiovascular, especialmente hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus y enfermedad coronaria. Las complicaciones cardiovasculares se encuentran entre las más frecuentes y potencialmente graves (1,19).

Los adultos mayores que se someten a quimioterapia tienen un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca sintomática, arritmia cardíaca y vasoespasmo que provocan angina o infarto. La edad avanzada es un factor de riesgo bien reconocido que incrementa la probabilidad de insuficiencia cardíaca congestiva relacionada con los medicamentos (16).

Las antraciclinas en general, principalmente la doxorubicina y daunorrubicina, son los antineoplásicos que con mayor frecuencia se encuentran implicados en el desarrollo de cardiotoxicidad, incluso a dosis bajas en una población con lesiones preexistentes. Inicialmente se dan anomalías en el electrocardiograma e hipotensión arterial, cambios que pueden ser transitorios y no obligan a suspender el tratamiento de un 2 % a 30 % de pacientes, pero también pueden progresar hacia una miocardiopatía con clínica de insuficiencia cardíaca (6,19).

La cardiotoxicidad que se produce es dosis dependiente. Para doxorubicina, después de una dosis acumulada de 450 mg / m<sup>2</sup>, se incrementa el riesgo de insuficiencia

cardíaca congestiva y miocardiopatía clínica, presentando los individuos mayores de 65 años una mayor incidencia de la enfermedad en comparación con los más jóvenes.

La disfunción diastólica es un signo temprano de toxicidad cardíaca por antraciclinas, por lo que se deben obtener medidas ecocardiográficas de la función diastólica ante la sospecha de dicha condición.

El envejecimiento también es un factor de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca asociada con el tratamiento con ciclofosfamida y cisplatino (6,16).

Otros agentes también ocasionan complicaciones cardíacas no relacionadas con las antraciclinas, como lo es el trastuzumab, un fármaco que se utiliza para tratar el cáncer de mama HER-2, que se ha asociado con disminución de la fracción de eyección en un 4% y 22 % y falla cardíaca severa en un 1 %. El riesgo incrementa cuando se coadministra con antraciclinas, y depende principalmente de la preexistencia de comorbilidades más que de la edad avanzada propiamente. El deterioro de la función ventricular izquierda es reversible, usualmente con la suspensión del fármaco (1).

Los inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular pueden generar hipertensión, miocardiopatía, proteinuria y eventos trombóticos; siendo la hipertensión la más común en un 25 % a 80 % de los casos y la edad un importante factor de riesgo asociado.

En un análisis de cinco ensayos aleatorizados, de pacientes con varios tipos de cáncer metastásico tratados con bevacizumab, demostraron que la edad mayor de 65 años es un factor de riesgo independiente para eventos tromboembólicos arteriales, en particular, si dicho medicamento es administrado con otros fármacos

quimioterapéuticos o existe el antecedente de eventos trombóticos arteriales previos (1,19).

Algunos inhibidores de la tirosina quinasa se han relacionado con una alta incidencia de insuficiencia cardíaca, lo cual genera preocupación en individuos de edad avanzada que usualmente presentan comorbilidad cardíaca. Por otra parte, fármacos como el pazopanib, el crizotinib (aprobados para sarcoma de tejidos blandos y cáncer de pulmón de células no pequeñas, respectivamente), y el vandetanib tienen advertencia de la Food and Drug Administration (FDA) por una posible prolongación del intervalo QT e incluso con muertes relacionadas a la administración de este último fármaco (1,19).

Otros efectos adversos cardíacos secundarios a fármacos antineoplásicos son insuficiencia cardíaca y arritmias con alemtuzumab y rituximab, retención de fluidos e insuficiencia cardíaca con imatinib e isquemia cardíaca con capecitabina, la cual ha sido descrita en un 9 % de los pacientes (16).

Es importante informar a los pacientes y familiares sobre estas complicaciones, ya que en los adultos mayores la calidad de vida es tan importante como el control del cáncer y esto incide en la toma de decisiones (1).

### **2.2.1.2 Envejecimiento cerebral**

El envejecimiento está asociado con cambios anatómicos y fisiológicos en los sistemas nerviosos central y periférico.

En el anciano ocurre una pérdida neuronal, la cual da como resultado una disminución del volumen cerebral (aproximada del 30 % de la masa cerebral, principalmente en la

materia gris, hacia los 80 años), y un agrandamiento de los ventrículos cerebrales. Se observa una reducción en el flujo sanguíneo cerebral, además de alteración en el metabolismo de la glucosa en el cerebro (20,21).

Se han descrito alteraciones en vías de neurotransmisores centrales importantes, como la colinérgica y la serotoninérgica, asociándose a efectos secundarios sobre la memoria, la función motora y el estado de ánimo.

Los cambios en la función cognitiva asociados a la edad se correlacionan con cambios morfológicos y funcionales en el sistema nervioso central, los cuales, no son uniformes siendo la memoria, las funciones ejecutivas y la atención, las esferas cognitivas más afectadas, con enlentecimiento en el procesamiento de la información y reducción en la capacidad de alternar el foco de atención (17).

Por otra parte, con la edad avanzada a nivel del sistema nervioso periférico se produce una pérdida de las fibras sensitivas, motoras y autonómicas, con un descenso de las velocidades de conducción aferente y eferente, y una disminución progresiva de la velocidad de la señal de transducción dentro del cerebro y de la médula espinal. El número de células musculares inervadas por cada axón se reduce, provocando la denervación y la atrofia muscular. También con el envejecimiento hay un deterioro de la mielina, atribuible a la disminución de los niveles de proteínas de mielina periférica, incluidas la glicoproteína Po y la proteína de mielina periférica. Estos cambios contribuyen a un incremento en la prevalencia de neuropatía periférica, además de alteraciones en la sensación, el equilibrio, la coordinación y el movimiento (20–22).

Con la edad se dan cambios en el sistema nervioso autónomo, con una disminución de la actividad parasimpática y un aumento del tono simpático.

Además, se da una menor capacidad de los barorreceptores del arco aórtico y del seno carotídeo para responder a los cambios en la presión arterial, haciendo que la respuesta de la frecuencia cardíaca a los cambios de la presión arterial sea menor.

Esta combinación de disfunción autonómica y disfunción de los barorreceptores relacionada con el envejecimiento puede llevar al desarrollo de hipotensión postural y posprandial, y con una disminución de la actividad refleja de los barorreceptores, se puede dar una depresión del nodo sinusal, el síndrome del seno carotídeo y el síncope (20).

#### **2.2.1.2.1 Toxicidad neurológica**

Los adultos mayores son más susceptibles al desarrollo de neurotoxicidad secundario al uso de antineoplásicos, debido a una disminución en la reserva fisiológica cerebral y la presencia de comorbilidades de fondo, especialmente si tienen alguna enfermedad neurológica previa como neuropatía diabética (19).

Los agentes derivados del platino y los agentes antimicrotúbulos (paclitaxel, docetaxel, vincristina, vinorelbina, entre otros) producen toxicidad neurológica periférica, la cual es común y a la vez limita la dosis de muchos quimioterapéuticos.

El grado de daño nervioso asociado con la quimioterapia depende no solo del fármaco y de la dosis acumulada total, sino también de los cambios relacionados con la edad en el sistema nervioso periférico, incluida la disminución de la mielina del nervio

periférico y del daño nervioso preexistente por diabetes, alcohol o neuropatías hereditarias.

La neuropatía periférica inducida por quimioterapia puede producir alteraciones sensoriales, déficits motores y síntomas autonómicos tales como hipotensión postural, constipación, retención urinaria y disfunción sexual. Dichas alteraciones interfieren en las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria, contribuyen al desarrollo de problemas de movilidad, incrementan el riesgo de caídas, pueden llegar a ser incapacitantes y afectar negativamente la calidad de vida. El riesgo es aún mayor, cuando se utilizan esquemas con dos fármacos neurotóxicos en lugar de uno y, en aquellos pacientes que tienen alguna dependencia funcional previa (19,21).

De acuerdo con los criterios de toxicidad del National Cancer Institute (CTCAE versión 5.0), la toxicidad por quimioterapia de la neuropatía periférica tanto motora como sensitiva se puede clasificar en: asintomática (grado 1), síntomas moderados que limitan las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) (grado 2), síntomas severos que limitan las actividades básicas de la vida diaria (ABVD) o autocuidado (grado 3), síntomas severos con consecuencias potencialmente mortales que ameritan una intervención urgente (grado 4) y muerte (grado 5) (23).

El manejo de la neurotoxicidad consiste principalmente en reducir las dosis de los fármacos responsables. En cuanto a la neuropatía no existen tratamientos que la reviertan, pero se pueden implementar medidas para prevenir o reducir su aparición, desde identificar a los pacientes en riesgo de desarrollarla previo a iniciar el tratamiento, como minimizar el uso o la combinación de agentes neurotóxicos. Si la

neuropatía se desarrolla y progresa se debe considerar la interrupción de dichos agentes (21).

El metotrexato y la ifosfamida generan toxicidad neurológica central y los análogos de purina (fudarabina, cladribina, pentostatina) causan neurotoxicidad letal en dosis elevadas. Por otra parte, los pacientes de edad avanzada son susceptibles a la toxicidad cerebelosa por citarabina, el esquema de administración, la dosis y la presencia de disfunción hepática o renal se consideran los principales factores que influyen en el desarrollo de esta complicación. El desequilibrio y los trastornos de la marcha relacionados con la edad tienen implicaciones para el uso de antineoplásicos con toxicidad cerebelosa (19,22).

Se debe tomar en cuenta que los fármacos para alivio sintomático del dolor, parestesias o disestesias, tales como gabapentina o pregabalina pueden provocar somnolencia y confusión en los ancianos (19).

Los adultos mayores con cáncer pueden tener deterioro cognitivo inicial, lo cual les confiere un mayor riesgo de desarrollo de delirio durante el tratamiento y de deterioro cognitivo a largo plazo después del tratamiento. Además, múltiples quimioterapéuticos que involucran el cerebro y áreas adyacentes se han asociado con cambios cognitivos agudos y crónicos (21).

Reena V et al., en el análisis de dos estudios prospectivos identificaron una asociación entre la presencia de deterioro cognitivo, identificado por tamizaje cognitivo, y un mayor riesgo de desarrollar toxicidad grave por quimioterapia, en adultos mayores con

cáncer y bajo nivel educativo, esto comparado con adultos mayores con cáncer y cognición normal (24).

Los cambios a nivel cognitivo pueden afectar la adherencia a los tratamientos, a los horarios establecidos para la medicación y llevar a la pérdida de citas médicas. También tiene implicaciones en cuanto a una disminución de la vigilancia atenta de los efectos secundarios peligrosos de los fármacos antineoplásicos, incrementando el riesgo de delirio (22).

En estos pacientes se debe minimizar la polifarmacia, especialmente el uso de fármacos anticolinérgicos y benzodiazepinas. Se debe utilizar la dosis más baja posible para los medicamentos necesarios y cuando se requiera el uso de opioides la dosis inicial debe ser baja e irse ajustando lentamente.

También se deben tomar en cuenta los desequilibrios hídricos y de electrolitos, corrigiendo las anomalías y previniendo la deshidratación, ya que pueden contribuir al desarrollo de delirio y alteraciones en el funcionamiento cognitivo.

Dados los efectos nocivos de la toxicidad de la quimioterapia, en los adultos mayores es importante establecer un nivel de referencia basal del funcionamiento cognitivo previo al inicio del tratamiento antineoplásico y realizar evaluaciones continuas durante el tratamiento para identificar cambios en el estado cognitivo (17).

Por último, los pacientes de edad avanzada con efectos secundarios de la quimioterapia, como náuseas, vómitos y diarrea, con la consiguiente contracción del volumen, tienen mayor susceptibilidad al desarrollo de confusión, síncope, y caídas, esto

principalmente, por los mecanismos alterados de respuesta al cambio postural en la presión arterial y la disminución del flujo sanguíneo cerebral (22).

### **2.2.1.3 Envejecimiento renal**

La senescencia renal es un proceso multifactorial caracterizado por cambios anatómicos y funcionales que se acumulan a lo largo de la vida. Influyen factores genéticos, factores ambientales, exposición a enfermedades crónicas e incluso la inflamación crónica (25).

La masa renal alcanza un tamaño de aproximadamente 400 g y 12 cm de longitud en la cuarta década de la vida, luego disminuye gradualmente hasta cerca de 300 g hacia la novena década. La reducción es más pronunciada en la corteza renal que en la médula, y se correlaciona con la reducción de la superficie corporal (20,25).

Esta evolución se asocia con disminución del número de nefronas funcionantes. Los cambios histológicos usualmente incluyen glomeruloesclerosis, arterioesclerosis, atrofia tubular y fibrosis intersticial (26).

La esclerosis de los glomérulos y la reducción de la lobulación glomerular producen una disminución en la superficie disponible para la filtración, lo cual contribuye al declive de la tasa de filtración glomerular, relacionado con la edad, de aproximadamente 8ml/min/1.73m<sup>2</sup> por década; esto puede verse además influenciado por comorbilidades asociadas, como la hipertensión arterial y las enfermedades cardiovasculares. Por otra parte se da un incremento en la permeabilidad de la membrana basal glomerular con el aumento secundario de la excreción de proteínas (20).

Los túbulos intersticiales se reducen en cantidad, con una disminución notable en su longitud y volumen, además llegan a desarrollar fibrosis intersticial, caracterizada por infiltración de células inflamatorias crónicas, fibrosis en el estroma, atrofia tubular y formación de divertículos, estos últimos principalmente en la nefrona distal y el conducto colector, que pueden llegar a convertirse en quistes renales simples. También se ha demostrado un descenso de aproximadamente un 20 % en la capacidad de concentrar y diluir la orina; exponiendo al adulto mayor a un riesgo elevado de deshidratación e hiponatremia, después de una sobrecarga de volumen, respectivamente.

Usualmente, con el envejecimiento no se afectan los valores basales de electrolitos plasmáticos (sodio, potasio, cloro), y tampoco se observan trastornos hidroelectrolíticos en condiciones de dieta balanceada y disponibilidad de agua para la ingesta, sin embargo, ante cambios agudos la capacidad de adaptarse se ve alterada, lo que explicaría la mayor incidencia de trastornos hidroelectrolíticos en los ancianos hospitalizados (12,13,22).

