



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

**ASOCIACIÓN ENTRE DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y RIESGO  
DE TOXICIDAD A QUIMIOTERAPIA EN ADULTOS MAYORES  
CON CÁNCER DE PRÓSTATA DEL CENTRO MÉDICO NAVAL  
DEL PERÚ (2013-2015)**

**PRESENTADA POR  
NESTOR MANUEL CABRERA LOPEZ**

**ASESOR  
MOISES APOLAYA SEGURA**

**TESIS  
PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO**

**LIMA – PERÚ  
2018**



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual**  
**CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**ASOCIACIÓN ENTRE DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y RIESGO DE  
TOXICIDAD A QUIMIOTERAPIA EN ADULTOS MAYORES CON  
CÁNCER DE PRÓSTATA DEL CENTRO MÉDICO NAVAL DEL  
PERÚ (2013-2015)**

**TESIS**

**PARA OPTAR**

**EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO**

**PRESENTADA POR**

**NESTOR MANUEL CABRERA LOPEZ**

**ASESOR**

**DR. MOISES APOLAYA SEGURA**

**LIMA, PERÚ**

**2018**

## **JURADO**

**Presidente:** José Francisco Parodi García, doctor en Medicina.

**Miembro:** Fernando Liberato Felles, magíster en Docencia e Investigación en Salud.

**Miembro:** Joel Roque Henriquez, magíster en Epidemiología Clínica.

A mis padres y hermanas, quienes nunca dejaron de creer en mí y me apoyaron a lo largo de la carrera

A Dios, por brindarme la fuerza para no rendirme

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios, por siempre darme grandes oportunidades.

A mi padre, por darme valores y enseñarme a ser una persona de bien.

A mi madre, por darme amor y enseñarme a ser perseverante.

A mis hermanas, por su apoyo incondicional durante toda mi vida.

A mis asesores, por ser mis guías en esta investigación.

## ÍNDICE

	<b>Págs.</b>
<b>Portada</b>	i
<b>Jurado</b>	ii
<b>Dedicatoria</b>	iii
<b>Agradecimientos</b>	iv
<b>Índice</b>	v
<b>Resumen</b>	vi
<b>Abstract</b>	vii
<b>INTRODUCCIÓN</b>	1
<b>CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO</b>	
1.1 Antecedentes	3
1.2 Bases teóricas	6
1.3 Definición de términos básicos	18
<b>CAPÍTULO II: HIPÓTESIS Y VARIABLES</b>	
2.1 Formulación de hipótesis	19
2.2 Variables y operacionalización	19
<b>CAPÍTULO III: METODOLOGÍA</b>	
3.1 Tipos y diseño	21
3.2 Diseño muestral	21
3.3 Técnicas y procedimientos de recolección de datos	22
3.4 Procesamiento y análisis de datos	22
3.5 Aspectos éticos	23
<b>CAPÍTULO IV: RESULTADOS</b>	24
<b>CAPÍTULO V: DISCUSIÓN</b>	29
<b>CONCLUSIONES</b>	32
<b>RECOMENDACIONES</b>	33
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b>	34
<b>ANEXOS</b>	
1. Matriz de consistencia	

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar si la *diabetes mellitus* tipo 2 se asocia con riesgo de toxicidad a quimioterapia en pacientes adultos mayores con cáncer de próstata del Centro Médico Naval del Perú (CEMENA).

**Materiales y métodos:** Estudio observacional analítico de cohorte retrospectivo, análisis secundario de base de datos. Ingresaron 161 pacientes varones adultos mayores con cáncer de próstata que acudieron a los servicios ambulatorios de geriatría del CEMENA desde el 2013 hasta el 2015.

**Resultados:** Treinta de treinta y ocho pacientes con *diabetes mellitus* tipo 2 (68.18%) presentaron toxicidad a la quimioterapia versus 14 de 123 (31.82%) pacientes sin *diabetes mellitus* ( $p < 0.001$ ). En el modelo ajustado usando regresión de cox, los pacientes con *diabetes mellitus* tipo 2 tuvieron 21% mayor riesgo de presentar toxicidad a quimioterapia, que los no diabéticos. (HR.1.21, IC 95%, 1.05-1.31). Además, se tiene como factores asociados a quimiotoxicidad tener tres o más comorbilidades, antecedente de consumo de tabaco, tener >31 cm de circunferencia de pantorrilla, actividad física pobre, presentar algún grado de dependencia en actividades básicas de la vida diaria, tener al menos una caída en el año, la polifarmacia y los estados de fragilidad y vulnerabilidad.