Los cambios estructurales en la vasculatura renal incluyen hipertrofia intimal y media, arterioloesclerosis y lesiones ateroscleróticas manifiestas.

El flujo plasmático renal disminuye de forma progresiva alrededor de 10 % por década a partir de los treinta años, siendo mayor en la corteza, principalmente en la región juxtamedular; mientras que el flujo medular se encuentra relativamente bien preservado. El origen del flujo plasmático renal reducido se ha asociado con cambios estructurales en la vasculatura renal, particularmente, a nivel postglomerular. La

capacidad de vasodilatación de la arteria renal aferente para aumentar el flujo plasmático renal y la tasa de filtración glomerular, ante sustancias vasoactivas endógenas y exógenas, se ve alterada, esto sobre todo por el desequilibrio entre las acciones vasodilatadora y vasoconstrictora de los riñones envejecidos (20,27).

El aclaramiento de la creatinina se ve reducido con la vejez, asociado principalmente a la disminución de la masa muscular y la excreción urinaria diaria de creatinina que se dan con frecuencia con el envejecimiento (20).

#### **2.2.1.3.1 Toxicidad renal**

Debido a los cambios fisiológicos en el riñón con la edad es común que los pacientes adultos mayores tengan un deterioro previo de la función renal, que puede empeorar ante situaciones de sobrecarga, tales como enfermedad maligna, uso de fármacos antineoplásicos nefrotóxicos u otras condiciones, incrementando el riesgo de desarrollar no solo hiperazoemia prerrenal e hipovolemia, sino también lesión renal aguda o incluso nefropatía crónica (16,19).

El riñón es una de las principales vías de eliminación de los fármacos citostáticos, lo cual lo hace fácilmente vulnerable. Los glomérulos y los túbulos distales son los que con mayor frecuencia se ven afectados, y puede cursar desde asintomático, con elevación de la creatinina y proteinuria, hasta lesión renal aguda anúrica que amerite diálisis peritoneal (28).

Los principales agentes quimioterapéuticos implicados en la nefrotoxicidad son cisplatino y metrotexato a nivel del túbulo renal, y ciclofosfamida e ifosfamida a nivel de la vejiga urinaria.

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de toxicidad renal por cisplatino son hipovolemia (insuficiencia cardíaca, síndrome nefrótico y carcinosis peritoneal), deshidratación, enfermedad renal crónica, asociación a otros fármacos nefrotóxicos (AINES, ifosfamida, ciclosporina, antibióticos aminoglucósidos), aclaramiento de creatinina previo  $<75\text{ml}/\text{min}$  y administración del fármaco en un solo día (en comparación con administrarlo en cinco días). La nefrotoxicidad se manifiesta por necrosis tubular aguda y se documenta clínicamente por uremia, disminución del aclaramiento de creatinina y de forma ocasional hiperuricemia. La lesión renal puede evolucionar entre dos y seis semanas tras su administración (8).

El metrotexato es un fármaco nefrotóxico por precipitación de sus metabolitos en el túbulo renal. Existen diversos factores que pueden incrementar el riesgo de sufrir lesión renal como un aclaramiento endógeno de creatinina reducido, el antecedente de nefrotoxicidad por el uso de otro fármaco, uso de medicamentos que interfieren en la eliminación renal del metrotexato (AINES, aminoglucósidos, inhibidores de la bomba de protones, entre otros), y la depleción de volumen con la consiguiente hipoperfusión renal y disminución del volumen urinario, lo cual a su vez genera una disminución del filtrado glomerular por vasoconstricción de la arteriola aferente exacerbando el daño renal.

El mejor enfoque para reducir la toxicidad renal es la hidratación adecuada, la alcalinización de la orina a un pH de 7.5 o más y discontinuar drogas con interacciones, debiendo monitorizar los niveles del fármaco después de su administración si se utiliza a dosis elevadas (16,28,29).

La ciclofosfamida y la ifosfamida producen toxicidad a nivel tracto urinario, principalmente a nivel vesical. Dicha toxicidad se atribuye a los metabolitos de estos compuestos, el principal la acroleína que es la que produce los efectos tóxicos.

La cistitis hemorrágica es una de las principales complicaciones secundario al uso de estos agentes, y se define como un daño en la mucosa, manifestada como dolor suprapúbico, disuria, urgencia urinaria y en casos severos incontinencia y hematuria.

El Mesna (2 mercaptoetanol sulfonato) contrarresta los efectos tóxicos, de ambos fármacos, uniéndose a la acroleína e inactivándola, sin interferir en la actividad antitumoral. Debe administrarse de forma profiláctica siempre que se administre ifosfamida y ciclofosfamida ante la presencia de factores de riesgo (28).

En población de edad avanzada la creatinina sérica no es un buen indicador de la función renal por lo que se recomienda el cálculo del aclaramiento endógeno de creatinina (AEC) para realizar ajustes de dosis. En el estudio retrospectivo de 41 pacientes con Mieloma Múltiple, realizado por Vargas T., se identificó que basándose únicamente en el valor de creatinina el 46.3 % de los pacientes presentaban lesión renal, sin embargo, al calcular el AEC, el porcentaje se incrementó a un 61 % de pacientes con lesión renal. En otro estudio se reveló que por cada disminución de 10 ml/min en el aclaramiento endógeno de creatinina, las probabilidades de toxicidad por quimioterapia se incrementaban en un 12 %, independientemente del tipo de quimioterapia recibida (19,30).

Por último, es más probable que las reacciones adversas a los medicamentos sean graves y poco autoinformadas. Para prevenir el deterioro de la función renal durante el

tratamiento, se considera importante hidratar adecuadamente al paciente, evitar el uso concomitante de otros fármacos nefrotóxicos necesarios para tratar otras comorbilidades, y prevenir toxicidades que pongan en riesgo la ingesta de agua o faciliten pérdidas, como náuseas y vómitos, mucositis o diarreas (16,19).

#### **2.2.1.4 Envejecimiento hematológico**

En los adultos, el proceso de la hematopoyesis se desarrolla principalmente a nivel de los huesos planos (cráneo, costillas, esternón, vértebras, escápulas, clavículas, pelvis y la mitad superior del sacro); con la edad el contenido de células adiposas gradualmente se incrementa, pasando a estar ocupada la mayor parte de la cavidad medular por tejido graso; incluso algunos estudios han sugerido una reducción de la celularidad medular, pasando de un 70 % en niños a un 30 % en adultos mayores en la octava década de la vida. Sin embargo, se ha observado que en condiciones de estrés este tejido graso puede llegar a ser reemplazado por tejido hematopoyético funcional.

Con el envejecimiento los cambios en la hematopoyesis no son significativos, pero ante demandas incrementadas o la respuesta al estrés, puede verse comprometida; esto probablemente asociado a diversos factores como lo son la disminución en el número de progenitores hematopoyéticos, cambios en el microambiente medular, disminución en la producción de factores reguladores del crecimiento o a una combinación de todo (31).

Los cambios en el sistema hematopoyético que se pueden desarrollar son disminución de la reserva de la médula ósea, cambios en la concentración de hemoglobina, en los eritrocitos y en las proteínas plasmáticas.

Los eritrocitos pueden desarrollar cambios con el envejecimiento, tales como, disminución de la flexibilidad de las membranas celulares, un ligero aumento de tamaño, una vida útil más corta y una reducción de la actividad metabólica. Ante un aumento de la demanda hematopoyética, la producción de glóbulos rojos por la médula ósea se puede llegar a ver afectada (22).

La concentración de la hemoglobina puede llegar a reducirse con la edad, pero dicha disminución no es lo suficientemente grave para causar anemia. A pesar de que la anemia es más común en el anciano, oscila entre 8 % y 44 %, no debe ser considerada como una respuesta fisiológica al envejecimiento y su presencia indica mayormente patología subyacente, por lo cual se debe de determinar su etiología (20,22).

La función linfocitaria se encuentra funcionalmente comprometida con la edad, en la que se ha logrado documentar un recuento de linfocitos reducidos, con incremento en las células de memoria con proliferación alterada, disminución de células T capaces de responder a nuevos estímulos antigénicos, reducción en la respuesta de anticuerpos dependientes e independientes de células T, incremento en el desarrollo de autoanticuerpos y desviación de los perfiles de citocinas de las células T de IL-2 a IL-4 e interferón gamma (31).

El recuento de los monocitos en adultos mayores permanece inalterado, pero pueden generar un flujo reducido de oxidantes antimicrobianos in vitro, lo cual puede contribuir a mayor susceptibilidad a infecciones con organismos intracelulares.

El envejecimiento no tiene ningún efecto sobre el número total de células polimorfonucleares, pero estudios in vitro han revelado que los neutrófilos de las

personas mayores producen menor cantidad de oxidantes antimicrobianos, en comparación con adultos jóvenes. Por otra parte, se observa una disminución significativa en la capacidad de estas células para movilizarse desde la médula ósea hacia la sangre y también una migración defectuosa a un sitio de lesión.

Existe evidencia, en modelos animales, que con el envejecimiento hay una disminución en la regeneración de leucocitos, por lo que los neutrófilos utilizados no se reemplazan tan rápidamente, y en presencia de una infección importante se da una reducción paradójica en su número. Esto podría explicar la leucopenia observada en los ancianos con sepsis y también puede contribuir al desarrollo de neutropenia temprana durante el uso de agentes quimioterapéuticos.

Con la edad, los cambios asociados en las proteínas plasmáticas incluyen una mayor activación temprana de la cascada de coagulación, un incremento en la viscosidad de la sangre, viscosidad del plasma, rigidez de los glóbulos rojos, mayor cantidad en los productos de degradación de la fibrina y aumento en el nivel de fibrinógeno. Estos cambios pueden conducir a un estado de hipoperfusión y alteración de la microcirculación (22).

#### **2.2.1.4.1 Toxicidad hematológica**

Con el envejecimiento aumenta el riesgo de mielosupresión asociada con la quimioterapia. La mielotoxicidad es el efecto secundario más importante que producen los antineoplásicos, siendo el factor limitante de la dosis para la mayoría de ellos, en particular de los agentes alquilantes (6,19).

Los agentes quimioterapéuticos afectan el sistema hematopoyético actuando directamente sobre la médula ósea, indirectamente sobre el microambiente de la médula ósea, o al interactuar con las células o los factores que regulan la hematopoyesis (28).

La toxicidad puede afectar a la serie granulomonocítica, la serie megacariocítica, o a la serie roja, con más frecuencia a los leucocitos y plaquetas que a los eritrocitos; e incluso puede llegar a producir, a largo plazo, neoplasias secundarias en la médula ósea (6,28).

La neutropenia es la principal toxicidad limitante de la dosis de los antineoplásicos. La neutropenia febril es una complicación grave de la quimioterapia, ya que favorece el desarrollo de infecciones graves y potencialmente letales, principalmente en pacientes con comorbilidades previas, además de que puede comprometer la eficacia de los citostáticos al generar retrasos en la administración del tratamiento y reducción de la dosis (19).

Normalmente, la neutropenia inicia entre los 7 y 9 días de la administración del antineoplásico, adquiriendo su máxima expresión (nadir) a los 10 o 15 días y revierte alrededor de los 18 y 21 días. El riesgo de infección va a depender de la intensidad y duración de la inmunosupresión, especialmente cuando el número de neutrófilos es inferior a  $500 \text{ mm}^3$  y se mantiene por más de cinco días (28).

Las guías clínicas recomiendan el uso de factores estimulantes de colonias en el adulto mayor candidato a tratamiento mielosupresor, ya que han demostrado ser efectivos en la disminución del grado y duración del nadir leucocitario. También establecen que la profilaxis primaria debe administrarse cuando los esquemas terapéuticos conllevan un

riesgo de desarrollar neutropenia febril  $\geq 20\%$ , sin embargo, su administración se debe considerar en pacientes mayores de 65 años con un riesgo del 10 % o 20 %, especialmente si tienen otras comorbilidades asociadas (19).

También, la trombocitopenia es un efecto limitante de la dosis del fármaco y usualmente es secundaria al agente quimioterapéutico administrado, pero se puede desarrollar por infiltración de la médula ósea, debido a la coagulación intravascular diseminada asociada a algunas neoplasias, ser autoinmune (apareciendo sobre todo en la LLC y en los Linfomas) o por distintos medicamentos utilizados en el tratamiento de complicaciones de estos pacientes. La consecuencia inmediata es la susceptibilidad al desarrollo de hemorragia, una de las causas más frecuentes de mortalidad en estos pacientes (6,28).

Actualmente, no se cuenta con ningún tratamiento salvo la transfusión de plaquetas en determinadas indicaciones, lo cual condiciona la modificación o interrupción del tratamiento (19).

Es común que el adulto mayor con cáncer tenga anemia, la cual puede agravarse como consecuencia del tratamiento. La anemia genera una disminución del volumen de distribución de los fármacos, incrementando su concentración máxima y el riesgo de toxicidad.

En grados severos produce astenia, adinamia, fatiga física y mental, aumentando el riesgo de deterioro funcional. También puede descompensar las comorbilidades previas como la enfermedad cardiovascular y la demencia (19).

Uno de los fármacos más anemizantes es el cisplatino y algunos agentes antimetabolitos, alquilantes y la hidroxiurea pueden llegar a producir cambios megaloblásticos, macrocitosis, e incluso anemia sideroblástica (28).

Para el tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer no hematológico secundario a quimioterapia, y de acuerdo con la gravedad y circunstancias clínicas, se utiliza la transfusión de glóbulos rojos o eritropoyetina. Esta última no se recomienda administrar en pacientes con anemia y cáncer si no están recibiendo quimioterapia, en vista que su uso se ha relacionado con un mayor riesgo de eventos tromboembólicos, cefalea y riesgo de hipertensión arterial.

Los estudios muestran datos contradictorios, porque se ha visto que su administración en pacientes con cáncer aumenta la mortalidad, por lo que no se recomienda en pacientes con tratamientos con intención curativa, excepto en el cáncer de pulmón microcítico (19).

#### **2.2.1.5 Envejecimiento gastrointestinal**

Este envejecimiento provoca diversos cambios fisiológicos a lo largo de la mayor parte del tracto gastrointestinal.

En los pacientes ancianos se da una disminución en la amplitud de las contracciones esofágicas, una reducción en el número de ondas peristálticas y un retraso en el vaciamiento esofágico, lo cual puede incrementar el riesgo de disfagia y broncoaspiración, especialmente durante enfermedades agudas y otros factores estresantes (32,33).

También, en algunos estudios se ha documentado una disminución significativa en las presiones del esfínter esofágico superior e inferior, con una reducción importante en las amplitudes de las ondas peristálticas.

Estos cambios podrían explicarse por la pérdida de neuronas entéricas intrínsecas, principalmente las neuronas mientéricas colinérgicas, las cuales, en algunos estudios, se ha demostrado que presentan mayor vulnerabilidad a la degeneración y muerte relacionadas con la edad que las otras partes del sistema nervioso (33).

También, asociados a la edad se presentan cambios a nivel gástrico como son la disminución del flujo sanguíneo gástrico, reducción de los mecanismos de protección de las mucosas, microbiota gástrica alterada, y en consecuencia, los mecanismos de reparación comprometidos (33).

La población geriátrica está sujeta a un vaciamiento gástrico prolongado; incluso en un estudio se mostró que una comida mixta estándar tardaba el doble de tiempo en vaciarse en comparación con adultos jóvenes.

Por otra parte, se da el desarrollo de gastritis atrófica, la cual genera una disminución en la secreción de ácido gástrico y factor intrínseco, pero no lo suficiente para producir una mala absorción de vitamina B12 y anemia perniciosa (32).

Con el envejecimiento, la motilidad del intestino delgado y la inmunidad de la mucosa presentan cambios mínimos, los cuales, en ausencia de una enfermedad coexistente, son clínicamente insignificantes. La secreción hormonal y la función de absorción tampoco son significativamente diferentes en comparación con individuos jóvenes.

Existen pocos estudios en humanos sobre este tema, pero a pesar de que pueden ocurrir algunos cambios morfológicos, no suelen ser lo suficientemente graves como para ser una causa de malabsorción (33).

No está claro si la edad en sí misma es un factor de riesgo para el desarrollo de disfunción de la motilidad del intestino grueso. Si existe algún grado de deterioro podría estar relacionado con la reducción de la capacidad de los músculos lisos entéricos para contraerse y relajarse o con cambios en el sistema nervioso entérico y disminución en la concentración de neurotransmisores.

La disminución del tiempo de tránsito del colon y la constipación se asocian, principalmente, al uso de medicamentos anticolinérgicos, disminución de la movilidad, cambios en la dieta y presencia de comorbilidades (33).

El envejecimiento se asocia con cambios estructurales en el páncreas, además se ha documentado que las concentraciones de lipasa, bicarbonato, quimiotripsina y enzimas en el jugo pancreático se encuentran disminuidas. También, la velocidad de flujo del jugo pancreático se reduce conforme se avanza en edad (34).

El hígado experimenta cambios significativos con la edad. Se da una disminución de la masa hepática, entre 20 % y 40 % a lo largo de la vida, principalmente por una reducción del número de células hepáticas y de la cantidad de enzimas microsomales oxidantes. Con la pérdida de volumen, también hay una disminución del flujo sanguíneo hepático (alrededor del 40 %). La pérdida de la superficie del retículo endoplásmico relacionada con la edad genera una correlación negativa entre la edad y la actividad de metabolización de fármacos de fase I microsomal hepática (32,35).

### **2.2.1.5.1 Toxicidad gastrointestinal**

La toxicidad gastrointestinal es, junto con la hematológica, la más común. Los agentes quimioterapéuticos pueden generar diversos efectos tóxicos sobre el tubo digestivo, que llegan a ser reversibles con el tiempo, pero pueden deteriorar el estado nutricional de los pacientes oncológicos (previamente comprometido por la enfermedad de base), además de afectar la calidad de vida de los enfermos.

La mucosa del tracto gastrointestinal es muy sensible a la acción de la quimioterapia, la toxicidad resultante se conoce como mucositis o estomatitis, cuyo riesgo se incrementa con la edad. Afecta principalmente a la mucosa oral, aunque puede extenderse a otras áreas del tubo digestivo (glositis, esofagitis, ileítis, colitis, proctitis) (8,23).

El uso de dosis elevadas de antineoplásicos o ciclos de tratamientos prolongados incrementan su incidencia y suele manifestarse de forma retardada, con una sensación inicial de quemazón o ardor, que puede evolucionar a úlceras en 2 y 3 días.

Casi todas las familias de citostáticos pueden producir mucositis, principalmente la doxorubicina, el metotrexato, el etopósido, la vinblastina y el 5-Fluoracilo. Este último puede generar todo tipo de toxicidad a nivel gastrointestinal, como lo es el desarrollo de úlceras, esofagitis y diarrea; incrementando el riesgo cuando se administra en infusión continua y a altas dosis en el tratamiento de tumores sólidos (8).

La mucositis severa puede causar disfagia, desnutrición y deshidratación, lo que puede ser letal en pacientes adultos mayores. Se recomienda una higiene oral extrema, adecuada hidratación y uso de analgésicos para su manejo; en casos graves considerar la hospitalización para rehidratación y nutrición (19).

Las náuseas y los vómitos inducidos por quimioterapia aparecen en un 70 % y 80 % de los pacientes oncológicos, siendo uno de los efectos tóxicos más frecuentes que pueden afectar la calidad de vida, el cumplimiento del tratamiento o el rechazo de este, incluso cuando son potencialmente curativos o beneficiosos (28).

Se ha descrito que contribuyen al desarrollo de trastornos hidroelectrolíticos, metabólicos, anorexia y disminución en la ingesta de nutrientes (6).

El mecanismo exacto por el cual se producen es desconocido, pero se han visto implicados mecanismos periféricos (daño en la mucosa intestinal, estimulación de los receptores de neurotransmisores intestinales), mecanismos corticales (directos e indirectos o psicógenos), estimulación vestibular, alteraciones del gusto y el olfato. También es importante el tipo de fármaco empleado, pues determina la incidencia y la intensidad de la emesis (28).

Feliu J. et al., mencionan que los adultos mayores tienen menos probabilidades de sufrirlos, pero si hay mayor riesgo de desarrollar toxicidad asociada a los medicamentos antieméticos, como por ejemplo prolongación del intervalo QTc y arritmias con el uso de los antagonistas del receptor 5-HT<sub>3</sub> (ondasetrón, granisetrón, dolasetrón), principalmente en pacientes con comorbilidad cardiovascular, o las interacciones del antagonista del receptor de neuroquinina-1 (aprepitant) con otros fármacos, por ser un inhibidor moderado del citocromo P-450 isoenzima 3A4 (CYP3A4), e incluso mayor susceptibilidad del anciano al desarrollo de toxicidad neurológica con los neurolépticos, como la metoclopramida, por los efectos extrapiramidales que pueden desencadenar (19).

Con el envejecimiento la mucosa intestinal se atrofia, lo que puede favorecer la aparición de diarreas (19).

La colitis y la diarrea generalmente son leves, aun cuando pueden generar graves consecuencias como perforación del colon, reportado hasta en un 0.9 % con una tasa de mortalidad del 21.7 %.

Estudios aleatorizados con bevacizumab combinado con platino/taxano han documentado un mayor riesgo de perforación intestinal, necrosis, hemorragia o formación de fístulas en comparación con el uso de agentes solos (1).

La diarrea también puede ocurrir como efecto secundario del 5-fluorouracilo, la capecitabina e irinotecán, este último se ha asociado con mayor riesgo de diarrea moderada a severa en pacientes mayores de 70 años.

Los riesgos que puede ocasionar la diarrea son la pérdida hídrica y de electrolitos, contribuyendo al desarrollo de deshidratación, lesión renal y desequilibrio hidroelectrolítico. Por otra parte, puede generar reducción de la dosis de los antineoplásicos o incluso retraso o interrupción del tratamiento.

En los ancianos, se recomienda un seguimiento estrecho para detectar de forma prematura el desarrollo de toxicidades (19).

#### **2.2.1.6 Envejecimiento musculoesquelético**

El sistema musculoesquelético presenta cambios en la estructura y función de los músculos, huesos y articulaciones.

El músculo esquelético sufre importantes cambios con el envejecimiento. Se da pérdida de su masa, es infiltrado con grasa y tejido conectivo, se da una reducción de las fibras tipo 2, desarreglo de las miofibrillas, disminución de las unidades motoras y del flujo sanguíneo. A nivel subcelular hay acúmulo de moléculas con daño por estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, se altera la síntesis de nuevas proteínas importantes para la formación de miofibrillas, entre otros. Todos estos cambios generan una menor capacidad del músculo para generar fuerza (17).

La pérdida de masa y fuerza muscular se le conoce como sarcopenia, la cual es característica del cambio en los músculos asociado con la edad. Suele acompañarse de inactividad física, reducción de la capacidad para realizar ejercicios de resistencia y disminución de la movilidad y la velocidad de la marcha. En los ancianos, además de estas consecuencias, la sarcopenia tiene repercusiones metabólicas ya que se encuentra asociada con una mayor incidencia de resistencia a la insulina, con implicaciones para varias afecciones, como lo son la diabetes mellitus tipo 2, la obesidad y las enfermedades cardíacas. También es predictora de morbimortalidad en los adultos mayores (17,22).

La masa ósea disminuye con la edad. Navaratnarajah A. et al., mencionan que después de los 50 años, los hombres pierden masa ósea a un ritmo de 1 % anual y las mujeres después de la menopausia, a un ritmo de 2 % a 3 % por año. La pérdida de la densidad mineral ósea predispone al desarrollo de osteopenia y osteoporosis, incrementando el riesgo de fracturas. La disminución de la actividad física, de la ingesta de calcio de la dieta y la falta de estrógenos también contribuyen. El aumento de peso y los esfuerzos repetidos aumentan la prevalencia de enfermedades degenerativas sintomáticas (20).

El envejecimiento también está asociado con el deterioro del equilibrio, lo cual se relaciona a una disminución en la función del sistema vestibular, el sistema nervioso central, la visión y el sistema musculoesquelético, lo cual incrementa el riesgo de caídas (22).

#### **2.2.1.6.1 Toxicidad musculoesquelética**

Los tratamientos antineoplásicos contribuyen a la progresión de la osteoporosis y al desarrollo de complicaciones musculoesqueléticas. Estas toxicidades incrementan el riesgo de caídas y fracturas, lo cual afecta de forma negativa la calidad de vida de los adultos mayores y puede generar la interrupción del tratamiento (21).

Las terapias hormonales como los inhibidores de la aromatasas en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama y la terapia de privación de andrógenos en hombres con cáncer de próstata, reducen los niveles circulantes de estrógeno y testosterona, lo cual puede acelerar la pérdida ósea contribuyendo a la formación y progresión de la osteoporosis. Los glucocorticoides y agentes quimioterapéuticos utilizados para el manejo del cáncer también pueden acelerar la pérdida ósea.

A los adultos mayores que reciben este tipo de terapias se les debe evaluar la densidad ósea previo al inicio del tratamiento, con un seguimiento anual. Además se debe considerar el uso de tratamiento farmacológico para la osteoporosis, más la administración de suplementos de calcio y vitamina D (21).

El tratamiento con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas, para el cáncer de próstata, además de reducir la densidad mineral ósea disminuye la masa

corporal magra y aumenta el recambio óseo, el peso y la masa grasa; incrementando el riesgo de generar sarcopenia, principalmente en los adultos mayores (22).

## **2.2.2 Cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos en el envejecimiento**

### **2.3.2.1 Cambios farmacocinéticos y toxicidad relacionada a la farmacocinética**

La farmacocinética estudia los procesos a los que un fármaco se somete desde el momento de su administración hasta su eliminación del organismo; estos corresponden a liberación, absorción, distribución, metabolismo y eliminación.

Con el envejecimiento la farmacocinética se puede ver afectada al darse la pérdida progresiva de la función orgánica, en especial la actividad metabólica del hígado, pero principalmente la capacidad de excreción renal. Además, la comorbilidad puede tener un efecto adicional en el comportamiento farmacocinético debido a la polifarmacia que exige el tratamiento de estas (35).

Con la edad, la absorción de los fármacos puede verse afectada debido a las alteraciones fisiológicas del tracto gastrointestinal, dentro de ellas el retraso del vaciamiento gástrico, que ocurre como consecuencia de la disminución de la motilidad y del tono de la fibra muscular lisa gástrica, lo cual produce un aumento en la absorción de medicamentos ácidos y una disminución en la absorción de fármacos de carácter básico; aclorhidria que afecta la absorción de fármacos con carácter ácido débil; disminución de la motilidad intestinal debida a la atrofia de la mucosa intestinal; atrofia de la mucosa gástrica y disminución de las vellosidades intestinales, lo cual genera reducción de la superficie de absorción; también se ha observado un descenso en el número de células activas en la pared intestinal y por tanto, una menor capacidad de absorción (35).

Por otra parte, las alteraciones farmacocinéticas debido a la administración intramuscular de los fármacos, puede estar condicionada en la vejez, principalmente, por dos factores: la disminución de la masa muscular y la reducción del gasto cardíaco.

Si hay carencia de masa muscular son menos los sitios donde se puede realizar la punción y existe una mayor sensación de dolor. La absorción se puede retrasar o reducir por la presencia de enfermedades circulatorias que merman el flujo sanguíneo, en el caso del adulto mayor la reducción del gasto cardíaco conlleva a una disminución del flujo periférico (35).

Posterior a que el fármaco se absorbe, se distribuye hasta los tejidos donde ejerce su mecanismo de acción, por medio del torrente sanguíneo en forma de fármaco libre o unido a proteínas plasmáticas, tales como albúmina y glóbulos rojos. Cualquier modificación en la concentración de las proteínas séricas genera alteración en la unión de los fármacos a estas.

Con frecuencia, en los ancianos se documenta hipoalbuminemia o anemia, lo cual puede modificar el volumen de distribución. La albúmina sérica disminuye entre el 15 % y 20% con la edad, lo que puede provocar un aumento en la fracción libre del fármaco en el plasma (responsable directa del efecto farmacológico), como se describe con cisplatino, etopósido, taxanos, metotrexato y melfalán (4).