**Conclusión:** La *diabetes mellitus* tipo 2 está asociado significativamente a riesgo de toxicidad por quimioterapia en adultos mayores con cáncer de próstata. Se recomienda realizar intervenciones oportunas para así prevenir complicaciones.

**Palabras clave:** Cáncer de próstata, *diabetes mellitus* tipo 2, toxicidad, quimioterapia, adulto mayor

## ABSTRACT

**Objective:** Determine if type 2 *diabetes mellitus* is associated with the risk of toxicity to chemotherapy in elderly patients with prostate cancer at the Naval Medical Center of Peru (CEMENA).

**Materials and methods:** Observational analytical study of a retrospective cohort, secondary analysis of the database. Performed in 161 elderly male patients with prostate cancer who attended in the ambulatory services of geriatrics of CEMENA from 2013 to 2015.

**Results:** Thirty out of thirty eight patients with type 2 *diabetes mellitus* (68.18%) had chemotherapy toxicity versus 14 of 123 (31.82%) patients without *diabetes mellitus* ( $p < 0.001$ ). In the adjusted model using cox regression, patients with type 2 *diabetes mellitus* had a 21% greater risk of presenting toxicity to chemotherapy than non-diabetic patients. (HR.1.21, 95% CI, 1.05-1.31). In addition, factors associated with chemotoxicity include have three or more comorbidities, history of smoking, have > 31 cm of calf circumference, poor physical activity, present some degree of dependence on basic activities of daily life, have at least one fall in the year, polypharmacy and the states of fragility and vulnerability.

**Conclusion:** *Diabetes Mellitus* type 2 is significantly associated with the risk of chemotherapy toxicity in older adults with prostate cancer. It is recommended to carry out timely interventions to prevent complications.

**Keywords:** Prostatic neoplasms, *diabetes mellitus* type 2, toxicity, chemotherapy, older adult

## INTRODUCCIÓN

El cáncer y la *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) son enfermedades crónicas que se caracterizan por su alta prevalencia en los adultos mayores<sup>(1)</sup> siendo las que causan mayor mortalidad precoz, discapacidad e incapacidad en la mayoría de los países de América <sup>(2)</sup>. La prevalencia de la DM2 aumentó considerablemente en la población mayor de 60 años. Según la Federación Internacional de Diabetes (FID), la prevalencia mundial en personas entre 60 y 79 años es del 18.6%; representando más de 134.6 millones de personas, lo que constituye más del 35% del total de casos de *diabetes mellitus* tipo 2 en adultos. Además, la alta prevalencia de factores, como la intolerancia a la glucosa y la obesidad, marcan una mayor expectativa de crecimiento para el futuro <sup>(3)</sup>.

En Perú, el estudio PERUDIAB realizado en el periodo 2011-2012, tuvo como resultados que aproximadamente 1 millón de peruanos se encuentran con diabetes tipo 2 y dos millones presentan la sintomatología de prediabetes sin saberlo y tal vez no lo sepan hasta que aparezcan complicaciones. Se encontró mayor prevalencia de *diabetes mellitus* tipo 2 en la costa con un 8.2%, donde solo Lima Metropolitana tiene un 8.4%<sup>(4)</sup>.

Asimismo, los datos epidemiológicos del cáncer son alarmantes, la Vigilancia Epidemiológica de Cáncer del MINSA para el período 2006-2011, notificó en promedio 18 319 casos nuevos por año. Así, el número de casos incidentes varió entre 16 671 en el 2006 y 19 461 en el 2011, con un total de 109 914 casos nuevos en este periodo <sup>(5)</sup>.

Por otro lado, el cáncer de próstata es una de las neoplasias malignas que con mayor frecuencia se presenta en el sexo masculino <sup>(6)</sup>.

En la terapia del cáncer uno de los tratamientos más utilizados es la quimioterapia, en la que los fármacos actúan sobre las células cancerígenas. Estas al ser procedentes de las sanas, comparten procesos metabólicos y funcionales, por lo tanto, cualquier quimioterápico ejercerá su acción no solo en las células cancerígenas, sino también, en las sanas del organismo. Por ese mecanismo es

que los tratamientos quimioterápicos se asocian una serie de efectos adversos, en el resto del organismo denominándose efectos tóxicos o secundarios <sup>(8)</sup>. Siendo la toxicidad la principal reacción adversa de la quimioterapia, hay muy pocos estudios que demuestran que algunas enfermedades crónicas, como la diabetes, podrían incrementar el riesgo a está <sup>(9)</sup>.