En un estudio de casos y controles japonés, con pacientes mayores de 75 años, con tumores malignos tanto sólidos como hematológicos y que recibieron tratamiento con quimioterapia, se examinaron factores clínicos que influirían en el resultado y se documentó que una concentración alta de albúmina sérica mayor de 3,5 g/dl (OR

=0,171; IC del 95 % = 0,055-0,534;  $p= 0,002$ ) y una puntuación del índice de comorbilidad de Charlson de menos de 2 puntos (OR = 3,365; IC del 95 % = 1,069-10,596;  $p= 0,038$ ) se correlacionaron positivamente con un resultado clínico favorable (36).

En pacientes con cáncer se ha observado una fuerte correlación entre niveles bajos de albúmina, con toxicidad grave por quimioterapia, con mortalidad en ciertos cánceres, y como factor indicativo de mal pronóstico (36).

La anemia puede ser un factor importante al iniciar un tratamiento con etopósido, antraciclinas o taxanos, ya que estos medicamentos se unen a los glóbulos rojos. En estos casos, la corrección de la anemia favorece la normalización del volumen de distribución del fármaco (4).

El volumen de distribución de un fármaco también se determina de acuerdo con la cantidad de agua y grasa corporal. En los adultos mayores, el porcentaje de grasa corporal aumenta por lo que disminuye el agua corporal total. Esto se traduce en un mayor volumen de distribución para los fármacos liposolubles y un volumen de distribución disminuido para los hidrosolubles, lo cual produce cambios en la concentración máxima y alteraciones de la semivida (6,35).

La eliminación de medicamentos se realiza por vía hepática y renal. El hígado representa el órgano principal donde estos se metabolizan. Existe controversia si durante el envejecimiento la capacidad del hígado de metabolizar fármacos se reduce, pero si se han descrito cambios fisiológicos hepáticos relacionados con la edad, los cuales podrían reducir el aclaramiento de los fármacos y, por ende, producir una

semivida de eliminación más o menos prolongada; incrementando el riesgo de toxicidad (4,35).

También se ha observado menor capacidad de metabolización hepática en las reacciones de fase I, pero principalmente en aquellas realizadas por el sistema microsómico citocromo P450 (CYP450). Con el envejecimiento esta vía metabólica disminuye entre un 30 % y un 40 %, lo cual genera reducción en el metabolismo global de muchos fármacos, conduciendo a que la dosis de mantenimiento deba ser reducida (35).

En los ancianos, la polifarmacia es frecuente, por lo que las interacciones farmacológicas entre los medicamentos que utilizan de forma crónica y la quimioterapia, la terapia hormonal o los inhibidores de la tirosina quinasa (TKI), especialmente aquellos que se metabolizan por medio del CYP450, son relativamente comunes. Estas interacciones pueden modificar la eficacia de los antineoplásicos e incrementar el riesgo de toxicidad (4).

Desde el punto de vista farmacocinético, la alteración más significativa que se da con el envejecimiento son los cambios que ocurren en los procesos de excreción.

La excreción de los medicamentos se da principalmente a través del riñón y con la edad se da una disminución de la masa renal, del flujo sanguíneo renal, se reduce además la filtración glomerular y la secreción tubular (35).

Estos cambios en la función renal podrían afectar la farmacología de los medicamentos antineoplásicos. Con frecuencia se utiliza la creatinina sérica para aproximar la función

renal en adultos jóvenes, sin embargo, es un mal indicador de la función renal en los adultos mayores debido a una reducción de la masa muscular con la edad (37).

Se han utilizado varias ecuaciones para estimar la tasa de filtración glomerular, incluidas las fórmulas de Cockcroft / Gault, Jelliffe, Wright y MDRD. Estas deben usarse para ajustar la dosis del fármaco de acuerdo con la función renal, pero se sabe que son menos precisas en pacientes con insuficiencia renal grave, con pérdida de masa muscular y en los adultos mayores; lo que puede llevar a cometer errores en la estimación de la dosis. Esto adquiere especial relevancia en pacientes ancianos que reciben fármacos que se eliminan principalmente por vía renal como cisplatino, carboplatino, metotrexato, bleomicina, capecitabina, o melfalán (1,37).

Se ha observado que por cada disminución de 10 ml/min en el aclaramiento de la creatinina, las probabilidades de toxicidad relacionada con la quimioterapia aumentan en un 12 % (1).

### **2.3.2.2 Cambios farmacodinámicos y toxicidad relacionada a la farmacodinamia**

En cuanto a la farmacodinamia, esta incluye los efectos que ejerce un fármaco sobre el organismo. En el adulto mayor, en determinadas ocasiones, un fármaco puede presentar diferencias en su efecto, o acción farmacodinámica, independientemente de los cambios farmacocinéticos. Las modificaciones farmacodinámicas pueden resultar complejas e impredecibles, y entre ellas se mencionan, una disminución de la sensibilidad de los barorreceptores y quimiorreceptores, mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica, alteración en los parámetros homeostáticos que modifican

no solo el número de dianas farmacológicas, sino también su afinidad por los fármacos y de esta manera, la respuesta farmacodinámica, entre otras (35).

Como consecuencia de los cambios en la farmacocinética y farmacodinamia que se desarrollan con el envejecimiento, junto con la polifarmacia, se estima que el riesgo de presentar una reacción adversa a un fármaco es de 3 a 10 veces mayor en los ancianos que en los jóvenes (1).

### **2.2.3 Factores geriátricos asociados a un aumento de la toxicidad**

En el paciente geriátrico oncológico la presencia de dominios relacionados con la edad, como son la comorbilidad, cognición, estado nutricional, funcionalidad, rendimiento físico, estado psicosocial, además de la presencia de síndromes geriátricos, incrementan la vulnerabilidad del paciente a desarrollar toxicidad por quimioterapia, comprometen el resultado de los tratamientos y aumentan el riesgo de mortalidad (38).

#### **2.2.3.1 Comorbilidades**

Los pacientes ancianos tienen comúnmente múltiples condiciones médicas al momento del diagnóstico de cáncer. El 50 % de los pacientes con cáncer con edad entre 50 y 74 años sufren al menos una comorbilidad, llegando al 60 % en los mayores de 75 años (4,6).

Las comorbilidades se han asociado con una peor supervivencia en los adultos mayores con cáncer, pueden interferir en la progresión de la enfermedad, reducir la tolerancia al tratamiento antineoplásico e incluso incrementar el riesgo de toxicidad debido al uso de estos fármacos (15,39).

Feliu J. et al., mencionan que en una revisión sistemática de la literatura que analizó 34 estudios que incluyeron 866 pacientes  $\geq 70$  años con cáncer, se observó que aquellos con comorbilidades tenían menos probabilidades de recibir quimioterapia (OR 0,25-0,99), y si lo hicieron, desarrollaron toxicidad grado 3-4 con mayor frecuencia, ameritando demora y disminución de las dosis. También se documentó una supervivencia global más baja en pacientes con comorbilidad (HR 0,99-2,42) (4).

Existen varios instrumentos disponibles para estimar la comorbilidad en las personas mayores, dentro de ellos, los más utilizados y también validados en pacientes con cáncer son la escala de puntuación acumulativa de enfermedad en geriatría (CIRS-G) y el Índice de Charlson. Se ha observado una buena correlación entre los dos en pacientes ancianos con cáncer, sin embargo, no han demostrado ser predictivos de la tolerancia a la quimioterapia (38).

La comorbilidad influye en el pronóstico y la decisión de administrar agentes quimioterapéuticos, lo cual tiene impacto en los resultados globales ya que ambos factores pueden llegar a ser posibles causas de muerte. Esto es importante en el escenario adyuvante, debido a que los pacientes con comorbilidad pueden no vivir lo suficiente para obtener beneficio de un tratamiento adyuvante.

Por otra parte, se debe tomar en cuenta que la quimioterapia puede empeorar las comorbilidades previas, lo que afectaría de forma negativa la calidad de vida de la persona (4).

### **2.2.3.2 Cognición**

Con la edad se incrementa el riesgo de deterioro cognitivo leve, demencia y delirio. La disfunción en la cognición puede afectar la capacidad de toma de decisiones del paciente, alterar la comprensión del plan de tratamiento del cáncer y sus instrucciones, además de generar una mala adherencia al tratamiento y un reconocimiento tardío de las complicaciones; lo cual puede conducir al desarrollo de toxicidad por la quimioterapia, empeoramiento del deterioro cognitivo, descompensar la comorbilidad e incrementar el riesgo de delirio en pacientes hospitalizados (15).

Alrededor del 20 % de los adultos mayores con cáncer desarrollan delirio durante la estancia hospitalaria, incrementando la duración de la hospitalización, los costos en salud y la mortalidad (15).

Debido a esto es razonable considerar que, a todo paciente adulto mayor con cáncer, previo a discutir sobre las opciones de tratamiento, se le realice una evaluación cognitiva formal, que incluya la observación del paciente, la información brindada por los cuidadores y las pruebas de tamizaje cognitivo.

Las herramientas disponibles para el cribado cognitivo son la Evaluación Cognitiva de Montreal, la Prueba del Dibujo del Reloj, el MiniCog y el Mini Examen mental de Folstein (MMSE).

La detección de alteraciones cognitivas permite identificar a los pacientes con dificultades para cumplir los consejos médicos, los que ameritan ayuda en las actividades básicas de la vida diaria y los que requieren una evaluación adicional de la capacidad de toma de decisiones. Además, se pueden implementar pruebas neuropsicológicas con el fin de evaluar más a fondo para documentar demencia (39).

### **2.2.3.3 Apoyo social y psicológico**

Los adultos mayores con cáncer, con frecuencia, reportan una disminución de la actividad social debido a problemas emocionales o relacionados con la salud. Un diagnóstico de cáncer puede generar un impacto sustancial en la vida social del paciente (15).

Los cuidadores brindan apoyo físico y emocional a los pacientes con cáncer, especialmente a los adultos mayores, que usualmente requieren mayor asistencia y

tienen más probabilidad de ser frágiles. El apoyo social es una consideración importante para tomar en cuenta al decidir sobre las opciones de tratamiento, ya que influye en la capacidad del paciente para asistir a las citas o cumplir con los tratamientos recomendados (2).

La disponibilidad de apoyos sociales adecuados es una consideración importante al decidir sobre los tratamientos, ya que pueden influir en la capacidad del paciente para asistir a las citas y cumplir con los tratamientos recomendados (2).

El aislamiento y la falta de apoyo social son factores de riesgo para una mala tolerancia al tratamiento antineoplásico y toxicidad de la quimioterapia, además se han asociado con un incremento de la mortalidad por cáncer (15).

La depresión y la ansiedad son frecuentes en pacientes ancianos con cáncer y a menudo infradiagnosticadas. La prevalencia de la depresión es variable, se han informado porcentajes de hasta 58 % en pacientes mayores de 60 años, y se ha documentado ansiedad clínicamente significativa hasta en un 20 % de las personas mayores con cáncer.

El estado psicológico puede afectar la terapia del cáncer, se ha observado una progresión más rápida de los síntomas, un incremento del dolor, incluso de difícil manejo, puede provocar deterioro en la calidad de vida y deterioro funcional, además, la depresión es un predictor independiente de muerte temprana en pacientes con cáncer avanzado (2,15).

#### **2.2.3.4 Nutrición**

La desnutrición y la pérdida de peso son frecuentes en los pacientes adultos mayores con cáncer, la incidencia y prevalencia se encuentran entre el 40 % y el 80 % y varía según el tipo de tumor, el estadio, la ubicación y el tipo de tratamiento recibido (1,39).

Se ha identificado como uno de los factores más importantes que los médicos tienen en cuenta a la hora de modificar el tratamiento del cáncer, debido a que disminuye la respuesta y tolerancia a los agentes quimioterapéuticos, aumenta el riesgo de complicaciones, reduce la calidad de vida, incrementa los costos de atención médica, ya que prolonga la estancia hospitalaria, además genera menor supervivencia y mayor mortalidad (1,15).

Dentro de los factores de riesgo de desnutrición se mencionan la falta de apetito, dificultad para masticar o deglutir, acceso limitado a los alimentos y cambios asociados con el tumor, como malabsorción, obstrucción, náuseas, vómitos y diarrea, que pueden desarrollar anorexia y deterioro del metabolismo (39).

El Mini-Nutritional Assessment (MNA) es una herramienta validada para identificar a los pacientes ancianos en riesgo de desnutrición. Consta de seis preguntas (ingesta, pérdida de peso, movilidad, índice de masa corporal, estrés psicológico) y la presencia de una puntuación baja indica malnutrición (34).

También, la desnutrición identificada a través de este cribado es un predictor independiente de menor tolerancia al uso de citostáticos y de toxicidad no hematológica en los pacientes adultos mayores que reciben tratamiento antineoplásico (15).

Por lo tanto, una evaluación nutricional siempre debe ser parte de la evaluación geriátrica inicial de los pacientes mayores con cáncer, además se recomienda realizar en las consultas de seguimiento durante el período de tratamiento y posteriormente; con el fin de implementar intervenciones que prevengan las deficiencias nutricionales, lograr mantener un peso saludable y evitar complicaciones (39).

#### **2.2.3.5 Polifarmacia**

La polifarmacia es una condición frecuente en los adultos mayores con cáncer. Se puede definir como la ingesta de  $\geq 5$  fármacos por día, el uso inadecuado de medicamentos o la duplicación de estos (15,39).

Dependiendo de la definición utilizada la prevalencia puede ser  $\geq 80\%$  y alcanzar una media de 9.1 de medicamentos, de los cuales la mayoría se utilizan para el manejo de las comorbilidades.

La polifarmacia se asocia con poca adherencia al tratamiento, mayor riesgo de eventos adversos y desarrollo de síndromes geriátricos. En pacientes mayores con cáncer, se relaciona con mayor toxicidad por quimioterapia, mayor deterioro funcional e incremento de la mortalidad (39).

También puede incrementar el riesgo de interacción farmacológica, como en el caso del uso de medicamentos para el manejo de los síntomas o efectos adversos relacionados con el cáncer. Incluso, se observaron una o más interacciones farmacológicas en el 27% de los pacientes con tumores sólidos, con uso de antineoplásicos, con incremento al 31% en los pacientes que solo reciben cuidados paliativos (1).

Previo al comienzo de la terapia anticancerígena se debe evaluar la presencia de polifarmacia, además se recomienda una evaluación periódica de la adherencia a la terapia, el uso apropiado de los fármacos, verificar si hay duplicación de estos, posibles interacciones farmacológicas y se debe detener el uso de medicamentos potencialmente inapropiados. Para esto se han desarrollado distintas herramientas de detección, tales como los criterios de detección de formulación para personas mayores (STOPP) y los criterios de detección para alertar a los médicos sobre el tratamiento adecuado (START). También se utilizan los criterios de BEERS que identifican medicamentos con riesgos potenciales de toxicidad, que superan los beneficios y posibles interacciones farmacológicas (10,11,34).

#### **2.2.3.6 Fragilidad**

La fragilidad es un síndrome clínico y multidimensional, prevalente en el adulto mayor, que se caracteriza por una disminución reversible de la reserva fisiológica, que da como resultado una reducción de la resiliencia, capacidad de adaptación y mayor vulnerabilidad ante la presencia de situaciones o factores estresantes (4,39).

Existen varias definiciones de fragilidad, aunque ninguna de ellas es universalmente aceptada. Una de estas definiciones es dada por el fenotipo de fragilidad de Fried, el cual se centra en cinco criterios (pérdida de peso, fuerza muscular reducida, velocidad de la marcha lenta, cansancio y baja actividad física), considerando a una persona frágil si cumple tres o más criterios, prefrágil si cumple uno o dos, y no frágil si no cumple ninguno de ellos. También se encuentra el índice de fragilidad de Rockwood y Mitnitsky que se basa en un modelo de déficit acumulativo, que incluye 70 ítems que corresponden a enfermedades, condiciones de salud, síndromes geriátricos o medidas

de discapacidad. Ambas herramientas se han utilizado para la estratificación de riesgo de complicaciones postoperatorias (39,40).

La herramienta más utilizada para definir la fragilidad en oncología geriátrica es la valoración geriátrica integral, que mediante principios similares al modelo de déficit acumulativo utiliza un determinado número de dominios afectados para definir la fragilidad. También permite clasificar a los pacientes adultos mayores con cáncer en tres grupos: El grupo “fit” o “apto”, sin criterios de fragilidad, que pueden tolerar dosis y esquemas estándar de quimioterapia, el grupo de pacientes “prefrágiles”, en los que se pueden identificar déficits reversibles, que posterior a las intervenciones brindadas se realiza una nueva valoración y se determina si el paciente se vuelve “apto” y por tanto pueden recibir el tratamiento estándar, y en el otro extremo el grupo “frágil”, donde los pacientes presentan un estado de vulnerabilidad con pobre resolución de homeostasis después de un evento estresante, como lo sería la quimioterapia u otros procedimientos terapéuticos. De acuerdo con esta clasificación los pacientes que cumplan criterios de fragilidad se deben considerar no candidatos al tratamiento antineoplásico ya que se asocian con menor supervivencia global y alto riesgo de desarrollar toxicidad grave relacionada con la quimioterapia (4,39).

## **2.3 Escalas de predicción de riesgo de toxicidad por quimioterapia**

Los adultos mayores son una población heterogénea, con alto riesgo de sufrir toxicidad severa durante el tratamiento con quimioterapia. Las consecuencias de esta toxicidad son graves, ya que pueden generar una disminución de la calidad de vida de la persona, originar dependencia e incluso poner en riesgo la vida del paciente. Por lo tanto, es importante implementar herramientas que ayuden a predecir de forma temprana el riesgo de desarrollar toxicidad con el uso de citostáticos, poder individualizar el tratamiento y realizar los ajustes necesarios, adoptando las medidas preventivas apropiadas (1,4).

### **2.3.1 Criterios comunes de toxicidad del National Cancer Institute**

El National Cancer Institute (NCI) de los Estados Unidos ha creado una terminología descriptiva para la enumeración y notificación de los eventos adversos, denominada NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).

En este sistema, un evento adverso es definido como cualquier signo o síntoma (desfavorable e involuntario), resultado anormal de laboratorio o enfermedad no esperada, asociado temporalmente con un tratamiento o procedimiento médico que puede estar o no estar relacionado con esas intervenciones. Un evento adverso es una representación de un evento específico, que se utiliza para documentación médica y análisis científico (6,23).

En este modelo se utiliza una enumeración de 0 a 4 para indicar el grado de afectación o severidad del evento adverso:

- Grado 1: Efecto adverso leve, la intervención no está indicada.

- Grado 2: Efecto adverso moderado, se da una limitación de las actividades instrumentales de la vida diaria. Está indicada una intervención mínima, local o no invasiva.
- Grado 3: Efecto adverso grave o médicamente significativo, incapacitante, que limita las actividades de autocuidado, pero que no pone en peligro la vida de inmediato; la hospitalización o prolongación de la hospitalización se encuentra indicada.
- Grado 4: Efecto adverso muy grave, con consecuencias potencialmente mortales, la intervención debe ser urgente.
- Grado 5: Muerte relacionada con el evento adverso (23).

### **2.3.2 Evaluación del estado funcional**

El estado funcional es un predictor independiente de disminución de la calidad de vida, resultados adversos relacionados con el cáncer, toxicidad por quimioterapia, un mayor uso de la atención médica e incluso de mortalidad (38,41).

La medición del estado funcional es altamente recomendada por la Sociedad Internacional de Oncología Geriátrica (SIOG) y la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (ASCO) ya que permite identificar e implementar intervenciones adecuadas que puedan optimizar el tratamiento de los pacientes mayores con cáncer (41).

En oncología, el estado funcional suele medirse comúnmente mediante el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) y el Karnofsky Performance Status (KPS) (Anexo

3 y 4). El KPS igual o superior al 80 % o un ECOG inferior a 2 definen un buen estado funcional (42).

El ECOG fue desarrollado hace 40 años como una adaptación del KPS, el cual fue creado hace 70 años. Es una escala de fácil comprensión, de rápida implementación y forma parte del lenguaje global de los oncólogos; pero a su vez es problemático ya que su puntuación es unidimensional, es subjetiva y por lo tanto abierto a sesgos; además no toma en cuenta la comorbilidad, fragilidad o cognición de la persona. Con frecuencia se realiza solo una vez sin tomar en cuenta los cambios en el estado físico o funcional del paciente (43).

En general, ambas escalas no están diseñadas específicamente para pacientes de edad avanzada, lo que puede generar medidas imprecisas de la funcionalidad (incluso sobrestimarla), además de reflejar pobremente la situación real del paciente (2,4,39).

En geriatría se utiliza un conjunto más amplio de instrumentos que combinan tanto evaluaciones subjetivas como objetivas, tales como: Evaluación de las actividades básicas de la vida diaria (ABVD), actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD), caídas previas y medidas de rendimiento físico (38,41).

Feliu J. et al., mencionan que la correlación entre el ECOG y las escalas funcionales como ABVD y AIVD fue moderada. Aproximadamente el 25 % de los pacientes mayores con cáncer tienen un ECOG  $\geq 2$ ; pero entre los pacientes con ECOG  $\leq 2$  el 38 % tiene dependencia de AIVD y el 9 % de ABVD. También se documentó que el 69 % de los pacientes con índice de Karnofsky  $\geq 80$  presentaban algún déficit en la valoración geriátrica integral (28 % un déficit, 18 % dos y 24 % tres o más déficits) (9).

Las actividades básicas de la vida diaria (ABVD) incluyen vestirse, arreglarse, bañarse, ir al baño, alimentarse y la movilidad básica. Alrededor de un tercio de los adultos con cáncer reportan dificultades en las ABVD, incluso efectos secundarios de algunos citostáticos pueden afectar la capacidad de autocuidado (41).

Las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) son tareas necesarias para ser independiente en la comunidad (41).

Tanto las ABVD como las AIVD se han relacionado con la tolerancia al tratamiento con quimioterapia y la supervivencia. Muchos adultos mayores con cáncer presentan alteraciones en las ABVD (17 % a 19 %) y disminución de las AIVD después de recibir tratamiento antineoplásico (41 % a 59 %). En un estudio se observó que en el caso de toxicidad por quimioterapia, el 56 % de los pacientes con independencia en AIVD tratados con el esquema FOLFIRI desarrollaron toxicidad grado 3-4, mientras que si presentaban dependencia, el 89 % de los pacientes desarrolló toxicidad (4,44).

Pergolotti M. et al., mencionan que uno de cada cinco pacientes ancianos desarrolla un nuevo deterioro de las ABVD entre el primer y el segundo ciclo de quimioterapia y más de la mitad informa una reducción de las ABVD. Conocer sobre el estado funcional inicial es clave para decidir los objetivos terapéuticos y las expectativas para el manejo del cáncer. Dado que el estado funcional de los adultos mayores puede cambiar en un período corto de tiempo, se debe realizar una evaluación rutinaria de las ABVD y AIVD, especialmente durante el tratamiento activo contra el cáncer (41,44).

El estado funcional también puede ser evaluado mediante el uso de medidas de rendimiento físico, como la velocidad de la marcha, la fuerza de prensión y la prueba corta de desempeño físico (SPPB) (Anexo 5) (4).

La velocidad de la marcha es una medida importante de fragilidad que predice mortalidad, complicaciones relacionadas con el tratamiento, incremento en el uso de atención médica y el deterioro funcional en los adultos mayores con cáncer. Su evaluación puede mejorar el pronóstico del paciente (41).

La fuerza de prensión mide la fuerza de la extremidad superior, brindando información importante ya que las extremidades superiores son esenciales para las ABVD. También permite evaluar la fuerza general y el nivel de fragilidad. Es predictiva de resultados adversos del tratamiento antineoplásico, que incluyen deterioro de las ABVD, fragilidad y mortalidad (44).

La prueba corta de desempeño (SPPB) mide la función de las extremidades inferiores, dentro de ellas, el equilibrio estático, la marcha y la velocidad de la marcha, que son dominios importantes del estado funcional. Predice una posible discapacidad y puede ser útil en la monitorización de la función en adultos mayores (41,44).

Estas herramientas de evaluación objetiva de la función física son más sensibles a los cambios que las escalas subjetivas, además se asocian con aspectos clínicos importantes como mortalidad, discapacidad, comorbilidad, hospitalización, institucionalización, e incluso con aspectos subclínicos como lo son la composición corporal, inflamación, entre otros (38).

Por último, preguntar sobre caídas recientes debe ser rutina de cada evaluación funcional en un adulto mayor, ya que es un indicador notable del estado funcional general, además, de que son factor de riesgo de toxicidad grave por quimioterapia en personas mayores con cáncer (4,15).

### **2.3.3 Valoración geriátrica integral (VGI)**

La valoración geriátrica integral es una herramienta de evaluación compleja multidisciplinaria y multidimensional que permite identificar la edad fisiológica del adulto mayor y proporciona una visión general y completa de las capacidades funcionales, el rendimiento físico, las comorbilidades, el estado nutricional, el apoyo social, el estado cognitivo y psicológico, además evalúa la presencia de síndromes geriátricos en un individuo mayor (Anexo 5) (15,39).

Esta valoración ha sido utilizada por los geriatras para documentar problemas de salud y estados de vulnerabilidad en la población anciana. También permite estimar el riesgo de complicaciones, hospitalización, institucionalización y muerte por tratamientos, y es guía en la toma de decisiones terapéuticas (4).

La VGI es recomendada por la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) y la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) para la evaluación de adultos mayores con cáncer que reciben quimioterapia, con el fin de identificar vulnerabilidades o deficiencias geriátricas que no se capturan de forma rutinaria en las evaluaciones oncológicas (1,3).

Hernández C. et al., mencionan que la VGI puede revelar alteraciones hasta en el 70 % de los pacientes mayores con cáncer, que de otro modo no se identificarían mediante una evaluación oncológica tradicional (2).

En general, la valoración geriátrica integral permite al adulto mayor con cáncer: evaluar de forma adecuada el estado de salud general (clínico, funcional, mental y social); identificar problemas clínicamente significativos relacionados con el envejecimiento, como son las comorbilidades, el riesgo de caídas, el deterioro cognitivo, la desnutrición y la necesidad de asistencia en las actividades básicas de la vida diaria, las cuales no se documentan durante la historia clínica oncológica, mediante las herramientas de evaluación oncológica estándar (KPS y ECOG) y el examen físico de rutina; predecir el riesgo de toxicidad por quimioterapia, la interrupción temprana del tratamiento y la mortalidad; documentar pacientes infradiagnosticados con alteraciones en el estado funcional potencialmente tratables; mejorar la calidad de vida mediante la intervención de las alteraciones encontradas; informar al paciente, cuidadores y familiares sobre el diagnóstico de cáncer, las opciones terapéuticas y los posibles efectos adversos de los tratamientos elegidos, adaptándolos a su situación clínica y funcional; eliminar las barreras sociales que puedan influir en el tratamiento oncológico (3,4).

Las vulnerabilidades identificadas en cada paciente influyen en el manejo terapéutico, ya que se puede limitar el tratamiento contra el cáncer en pacientes vulnerables y evitar el subtratamiento en aquellos que están en forma. Por otra parte, las intervenciones implementadas pueden mejorar la tolerancia y finalización del tratamiento, además de mantener o mejorar la funcionalidad y la calidad de vida (39).

A pesar de que la VGI es el estándar de oro para evaluar a los pacientes mayores con cáncer, su aplicación se puede ver limitada ante la falta de experiencia o recursos para implementarla y el tiempo prolongado que conlleva realizarla. Como resultado se han desarrollado herramientas de detección más sencillas para identificar a los pacientes que podrían beneficiarse de la valoración geriátrica integral (2,39).

#### **2.3.4. Herramientas de tamizaje en geriatría**

En escenarios donde la valoración geriátrica integral no es factible de realizar, o si el paciente puede no ameritar dicha evaluación, las pautas recomiendan el uso de herramientas de detección para identificar a los pacientes mayores con cáncer que se beneficiarían de una VGI completa, previo al inicio del tratamiento antineoplásico (4,39).

Las herramientas de cribado no reemplazan a la VGI, pero tienen la ventaja de ser pruebas rápidas y fáciles de implementar. Se han desarrollado distintos instrumentos de detección, basados en la VGI, siendo los más utilizados el Vulnerable Elders Survey (VES-13) y el Geriatric 8 (G8) (Anexo 6) (39).