Por lo tanto, el cáncer y la *diabetes mellitus* tipo 2 al presentar una alta prevalencia en esta población, además de que con frecuencia ambas coexisten en un paciente adulto mayor y que siguen con una tendencia ascendente a través de los años, deben de ser continuamente investigadas tanto en la parte clínica y diagnóstica como terapéutica. También, se debe estudiar, cómo puede repercutir una sobre la otra, sobretodo en el correcto desenvolvimiento del tratamiento del cáncer <sup>(7)</sup>. Por lo cual es de importancia investigar si la DM2 podría incrementar el riesgo de toxicidad a quimioterapia, ya que de presentarse resultaría perjudicial para la salud, calidad de vida y economía del paciente, pudiendo tener un término hasta fatídico, ya que hay evidencia que la diabetes incrementa la mortalidad en pacientes con cáncer <sup>(63)</sup>.

## CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO

### 1.1 Antecedentes

En el 2003, Meyerhardt J, et al. realizaron una investigación para determinar la influencia de la *diabetes mellitus* tipo 2 en los resultados a largo plazo y la toxicidad relacionada con el tratamiento en los pacientes con cáncer de colon con resección curativa. Fue un estudio de cohorte en un ensayo grande aleatorizado de quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de alto riesgo en las fases II y III. La supervivencia global y la recurrencia, así como la toxicidad relacionada con el tratamiento fueron analizadas entre los pacientes con diabetes y aquellos sin diabetes. Teniendo como resultados que los diabéticos tenían un mayor riesgo de muerte y recurrencia, en comparación con los no diabéticos. Sin embargo, las toxicidades relacionadas con el tratamiento fueron similares entre los dos grupos, aunque en los diabéticos se vio un aumento de la diarrea relacionada con el tratamiento. Por lo tanto, en este estudio se concluyó que los pacientes con cáncer de colon de alto riesgo en etapas II y III que tenían *diabetes mellitus* tipo 2 experimentaron una tasa significativamente mayor de mortalidad global ( $p < 0.001$ ) y la recurrencia del cáncer ( $p < 0.05$ ). Estos resultados demuestran que aún se necesita seguir investigando para comprender el mecanismo que subyace a esta relación <sup>(13)</sup>.

En el 2005, Richardson L, investigó directamente la relación entre cáncer y diabetes, estudiando el impacto de la *diabetes mellitus* tipo 2 en los resultados del cáncer. Se vio que en el tratamiento de pacientes con cáncer y diabetes, se deben tomar en cuenta las complicaciones cardíacas, renales, y neurológicas que están asociadas con la diabetes porque la evolución de los cánceres pueden ser afectados por la misma, en comparación con pacientes con cáncer no diabéticos. La evidencia de estudios basados en la población y los ensayos clínicos demostraron que los pacientes con diabetes e hiperglucemia durante el tratamiento tienen peor supervivencia relacionada con el cáncer. Este estudio demostró la influencia que tiene la diabetes sobre el tratamiento del cáncer pero no fue concluyente con respecto al tratamiento quimioterápico, sin embargo refiere que de

por sí la diabetes mellitus tipo 2 tiene un impacto negativo en la terapia del cáncer<sup>(14)</sup>.

En el 2009, el autor Srokowski T, mediante el uso de la Vigilancia, Epidemiología y la base de datos por *Medicare Resultados Finales*, analizaron datos sobre 11 826 mujeres que se encontraban en las etapas I a III de cáncer de mama para determinar el efecto de la *diabetes mellitus* tipo 2 en el uso de la quimioterapia, la toxicidad y los resultados. Se encontró que la diabetes se asoció con mayores probabilidades de ser hospitalizado por alguna toxicidad de la quimioterapia (OR, 1.38, IC 95%, 1.23 a 1.56), por una infección o fiebre (OR, 1.43, IC 95%, 1.2 a 1.7), para neutropenia (OR, 1.22, IC 95%, 1.03 a 1.45), para la anemia (OR, 1.24, IC 95%, 1.05 a 1.47), y por cualquier causa (OR, 1.32, IC 95%, 1.19 a 1.46). Los pacientes diabéticos que recibieron quimioterapia tuvieron una mayor mortalidad<sup>(15)</sup>. Por lo tanto, en esta investigación se demostró que los pacientes con cáncer de mama diabéticas tienen un mayor riesgo de toxicidades relacionadas con la quimioterapia. Aunque este estudio fue hecho en una población diferente a nuestro y con otro tipo de cáncer, deja ver que hay una posible asociación entre diabetes y riesgo de quimiotoxicidad.