En Norteamérica el VES-13 es la herramienta preferida de acuerdo con la opinión de los expertos, mientras que el G8 se utiliza de forma más amplia en Europa. La SIOG sugiere que el G8 tiene mayor sensibilidad y ha sido probado de forma más rigurosa, pero finalmente la elección del instrumento va a depender del contexto clínico y la familiaridad que se tenga con la herramienta y su uso (2).

### 2.3.4.1 Geriatric 8 (G8)

Es una escala de ocho preguntas que evalúa los siguientes criterios: ingesta de alimentos, pérdida de peso, movilidad, deterioro cognitivo, índice de masa corporal, polifarmacia, salud auto percibida y edad. El puntaje varía entre 0 y 17 y se considera positivo para vulnerabilidad cuando se obtiene un puntaje  $\leq 14$ , indicando además la necesidad de una VGI. Por lo general dura cinco minutos en completarse (1,45).

La herramienta fue desarrollada exclusivamente para pacientes con cáncer, aunque también se utiliza en otras patologías (4).

Distintos estudios han encontrado que un resultado anormal puede predecir resultados adversos, incluyendo toxicidad por quimioterapia, deterioro funcional y baja supervivencia a un año (2).

En ocho estudios que incluyeron 3816 pacientes, el G8 logró evidenciar su capacidad predictiva tanto para la toxicidad asociada con los tratamientos antineoplásicos (65 % en G8 anormal versus 47 % en G8 normal;  $p= 0,025$ ) y supervivencia (31,8 meses para pacientes con G8 anormal versus no alcanzados en pacientes con G8 normal, OR = 0,38; IC 95 %: 0,27-0,52;  $p< 0,001$ ) (1).

Hurria A. et al., mencionan que en un estudio de pacientes mayores de 70 años, con múltiples tipos de tumores, se evaluó el desempeño del G8 demostrando que dicha herramienta identificó a los pacientes con riesgo de deterioro funcional y peor supervivencia general (15).

De igual forma Mohile S. et al., en una de las guías de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) indican que en un estudio de 937 pacientes de 70 años y más

con un tumor maligno, el 74,4 % tenía un G8 con una puntuación igual o menor a 14, lo cual fue pronóstico de deterioro funcional en las ABVD y las AIVD a los 2 o 3 meses después de una decisión de tratamiento del cáncer y para la supervivencia general. De igual forma, otros estudios han demostrado que la escala G8 y la presencia de malnutrición se asocian de forma independiente con mortalidad temprana (6 meses y 1 año) (3).

#### **2.3.4.2 Vulnerable Elders Survey (VES-13)**

El VES-13 es una escala que incluye trece ítems distribuidos en cuatro criterios: edad, autoevaluación de la salud, evaluación funcional y física. Es posible obtener un puntaje de 0 a 10, considerándose como positivo para vulnerabilidad si se alcanza un valor  $\geq 3$  (45).

Tarda alrededor de cinco minutos en implementarse. La puntuación  $\geq 3$  identifica a los pacientes con riesgo de desarrollar deterioro del estado funcional o muerte en los siguientes dos años. También se relaciona con el desarrollo de toxicidad grado 3-4 por quimioterapia, la interrupción del tratamiento, ingresos hospitalarios y mortalidad a los treinta días. Resultados anormales se han asociado a pobre supervivencia general en pacientes con tumores gastrointestinales, hepatobiliares y pancreáticos (1).

En un estudio de mujeres de 65 años o más con cáncer de mama localizado, se demostró que la puntuación del VES-13 es predictor independiente del deterioro funcional y la supervivencia general (15).

Feliu J. et al., refieren que, en un estudio realizado en 648 pacientes, el suministro de la escala VES-13 identificó al 44 % de los pacientes como vulnerables y con mayor riesgo

de desarrollar toxicidad grado 3-4, tanto hematológica (35.2 % vs. 20.8 %,  $p < 0,0001$ ) y no hematológica (18.5 % vs. 10.8 %,  $p = 0,0055$ ) (4).

En un estudio de cohorte retrospectivo, realizado por Runzer Colmenares FM. et al., se evaluaron 496 adultos mayores sometidos a quimioterapia por algún tipo de cáncer, a los cuales se les implementó las escalas VES-13 y G-8. De ellos el 26 % desarrolló toxicidad por quimioterapia. La frecuencia fue mayor en pacientes con vulnerabilidad en comparación con aquellos sin esta condición, según los puntos de corte habituales del VES-13 (70.30 % vs. 14.68 %) y G-8 (60.71 % vs. 15.89 %) ( $p < 0,001$ ) (45).

### **2.3.5 Modelos predictores de toxicidad por quimioterapia**

Se han desarrollado modelos que incorporan componentes de la VGI y variables clínicas, con alto valor predictivo, que permiten evaluar e identificar de una mejor forma a los adultos mayores con cáncer con riesgo de toxicidad por quimioterapia, en comparación con las herramientas oncológicas estándar (15).

Los dos instrumentos más utilizados son el Cancer and Aging Research Group chemotoxicity calculator (CARG) y el Chemotherapy Risk Assessment Scale for High Age Patients (CRASH) (Anexo 7). A pesar de que sus puntajes predictivos no brindan tanta información como la que ofrece la VGI, pueden ser útiles, si por distintas razones no se puede implementar dicha escala. Por otra parte, pueden complementar la información proporcionada por la VGI, permiten informar a los pacientes sobre los riesgos del tratamiento y brindan una ventaja sobre las decisiones basadas en la experiencia clínica, siendo útiles en el proceso de toma de decisiones (4).

### **2.3.5.1 Chemotherapy Risk Assessment Scale for High Age Patients (CRASH)**

Extermann y colaboradores realizaron inicialmente un estudio piloto para predecir la toxicidad por quimioterapia en un grupo heterogéneo de pacientes con cáncer, en el cual observaron que el índice de toxicidad asociado al uso de antineoplásicos (puntaje MAX2), así como una presión arterial diastólica elevada, infiltración de la médula ósea y la elevación de DHL eran factores predictivos de toxicidad por quimioterapia (4).

Posteriormente, en el 2012, mediante un estudio multicéntrico prospectivo que incluyó a 518 personas  $\geq 70$  años con tumores sólidos y hematológicos, desarrollaron la escala CRASH (46).

Incorporaron herramientas de la VGI, documentando que alteraciones en las AIVD, presión arterial diastólica alta, niveles de DHL elevados y el esquema de quimioterapia utilizado (puntaje MAX2) se asociaron con el riesgo de desarrollar toxicidad hematológica grado 4. El puntaje del ECOG, el estado cognitivo, la presencia de desnutrición y el tipo de quimioterapia (puntaje MAX2) se relacionaron con el desarrollo de toxicidad no hematológica grado 3-4 (3,46).

El puntaje CRASH se divide en tres subgrupos: el puntaje CRASH hematológico de 0 a 6 (predice toxicidad hematológica), el puntaje CRASH no hematológico de 0 a 8 (predice toxicidad no hematológica), y el puntaje CRASH combinado de 0 a 12 (predice toxicidad general). Además, asigna a los pacientes en cuatro categorías de riesgo: bajo, medio bajo, medio alto y alto (1).

Extermann M. et al., evidenciaron en el estudio toxicidad hematológica grado 4 en aproximadamente el 10 %, 20 %, 50 % y 100 % de los pacientes en los grupos de riesgo

de CRASH bajo, medio bajo, medio alto y alto, respectivamente. La toxicidad no hematológica grado 3 y 4 fue de aproximadamente 30 %, 45 %, 65 % y 90 % en los grupos de riesgo de CRASH bajo, medio bajo, medio alto y alto, respectivamente (46).

Aplicar este instrumento requiere de aproximadamente 20 a 30 minutos, y da una predicción detallada sobre los diferentes tipos de toxicidad (10).

Para facilitar su uso se encuentra disponible una aplicación en línea (<https://www.moffitt.org/eforms/crashscoreform>).

#### **2.3.5.2 Cancer and Aging Research Group chemotoxicity calculator (CARG)**

El estudio prospectivo realizado por el Cancer and Aging Research Group (CARG) incluyó a 500 pacientes,  $\geq$  65 años, con tumores sólidos en tratamiento de quimioterapia, logrando predecir el riesgo de toxicidad grado 3-5, relacionada con la quimioterapia, en el 53 % de los pacientes (39 % grado 3, 12 % grado 4.2 % grado 5) (5).

La herramienta incluye preguntas sobre caídas previas (una o más versus ninguna en los últimos seis meses), problemas de audición (desde hipoacusia severa hasta audición normal), limitaciones para caminar una cuadra (mucha limitación, poca limitación, sin limitación), disminución de las actividades sociales debido a la salud física o problemas emocionales, y la necesidad de asistencia para tomar medicamentos (independiente versus completamente incapaz), así como la edad, el sexo, la altura, el peso, el tipo de cáncer (gastrointestinal versus genitourinario versus otro), dosis de la quimioterapia (estándar versus dosis reducida), número de agentes quimioterapéuticos

(monoquimioterapia versus poliquimioterapia), nivel de hemoglobina (hombres  $<11$  g/dL; mujeres  $<10$  g / dL), y aclaramiento endógeno de creatinina ( $<34$ ml/min)(3,5).

A cada variable se le asignó una puntuación basada en su asociación con la toxicidad, con una puntuación media de riesgo de 7 (rango, 0 a 19), identificando a los adultos mayores con un riesgo bajo (0 a 5 puntos; 30 %), riesgo intermedio (6 a 9 puntos; 52%) y riesgo alto (10 a 19 puntos; 83 %) de toxicidad por quimioterapia ( $p < .001$ ). De acuerdo con lo indicado por Hurria A. et al., este modelo tuvo mayor capacidad para discriminar el riesgo de toxicidad por quimioterapia que el KPS, utilizado comúnmente en la práctica oncológica (5).

El modelo CARG posteriormente fue validado en una cohorte de 250 personas mayores de 65 años o más, con tumores sólidos, de ocho instituciones en los Estados Unidos (15).

Feliu J. et al., mencionan que, en una pequeña serie de 58 pacientes se observó que aquellos identificados como de alto riesgo con esta herramienta, además de sufrir una mayor toxicidad con el uso de antineoplásicos, también presentaron una mayor incidencia de hospitalización, en comparación con aquellos de bajo (50 % vs. 15 %;  $p = 0,03$ ) (4).

En el estudio de Alibhai S. et al., se comparó la herramienta CARG con el VES-13 y con el juicio de un oncólogo para predecir toxicidad por quimioterapia grado 3 en adelante, en 46 hombres mayores de 65 años, con cáncer de próstata metastásico. Los tres predictores parecieron funcionar de manera similar, pero las comparaciones se vieron limitadas por el pequeño tamaño de la muestra. Con respecto a la utilidad de la escala

CARG, aunque detectó mayor riesgo de toxicidad en el grupo de alto riesgo, no alcanzó diferencias significativas (47).

Zhang J. et al., realizaron un estudio observacional prospectivo en el cual compararon el valor predictivo de riesgo de toxicidad por quimioterapia, en adultos mayores con cáncer, de las escalas CARG y CRASH. De un total de 106 pacientes mayores de 70 años, el 50.9 % de los participantes realizaron toxicidad grado 3-5 (31.1 % toxicidad hematológica y 19.8 % toxicidad no hematológica). Los pacientes clasificados con alto riesgo de desarrollar toxicidad por quimioterapia manifestaron tasas más altas de toxicidad grave en comparación con los clasificados como de bajo riesgo. Las puntuaciones de toxicidad CRASH y CARG predijeron toxicidad grave relacionada con la quimioterapia y tuvieron un alto valor discriminatorio, correlacionándose positivamente entre sí ( $P < 0.001$ )(48).

En otro estudio observacional prospectivo realizado por Ortlund I. et al., también compararon el rendimiento de las escalas CARG y CRASH para predecir toxicidad por quimioterapia en adultos mayores con cáncer, documentando que ambas herramientas exhibieron un rendimiento predictivo similar para la toxicidad general grave (49).

La herramienta CARG es fácil de utilizar clínicamente, tarda cinco minutos en implementarse, y su uso se encuentra disponible en línea. ([www.mycarg.org/Chemo Toxicity Calculator](http://www.mycarg.org/Chemo%20Toxicity%20Calculator)) (3).

En general, desde un punto de vista práctico, el tratamiento estándar de quimioterapia debe utilizarse en pacientes con bajo riesgo de desarrollar toxicidad grado 3-4, mientras que, en aquellos pacientes que presentan un alto riesgo debe considerarse la

disminución de las dosis o el uso de monoterapia en lugar de poliquimioterapia, y también la administración de medidas preventivas y proactivas cuando sea posible (4).

### 3. Capítulo III. Conclusiones

1. La carcinogénesis es más probable que ocurra en personas de edad avanzada debido a los cambios relacionados con la edad en el microambiente celular, como son la inmunosenescencia, la disminución en la reparación del ADN y la inestabilidad de los telómeros.

2. Los cambios fisiológicos relacionados con la edad generan un declive constante en la reserva funcional de la mayoría de los sistemas orgánicos. Dichos cambios pueden afectar de forma negativa la capacidad de los pacientes mayores con cáncer, para tolerar el tratamiento antineoplásico e incrementar el riesgo de toxicidad relacionada con el tratamiento.

3. La quimioterapia incrementa el riesgo de toxicidad cardiovascular, principalmente al haber lesiones cardíacas preexistentes y con el uso de antraciclinas, las cuales se encuentran implicadas en el desarrollo de miocardiopatía e insuficiencia cardíaca sintomática.

4. La neuropatía periférica es uno de los principales efectos adversos de los antineoplásicos, contribuyendo al desarrollo de problemas de movilidad, deterioro funcional y caídas. También puede ser motivo de suspensión de los agentes quimioterapéuticos o reducción de las dosis de los fármacos.

5. El deterioro cognitivo inicial es un factor de riesgo de toxicidad grave por quimioterapia, además incrementa el riesgo de delirio durante el tratamiento antineoplásico y de deterioro cognitivo a largo plazo.

6. Los fármacos quimioterapéuticos nefrotóxicos, principalmente el cisplatino, metrotexato, ciclofosfamida e ifosfamida, incrementan el riesgo de hiperazoemia prerrenal, lesión renal aguda y nefropatía crónica. El aclaramiento de la quimioterapia puede reducirse al alterarse la función renal, lo cual es prevalente en los ancianos.

7. En adultos mayores, la creatinina sérica no es un buen indicador de la función renal, por lo que, para realizar ajustes de dosis de los fármacos se debe calcular el aclaramiento endógeno de creatinina.

8. El envejecimiento se asocia con una reserva de médula ósea disminuida, incrementando el riesgo de mielosupresión relacionada con la quimioterapia. La mielotoxicidad, primordialmente la neutropenia, es la principal toxicidad limitante de la dosis de los antineoplásicos, generando retrasos en la administración del tratamiento y reducción de la dosis.

9. Los cambios fisiológicos relacionados con la edad pueden tener un impacto considerable en las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los agentes quimioterapéuticos.

10. La comorbilidad, el apoyo social deficiente, la polifarmacia, la desnutrición y la fragilidad, en el adulto mayor con cáncer, se han relacionado con menor supervivencia, reducción en la tolerancia al tratamiento antineoplásico, incremento en el riesgo de toxicidad por quimioterapia, mortalidad y deterioro funcional.

11. Las escalas ECOG y Karnofsky, son deficientes para evaluar el estado de desempeño funcional y físico en los adultos mayores con cáncer, y no identifican el riesgo de toxicidad por quimioterapia.

12. El cribado del estado funcional y el rendimiento físico son útiles para predecir la tolerancia a los antineoplásicos, complicaciones relacionadas con el tratamiento, supervivencia, mortalidad y discapacidad. También son clave para decidir los objetivos terapéuticos y las expectativas para el manejo del cáncer.

13. La valoración geriátrica integral es la principal herramienta de evaluación del adulto mayor con cáncer. Determina el estado fisiológico de los adultos mayores, evalúa los factores que afectan la eficacia y los resultados del tratamiento antineoplásico, tiene capacidad predictora de toxicidad por quimioterapia y mortalidad, permite seleccionar esquemas terapéuticos que sean mejor tolerados en ancianos. Además, las intervenciones geriátricas basadas en la VGI pueden mejorar los resultados oncológicos.

14. Las herramientas de detección G8 y VES-13, identifican pacientes con riesgo geriátrico y ayudan a seleccionar a los pacientes mayores con cáncer que se beneficiarán de una VGI. Las dos herramientas pueden predecir toxicidad por quimioterapia, deterioro funcional y menor sobrevida.

15. Las escalas CARG y CRASH permiten evaluar y predecir el riesgo de toxicidad por quimioterapia en adultos mayores con cáncer. La herramienta CARG estima el riesgo general de toxicidad grado 3 a 5 por quimioterapia. La herramienta CRASH proporciona estimaciones para el riesgo de toxicidad hematológica grado 3 y no hematológica en grado 3 a 4. También puede predecir mortalidad, deterioro funcional y hospitalización.

#### 4. Capítulo IV. Recomendaciones

1. Se recomienda valorar a todo paciente mayor con cáncer con comorbilidad cardíaca, realizar un ecocardiograma y electrocardiograma previo al inicio de tratamiento con quimioterapia, principalmente si se usan antraciclinas, para prevenir o reducir el riesgo de toxicidad cardíaca.
2. Se debe tener un nivel de referencia basal del funcionamiento cognitivo previo al inicio del tratamiento antineoplásico y realizar evaluaciones continuas durante el tratamiento, para identificar cambios en el estado cognitivo.
3. Se recomienda implementar intervenciones no farmacológicas, minimizar la polifarmacia (especialmente el uso de fármacos anticolinérgicos, benzodiazepinas y opioides) y utilizar la dosis más baja posible de los medicamentos necesarios, con el fin de prevenir el desarrollo de delirium en pacientes mayores con cáncer en tratamiento con quimioterapia.
4. Se considera importante mantener una hidratación adecuada, evitar el uso concomitante de otros fármacos nefrotóxicos, monitorizar los niveles del fármaco antineoplásico después de su administración y prevenir o tratar los síntomas que pongan en riesgo la ingesta de agua o faciliten pérdidas (náuseas, vómitos, mucositis o diarreas), para reducir la toxicidad renal, durante el tratamiento antineoplásico.
5. Se debe estimar la función renal en adultos mayores con cáncer, mediante el aclaramiento endógeno de creatinina antes de iniciar un régimen de quimioterapia, durante el tratamiento y posterior a finalizarlo, con el fin de evaluar el riesgo de

toxicidad renal, la necesidad de ajustar o reducir la dosis del agente quimioterapéutico, si amerita ser suspendido e incluso valorar si la dosis debe incrementarse al no documentar toxicidad.

6. Considerar el uso profiláctico de Mesna (2 mercaptoetano sulfonato) al administrar los quimioterapéuticos ifosfamida y ciclofosfamida para contrarrestar los efectos tóxicos de ambos fármacos.

7. Se recomienda el uso de Factor estimulante de colonias de granulocitos en el adulto mayor con cáncer, en tratamiento con quimioterapia y con presencia de neutropenia, para disminuir el grado y duración del nadir leucocitario y evitar el desarrollo de una infección grave.

8. En el paciente adulto mayor con cáncer, de ser posible, se debe realizar una valoración geriátrica integral, para evaluar las comorbilidades, el estado cognitivo y psicológico, el estado nutricional, el apoyo social, el estado funcional y rendimiento físico, previo al inicio de la quimioterapia y como seguimiento durante el tratamiento, con el fin de identificar vulnerabilidades o alteraciones geriátricas, y que mediante la implementación de las intervenciones necesarias, el paciente sea candidato a recibir tratamiento antineoplásico, reducir el riesgo de toxicidad por quimioterapia y lograr un impacto positivo sobre la salud de los pacientes.

9. Se recomienda la participación de un equipo multidisciplinario, formado por geriatras, oncólogos, médicos paliativistas, nutricionistas, enfermeros, psicólogos, trabajadores sociales, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales, farmacéuticos, entre

otros especialistas, para mitigar o resolver los déficits encontrados en la evaluación geriátrica.

10. No se recomienda evaluar al adulto mayor con cáncer únicamente con las escalas ECOG y Karnofsky, sino utilizarlas como complemento de la VGI, tanto para evaluar el estado funcional, como para predecir resultados adversos con el tratamiento antineoplásico.

11. Implementar en todo adulto mayor con cáncer el G8 y el VES 13 como herramientas de detección, para identificar a aquellos pacientes que ameriten una evaluación geriátrica más completa, en sitios en que por alguna razón no se pueda realizar la VGI.

12. Se recomienda realizar las escalas CARG o CRASH como herramientas predictoras de toxicidad, preferiblemente como complemento de la VGI, en pacientes mayores con cáncer antes de iniciar el tratamiento con quimioterapia.

13. Se deben tomar en cuenta los cambios propios del envejecimiento, que incrementan el riesgo de toxicidad por quimioterapia en pacientes adultos mayores con patologías no oncológicas, cuyo manejo amerite el uso de agentes quimioterapéuticos antes de iniciar el tratamiento.

## 5. Capítulo V. Bibliografía

1. Beracasa Caro L, Pardo Barón CA, Sánchez JO. Toxicidad relacionada con el tratamiento para el cáncer en adultos mayores. Revisión de la literatura. Univ Médica. 2021;62(1):68–85. Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2011-08392021000100007&lng=en&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2011-08392021000100007&lng=en&nrm=iso&tlng=es).
2. Hernández Torres C, Hsu T. Comprehensive Geriatric Assessment in the Older Adult with Cancer: A Review. Eur Urol Focus. 2017;3(4–5):330–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euf.2017.10.010>.
3. Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, Schonberg MA, Boyd CM, Burhenn PS, et al. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving chemotherapy: Asco guideline for geriatric oncology. J Clin Oncol. 2018;36(22):2326–47.
4. Feliu J, Heredia-Soto V, Gironés R, Jiménez-Munarriz B, Saldaña J, Guillén-Ponce C, et al. Can we avoid the toxicity of chemotherapy in elderly cancer patients? Crit Rev Oncol Hematol. 2018; 131:16–23. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.08.008>.

5. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, Owusu C, Klepin HD, Gross CP, et al.  
Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: A prospective multicenter study. *J Clin Oncol*. 2011;29(25):3457–65.
  
6. Barrios Solórzano MG. (2016). Predicción de toxicidad de quimioterapia en el paciente adulto mayor con cáncer en la clínica de oncología de la consulta externa del Hospital General San Juan de Dios (Tesis de Maestría, Universidad Galileo Facultad de Ciencias de la Salud).  
<http://biblioteca.galileo.edu/tesario/handle/123456789/590.7>.
  
7. Moth EB, Kiely BE, Stefanic N, Naganathan V, Martín A, Grimison P, et al.  
Predicting chemotherapy toxicity in older adults: Comparing the predictive value of the CARG Toxicity Score with oncologists estimates of toxicity based on clinical judgement. *J Geriatr Oncol*. 2019;10(2):202–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2018.08.010>.
  
8. Flores Núñez D. Envejecimiento y cáncer. *Rev Clínica Esc Med UCR-HSJD*. 2017;7(3).
  
9. Anisimov VN. Carcinogenesis and aging 20 years after: Escaping horizon. *Mech Ageing Dev*. 2009;130(1–2):105–21.

10. Martín Civetta M, Domingo Civetta J. Carcinogénesis. *Salud Publica Mex.* 2011; 53:405-414.
11. Benavent Boladeras R, Farré Mercadé MV. Cáncer. Neoplasias más frecuentes. *Tratado Geriatr para Resid.* 2006;747-59.
12. Lian J, Yue Y, Yu W, Zhang Y. Immunosenescence: A key player in cancer development. *J Hematol Oncol.* 2020;13(1):1-18. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00986-z>
13. Tu Y-P, Jennings R, Hart B, Cangelosi GA, Wood RC, Wehber K, et al. DNA Damage and Mitochondria in Cancer and Aging. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci.* 2018;0813(April):1-11.
14. Rodríguez R, Botello G, et al. Capítulo 64. Cáncer: Peculiaridades en el envejecimiento. *Práctica de la Geriatria, Tercera edición.*
15. Soto-Pérez-de-Celis E, Li D, Yuan Y, Lau YM, Hurria A. Functional versus chronological age: geriatric assessments to guide decision making in older patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2018;19(6): e305-16. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30348-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30348-6).

16. Sehl M, Sawhney R, Naeim A. Physiologic aspects of aging: Impact on cancer management and decision making, part I. *Cancer J*. 2005;11(6):461–73.
17. Felipe Salech M, Rafael Jara L, Luis Michea A. Cambios fisiológicos asociados al envejecimiento. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2012;23(1):19–29.  
Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0716-8640\(12\)70269-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0716-8640(12)70269-9).
18. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: Basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57(1):6–14.
19. Feliu J, Heredia-Soto V, Gironés R, Jiménez-Munarriz B, Saldaña J, Guillén-Ponce C, et al. Management of the toxicity of chemotherapy and targeted therapies in elderly cancer patients. *Clin Transl Oncol*. 2020;22(4):457–67.  
Available from: <https://doi.org/10.1007/s12094-019-02167-y>.
20. Navaratnarajah A, Jackson SHD. The physiology of ageing. *Med (United Kingdom)*. 2013;41(1):5–8. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.mpmed.2012.10.009>.

21. Bond SM. Physiological Aging in Older Adults with Cancer. *J Gerontol Nurs*. 2010;36(2):26–37. Available from: <http://www.healio.com/doiresolver?doi=10.3928/00989134-20091103-98>.
22. Mary Sehl, Rishi Sawhney AN. Physiologic Aspects of Aging: Impact on Cancer Management and Decision Making, Part II. *Cancer J*. 2005; 11:461–73.
23. Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). v.5.0. *Cancer Ther Eval Progr*. 2017;155.
24. Jayani R V., Magnuson AM, Sun CL, Ma H, Tew WP, Mohile SG, et al. Association between a cognitive screening test and severe chemotherapy toxicity in older adults with cancer. *J Geriatr Oncol*. 2020;11(2):284–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2019.10.004>.
25. Bolignano D, Mattace-Raso F, Sijbrands EJG, Zoccali C. The aging kidney revisited: A systematic review. *Ageing Res Rev*. 2014;14(1):65–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2014.02.003>.

26. José MG, Fernanda SRM, Itziar BC, Diana BI, Jesús AC, Nicolás MV. Enfermedad renal crónica en el paciente anciano. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2017;52(3):152.
27. Vega Solís MJ. (2016). Precisión de la función renal en los adultos mayores mediante las fórmulas de Cockcroft-Gault, MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) y CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) (Tesis de Maestría, Universidad de Costa Rica).
28. J. Ferreiro, J.L. García, R. Barceló IR. Quimioterapia: efectos secundarios. *Gac Médica Bilbao.* 2003; 100:69–74.
29. Guillermo M, Lampo, Forrester, Mariano. Injuria renal aguda secundaria a metotrexato a altas dosis: Reporte de un caso. *Revista Nefrología Argentina.* 2019; 17:1–11.
30. Vargas Fallas T. (2020). Forma de presentación del Mieloma Múltiple en adultos mayores atendidos en el Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología, durante el periodo de enero del 2010 a enero del 2019 (Tesis de Maestría, Universidad de Costa Rica).
31. Rodríguez R, Botello G, et al. Capítulo 66. Alteraciones de la Sangre en Geriatria. *Práctica de la Geriatria. Tercera Edición.* p. 1–8.

32. Alvis BD, Hughes CG. Physiology Considerations in Geriatric Patients. *Anesthesiol Clin*. 2015;33(3):447–56.
33. Dumic I, Nordin T, Jecmenica M, Stojkovic Lalosevic M, Milosavljevic T, Milovanovic T. Gastrointestinal tract disorders in older age. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2019;2019.
34. Soenen S, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. The ageing gastrointestinal tract. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016;19(1):12–8.
35. Bueso JJ, Jesús M, Cid G, Fernández I, Fernández DT. Modificaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas en el anciano. Segunda Edición. *Tratado de medicina geriátrica*. Madrid: Elsevier; 2020. p. 72-82.
36. Ito S, Ito H, Sato N, Hirayama Y, Kusakabe T, Terui T, et al. Clinical factors associated with the therapeutic outcome of chemotherapy in very elderly cancer patients. *Int J Clin Oncol*. 2019;24(5):596–601. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10147-018-01385-8>.
37. Hurria A, Lichtman SM. Clinical pharmacology of cancer therapies in older adults. *Br J Cancer*. 2008;98(3):517–22.