En el 2011, Seligmann J, et al. realizaron un análisis retrospectivo en la cual se llegó a la conclusión, que los pacientes diabéticos experimentaron más complicaciones durante la 1ª línea de quimioterapia paliativa con hospitalizaciones más largas a menudo debido a la sepsis. Menos completaron la 1ª línea de quimioterapia y recibieron segunda línea de quimioterapia. La falta de comprensión de la vulnerabilidad dada por la diabetes puede comprometer las opciones de gestión y tratamiento de los pacientes límite. El problema con este estudio fue que no pudo recoger todos los campos de datos relevantes <sup>(16)</sup>.

En el 2012, Renehan A, et al. en su investigación abordaron aspectos metodológicos de importancia etiológica en la relación entre la diabetes y la mortalidad en pacientes con cáncer. Se encontró evidencia de que la diabetes en pacientes con cáncer, por ejemplo, de mama, colorrectal y de próstata, se asocia con un incremento del riesgo de mortalidad por todas las causas, pero la evidencia sobre la mortalidad específica por cáncer es inconsistente. En base a este estudio,

se pudo concluir que la diabetes en pacientes con cáncer puede afectar a la presentación y al tratamiento de varios tipos de cáncer, a menudo en distintos grados <sup>(17)</sup>.

En el 2014, Soltow D, et al. en su estudio evaluaron a pacientes con cáncer y diabetes teniendo en cuenta que tienen las tasas de mortalidad más altas y son más propensos a desarrollar infecciones, y ser hospitalizados durante el tratamiento. El objetivo de este estudio exploratorio fue desarrollar una comprensión del tratamiento del cáncer, que impacto puede tener el autocontrol de la diabetes en general y las características individuales, clínicas y de comportamiento que pueden influir o predecir el nivel de autocontrol de la diabetes en los adultos que se someten a quimioterapia para un cáncer de tumor sólido. El estudio se realizó en ocho centros de cáncer basados en la comunidad en Michigan y Ohio y utilizaron una encuesta al inicio del estudio y encuesta telefónica 8 semanas después. Teniendo como resultados que la quimioterapia y los síntomas asociados pueden tener un impacto negativo en el desempeño de actividades de autocontrol de la diabetes en adultos con diabetes y el cáncer, aumentando el riesgo de hiperglucemia y el desarrollo de complicaciones. Este estudio no fue del todo concluyente ya que no mostró la frecuencia, ni qué complicaciones se presentaron pero sí demostró que la quimioterapia podría tener un impacto negativo en las personas con diabetes <sup>(18)</sup>.

En el 2017, Zhu B, et al. realizaron un meta análisis sobre el efecto de la diabetes en el pronóstico de cáncer colorrectal, en una cohorte que contenían 36 estudios, que incluían 2 299 012 sujetos y además utilizaron un software profesional para extraer datos de supervivencia. Se analizaron tanto la tasa de supervivencia a cinco años como el riesgo de supervivencia en la supervivencia global, supervivencia específica de cáncer, supervivencia específica de enfermedad cardiovascular supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia libre de recurrencia, para reflejar de manera exhaustiva el efecto de la diabetes en el cáncer colorrectal. Los resultados indicaron que en comparación con los pacientes sin diabetes, los pacientes con diabetes tienen una supervivencia de cinco años más corta en cáncer colorrectal, de colon y rectal, con un 18%, 19% y 16% disminuyeron en la supervivencia global, respectivamente. También se encontraron resultados

similares en cáncer específico. Además, se demostró que diversos mecanismos moleculares de la diabetes contribuyeron de forma negativa en el tratamiento quimioterápico del cáncer. Por lo tanto, en esta investigación se concluyó que diabetes tiene un efecto negativo sobre el cáncer colorrectal en la supervivencia promedio <sup>(23)</sup>.