38. Balducci L, Colloca G, Cesari M, Gambassi G. Assessment and treatment of elderly patients with cancer. *Surg Oncol*. 2010;19(3):117–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.suronc.2009.11.008>.
39. Navarrete-Reyes AP, Animas-Mijangos K, Gómez-Camacho J, Juárez-Carrillo Y, Torres-Pérez AC, Cataneo-Piña DJ, et al. Geriatric principles for patients with cancer. *Geriatr Gerontol Aging*. 2021;15: e0210010. <https://10.5327/Z2447-212320212100009>.
40. Tello-Rodríguez T, Varela-Pinedo L. Frailty in older adults: Detection, community-based intervention, and decision-making in the management of chronic illnesses. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2016;33(2):328–34.
41. Pergolotti M, Sattar S. Measuring functional status of older adults with cancer with patient and performance-based measures, a how-to guide: A young society of geriatric oncology and nursing and allied health initiative. *J Geriatr Oncol*. 2021;12(3):473–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2020.09.025>.
42. Carbonell ALI, de Lourdes Chauffaille M. Limitations of performance status assessment in elderly with acute myeloid leukemia. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2015;37(4):259–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjhh.2015.03.007>

43. Simcock R, Wright J. Beyond Performance Status. *Clin Oncol*. 2020;32(9):553–61. Available from:  
<https://doi.org/10.1016/j.clon.2020.06.016>.
44. Nightingale G, Battisti NML, Loh KP, Puts M, Kenis C, Goldberg A, et al. Perspectives on functional status in older adults with cancer: An interprofessional report from the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) nursing and allied health interest group and young SIOG. *J Geriatr Oncol*. 2021;12(4):658–65. Available from:  
<https://doi.org/10.1016/j.jgo.2020.10.018>.
45. Runzer-Colmenares FM, Urrunaga-Pastor D, Roca-Moscoso MA, de Noriega J, Rosas-Carrasco O, Parodi JF. Frailty and Vulnerability as Predictors of Chemotherapy Toxicity in Older Adults: A Longitudinal Study in Peru. *J Nutr Heal Aging*. 2020;(10):1–7.
46. Extermann M, Boler I, Reich RR, Lyman GH, Brown RH, Defelice J, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: The chemotherapy risk assessment scale for high-age patients (CRASH) score. *Cancer*. 2012;118(13):3377–86.

47. Alibhai SMH, Aziz S, Manokumar T, Timilshina N, Breunis H. A comparison of the CARG tool, the VES-13, and oncologist judgment in predicting grade 3 + toxicities in men undergoing chemotherapy for metastatic prostate cancer. *J Geriatr Oncol.* 2017;8(1):31–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgo.2016.09.005>
  
48. Zhang J, Liao X, Feng J, Yin T, Liang Y. Prospective comparison of the value of CRASH and CARG toxicity scores in predicting chemotherapy toxicity in geriatric oncology. *Oncol Lett.* 2019;18(5):4947–55.
  
49. Ortland I, Mendel Ott M, Kowar M, Sippel C, Jaehde U, Jacobs AH, et al. Comparing the performance of the CARG and the CRASH score for predicting toxicity in older patients with cancer. *J Geriatr Oncol.* 2020;11(6):997–1005. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2019.12.016>.

## 6. Capítulo VI. Anexos

### Anexo 1

#### Teorías que favorecen el desarrollo de tumores en la vejez

<b>Alteración del sistema inmunitario debido a inmunosenescencia</b>
<b>Activación o acumulación de oncogenes.</b>
<b>Disminución de la habilidad para la reparación del ADN.</b>
<b>Acortamiento de los telómeros y de la inestabilidad genética.</b>
<b>Reducción de la actividad del gen supresor tumoral.</b>
<b>Prolongada exposición y acumulación de carcinógenos.</b>
<b>Alteración del metabolismo y excreción de carcinógenos.</b>

Fuente: adaptada de Rodríguez R, Botello G, et al. Capítulo 64. Cáncer: Peculiaridades en el envejecimiento. Práctica de la Geriatria, Tercera edición.

**Anexo 2**  
**Cambios asociados con la edad que afectan la farmacocinética**

<b>Farmacocinética</b>	<b>Cambios asociados con la edad</b>
<b>Absorción</b>	Aclorhidia. Retraso en el vaciamiento gástrico. Disminución de la motilidad intestinal. Disminución en la superficie de absorción. Disminución del flujo sanguíneo gastrointestinal.
<b>Distribución</b>	Disminución de la albúmina plasmática. Aumento del volumen de distribución en lípidos y disminución del volumen de distribución en agua. Disminución de la masa magra.
<b>Metabolismo</b>	Disminución del flujo sanguíneo hepático y de la masa hepática. Actividad reducida de las reacciones dependientes de CYP450.
<b>Excreción</b>	Disminución del flujo sanguíneo renal. Disminución de la masa renal. Reducción de la filtración glomerular y la secreción tubular.

Fuente: adaptada de Beracasa Caro L, Pardo Barón CA, Sánchez JO, Beracasa Caro L, Pardo Barón CA, Sánchez JO. Toxicidad relacionada con el tratamiento para el cáncer en adultos mayores. Revisión de la literatura. Univ Médica. 2021;62(1):68-85.

**Anexo 3**  
**Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)**

GRADO	ECOG
<b>0</b>	Asintomático, completamente activo, capaz de realizar todas las actividades sin restricción.
<b>1</b>	Restricción de la actividad física enérgica, pero capaz de realizar trabajos ligeros.
<b>2</b>	Ambulatorio, capaz de autocuidado, incapaz de realizar cualquier trabajo activo, levantado y más del 50 % de las horas del día despierto.
<b>3</b>	Capaz de autocuidado limitado, confinado a la cama/sillón y un 50 % de las horas del día despierto.
<b>4</b>	Completamente incapacitado, no puede cuidarse a sí mismo, totalmente confinado a la cama/silla.
<b>5</b>	Muerte.

Fuente: adaptada de Barrios Solórzano MG. (2016). Predicción de toxicidad de quimioterapia en el paciente adulto mayor con cáncer en la clínica de oncología de la consulta externa del Hospital General San Juan de Dios (Tesis de Maestría, Universidad Galileo Facultad de Ciencias de la Salud).

**Anexo 4**  
**Karnofsky Performance Status (KPS)**

<b>100</b>	Asintomático, sin quejas ni evidencia de enfermedad.
<b>90</b>	Capaz de llevar a cabo la actividad normal, pero con signos o síntomas leves.
<b>80</b>	Actividad normal con esfuerzo, algunos síntomas o signos de enfermedad.
<b>70</b>	Capaz de autocuidado, pero incapaz de realizar actividad normal o trabajo activo.
<b>60</b>	Asistencia ocasional, pero es capaz de satisfacer la mayoría de sus necesidades.
<b>50</b>	Considerable asistencia y asistencia médica frecuente.
<b>40</b>	Incapaz, necesita de asistencia y cuidados especiales.
<b>30</b>	Totalmente incapaz, requiere de hospitalización, aunque la muerte no es inminente.
<b>20</b>	Gravemente enfermo, necesita tratamiento de soporte activo.
<b>10</b>	Moribundo.
<b>0</b>	Muerte.

Fuente: adaptada de Barrios Solórzano MG. (2016). Predicción de toxicidad de quimioterapia en el paciente adulto mayor con cáncer en la clínica de oncología de la consulta externa del Hospital General San Juan de Dios (Tesis de Maestría, Universidad Galileo Facultad de Ciencias de la Salud).

**Anexo 5**  
**Diferentes métodos de evaluación incluidos en la Valoración Geriátrica Integral**

<b>Dominios</b>	<b>Métodos de evaluación</b>	<b>Descripción</b>	<b>Puntuación anormal (rango)</b>
<b>Comorbilidades</b>	Índice de comorbilidad de Charlson.	Evalúa la presencia de 19 comorbilidades.	≥ 1
	Escala de puntuación acumulativa de enfermedad en geriatría (CIRS-G).	Consta de 14 elementos, la puntuación es basada en la gravedad de cada comorbilidad, calificada de 0 a 4.	(0-56)
<b>Cognición</b>	Mini examen mental de Folstein (MMSE).	Prueba de 11 ítems que incluye memoria, atención, cálculo, recuerdo, lenguaje y orientación, escritura, construcción.	≤ 23 (0-30)
	Evaluación cognitiva de Montreal (MOCA).	Consta de 12 ítems, evalúa memoria a corto plazo, atención, orientación, función visuoespacial y ejecutiva.	<26 (0-30)
	Mini-Cog.	Evalúa memoria y prueba del reloj.	<3 (0-5)
<b>Estado social</b>	Historia social	Evalúa el apoyo social y las condiciones de vida.	NA
<b>Estado nutricional</b>	Mini Nutritional Assessment (MNA).	Consta de 6 ítems para identificar pacientes en riesgo de malnutrición.	<24 (0-30)
<b>Estado psicológico</b>	Escala de depresión geriátrica.	Consiste en una autoevaluación de 15 ítems con respuestas de sí / no, utilizadas para identificar a adultos mayores con riesgo de depresión.	>5 (0-15)
<b>Polifarmacia</b>	Criterios de detección de formulación para personas mayores (STOPP).	65 indicadores de prescripción potencialmente inapropiada, incluidas interacción fármaco-fármaco y fármaco-enfermedad, duplicación terapéutica y fármacos que aumentan los riesgos de síndromes geriátricos.	NA

	Criterios de detección para alertar a los médicos sobre el tratamiento adecuado (START).	22 indicadores basados en evidencia para identificar omisiones de prescripción en personas mayores.	NA
	Criterios de Beers.	Identifica medicamentos potencialmente inapropiados que deben evitarse si es posible en adultos mayores.	NA
<b>Estado funcional</b>	Índice de Kats	Consta de 6 ítems para evaluar las actividades básicas de la vida diaria.	≤ 5 (0-6)
	Índice de Barthel	Consta de 10 ítems para evaluar las actividades básicas de la vida diaria.	<100 (0-100)
	Índice de Lawton	Consta de 8 ítems para evaluar las actividades instrumentales de la vida diaria.	≤ 7 (0-8)
	Velocidad de la marcha	Evalúa coordinación y movilidad.	Duración <0,8 m/s sugiere mayor riesgo de fragilidad y caídas.
	Fuerza de prensión	Evalúa músculo, fuerza y función.	Hombres <27, mujeres <16kg.
	Prueba Corta de Desempeño (SPPB)	Evalúa velocidad de la marcha, equilibrio y fuerza de las extremidades inferiores.	<8 puntos (0-12)

Fuente: adaptada de Hernández Torres C, Hsu T. Comprehensive Geriatric Assessment in the Older Adult with Cancer: A Review. Eur Urol Focus. 2017;3(4-5):330-9 y Nightingale G, Battisti NML, Loh KP, Puts M, Kenis C, Goldberg A, et al. Perspectives on functional status in older adults with cancer: An interprofessional report from the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) nursing and allied health interest group and young SIOG. J Geriatr Oncol. 2021;12(4):658-65.

**Anexo 6**  
**Herramientas de tamizaje en geriatría**

<b>Herramientas</b>	<b>Descripción</b>	<b>Tiempo para ser realizada</b>	<b>Puntuación anormal (rango)</b>
<b>Geriatric 8 (G8)</b>	Consta de 8 ítems: edad, estado nutricional, pérdida de peso, IMC, habilidades motoras, estado psicológico, número de fármacos y auto percepción del estado de salud.	<10 min	≤ 14 (0-17)
<b>Vulnerable Elders Survey-13 (VES-13)</b>	Consta de 13 ítems: edad, estado físico, capacidad funcional y salud autoevaluada.	<10 min	≥ 3 (0-10)

Fuente: adaptada de Hernández Torres C, Hsu T. Comprehensive Geriatric Assessment in the Older Adult with Cancer: A Review. Eur Urol Focus. 2017;3(4-5):330-9.

**Anexo 7**  
**Modelos predictores de toxicidad por Quimioterapia**

<b>Herramienta</b>	<b>Factores Predictivos</b>	<b>Enlace</b>
<b>Cancer and Aging Research Group chemotoxicity calculator (CARG)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 72</math> años.</li> <li>• Sexo.</li> <li>• Peso y altura.</li> <li>• Tipo de cáncer.</li> <li>• Dosificación de la quimioterapia.</li> <li>• Número de agentes quimioterapéuticos.</li> <li>• Anemia <math>&lt;11</math> g / dl.</li> <li>• Aclaramiento de creatinina <math>&lt;34</math> ml / min.</li> <li>• Caídas previas en los últimos seis meses.</li> <li>• Problemas de audición</li> <li>• Limitación para caminar una cuadra.</li> <li>• Incapacidad para tomar medicamentos de forma independiente</li> <li>• Disminución de las actividades sociales debido a la salud física o problemas emocionales.</li> </ul>	<a href="http://www.mycarg.org/Chemo_Toxicity_Calculator">www.mycarg.org / Chemo_Toxicity_Calculator</a>
<b>Chemotherapy Risk Assessment Scale for High Age Patients (CRASH)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Factores de riesgo Hematológico:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Presión arterial diastólica <math>&gt;72</math> mm Hg.</li> <li>• Índice de Lawton <math>&lt;6</math></li> <li>• Lactato deshidrogenasa <math>&gt;0,74</math> del límite superior de lo normal.</li> <li>• Puntuación MAX-2</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Factores de riesgo no hematológicos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ECOG <math>&gt;1</math>.</li> <li>• Mini Mental Status Examination <math>&lt;30</math>.</li> <li>• Mini Nutritional Assessment <math>&lt;28</math>.</li> <li>• Puntuación MAX-2.</li> </ul> </li> </ul>	<a href="http://www.moffitt.org/eforms/crashscoreform">www.moffitt.org / eforms / crashscoreform</a> .

Fuente: adaptada de Hernández Torres C, Hsu T. Comprehensive Geriatric Assessment in the Older Adult with Cancer: A Review. Eur Urol Focus. 2017;3(4-5):330-9.