## **1.2 Bases teóricas**

La presente investigación determinará la asociación de la diabetes mellitus en la toxicidad relacionada con el tratamiento en los pacientes con cáncer de próstata. La incidencia del cáncer aumenta con la edad. El mejor control de enfermedades, la urbanización y una adecuada nutrición en los países en desarrollo, ha hecho que la expectativa de vida de la población aumente y con eso un mayor número de personas ancianas, por lo tanto, al haber una mayor población en edades avanzadas, la incidencia de cáncer se incrementó ya que es más alta en este grupo etario. Si esta tendencia actual sigue progresando, es posible que para el 2020 el 60% de todas las enfermedades malignas afecten a las personas mayores <sup>(12,19)</sup>.

### **La glándula prostática**

En un hombre normal, el peso de la próstata es alrededor de 20gr. Es un órgano retroperitoneal que rodea el cuello de la vejiga y la uretra, que no posee una capsula diferenciada. En el parénquima prostático se encuentran cuatro zonas anatómicamente diferenciadas, que son, la zona periférica, central y transicional y región del estroma fibromuscular anterior, siendo en la periférica la zona donde frecuentemente se originen los carcinomas. El acino, conformado por células epiteliales y estromales las cuales están separadas por la membrana basal, es lo que conforma la unidad funcional de la glándula prostática. La parte epitelial está compuesta por células glandulares epiteliales, células basales, neuroendocrinas, linfocitos y macrófagos <sup>(24)</sup>.

Las células glandulares que son las de mayor número secretan el antígeno prostático específico (PSA) y la fosfatasa alcalina, los cuales se excretan en el líquido de la eyaculación. Todas las células de la próstata son dependientes de los andrógenos para su crecimiento y maduración, los cuales se obtienen de la acción

de la enzima 5-alfa reductasa, sobre la testosterona, llegando está a convertirse en dihidrotestosterona en la próstata <sup>(22)</sup>.

## **Cáncer**

Es un proceso que se puede desarrollar a lo largo de muchos años, por lo tanto, los que viven más tiempo tienen más probabilidades de desarrollar el cáncer <sup>(21)</sup>.

El envejecimiento se relaciona a condiciones del ambiente que favorecen la aparición del cáncer. A causa del envejecimiento proliferativo, las células que envejecen van perdiendo la capacidad de proliferar. Esto se encuentra asociado con la secreción de enzimas que ayudan a generar las metástasis y también está con los factores de crecimiento que provocan la proliferación de las células cancerígenas. Asimismo, durante el envejecimiento celular hay una pérdida progresiva de la inmunidad y esta pérdida podría favorecer a la aparición o desarrollo de las neoplasias <sup>(25,41)</sup>. Por lo tanto, a mayor edad, mayor probabilidad de desarrollarlas <sup>(21)</sup>. El cáncer en general se considera una patología en la que intervienen muchos factores, depende principalmente de los factores hormonales, la raza, la dieta, estilos de vida y antecedentes familiares de cáncer <sup>(20)</sup>.

## **Cáncer de próstata**

Es un tumor que frecuentemente se origina en la zona periférica de la glándula, sensible a la testosterona, cuando esta se transforma en dihidrotestosterona e interactúa con los receptores tipo 2 prostáticos, se forma el complejo dihidrotestosterona-receptor androgénico que actúa con secuencias específicas de ADN, teniendo como resultado una alteración de regulación celular, que va a originar cambios genéticos celulares que estimulan al desarrollo tumoral. El adenocarcinoma es el tumor que más se encuentra en la glándula prostática, siendo su tipo histológico más frecuente es el acinar que crece en la periferia de la glándula<sup>(22,26)</sup>.

## **Factores de riesgo**

Es evidente en varios estudios epidemiológicos que hay más probabilidad que los hombres afroamericanos desarrollen cáncer de próstata, en comparación con aquellos de piel blanca. Además, se encontró niveles séricos mayores de

testosterona, esto explicado por variaciones en los niveles de la enzima 5-alfa reductasa y la actividad del receptor de andrógeno con respecto a otras razas.

Otros estudios demuestran que tener antecedentes familiares es otro factor de riesgo, incrementándose este hasta tres veces, en relación con pacientes sin familiares afectados, y mayor aún entre más familiares de primer grado y menor edad al momento del diagnóstico.

Otros factores como la alimentación, el tabaquismo, el trabajo u ocupación, el sedentarismo y la vasectomía como generadores del cáncer de próstata han sido postulados, pero no demostrados precisamente <sup>(22)</sup>.

### **Diagnóstico**

Los varones a partir de 50 o 40 años, si presentan algún factor de riesgo como ser de raza negra y antecedentes familiares de cáncer de próstata deben de realizarle las pruebas de detección, ya que de presentarse el cáncer se podría detectar en estadios iniciales.

El primer examen clínico, aún sigue siendo el examen rectal digital, a pesar de que esta prueba no incrementó el índice de detección de cáncer de próstata en estadios tempranos, sigue siendo realizada ya que puede detectar tumores que no secretan el marcador tumoral PSA. Este marcador que es una proteína producida por el epitelio prostático y las glándulas periuretrales y está presente en grandes cantidades en secreciones prostáticas, ha sido muy útil para la detección de cáncer en estadios tempranos. Sin embargo, la utilidad de estas pruebas diagnósticas es mayor cuando se utilizan ambas y además son mucho más eficaces cuando se realiza el ultrasonido transrectal <sup>(27,28)</sup>.

En el pasado los valores de PSA sanguíneo de 4.0 ng/ml o menos eran considerados normales pero las investigaciones actuales han demostrado que algunos varones con concentraciones del PSA menores de 4,0 ng/ml podrían presentar cáncer de próstata. Cuando el antígeno presenta valores elevados, el valor predictivo positivo aumenta en relación directa al nivel sérico del marcador.

Así, para un nivel sérico de PSA de 10 ng/mL el valor predictivo positivo es de 51.4% y se incrementa a 88.2% cuando el nivel alcanza los 20 ng/mL <sup>(29)</sup>.

El PSA está presente en la sangre en dos formas distintas. La mayor parte circula en la sangre, rodeada y unida a proteínas plasmáticas, y una pequeña cantidad que circula libre de uniones proteicas, que es el PSA libre. La prueba del porcentaje de PSA libre, usualmente es utilizada cuando se encuentran rangos intermedios como entre 4 y 10, para ayudar a determinar si se debe hacer una biopsia prostática y continuar con más exámenes. Se encontrará menor cantidad de PSA libre en varones que padecen cáncer de próstata, que en los que no lo tienen. <sup>(22,29,30)</sup>.

A los pacientes que presentan valores elevados de PSA se indica una toma de biopsia guiada por ultrasonografía transrectal, que en la actualidad es la prueba más común para la detección de cáncer de próstata <sup>(21)</sup>. La ultrasonografía transrectal proporciona imágenes de la próstata y las vesículas seminales utilizando una sonda intra-rectal en biplano de 7.5 MHz de 2.5 cm de diámetro. Se sugiere tomar un mínimo de seis biopsias, incluyendo el ápex, la porción media y la base. Cuando hay sospecha de cáncer pero se tiene biopsias negativas, se recomienda tomar biopsias de la zona de transición, que es la porción de la próstata que rodea a la uretra y en donde frecuentemente se presenta patología benigna <sup>(22,27)</sup>.

## **Histología**

Desde el punto de vista histológico, la lesión que se haya con más frecuencia es el adenocarcinoma, estos producen patrones glandulares definidos y que son demostrables con facilidad. Las glándulas malignas tienden a ser de menor tamaño que las benignas y son revestidas por una sola capa uniforme de epitelio cilíndrico bajo. Las glándulas en esta neoplasia están más juntas y no tienen ramificaciones ni repliegues papilares interiores. Además, carecen de la capa externa de células basales lo que sería el principal distintivo entre glándulas prostáticas benignas y las malignas. Otro signo histológico para evidenciar la malignidad del cáncer es la invasión perineural.

Una gran parte del carcinoma también alberga a las neoplasias intraepiteliales prostáticas (PIN) de alto grado, que se consideran lesiones precursoras o precancerosas. El hallazgo de PIN de alto grado en biopsias eleva la posibilidad entre un 20 y 50% de encontrar carcinoma <sup>(24)</sup>.

### **Clasificación y estadificación**

El sistema de Gleason es hasta ahora el más utilizado para la clasificación, en el cual se detallan cinco grados, que van desde el grado 1, representado por un tumor bien diferenciado, que tiene leves formaciones glandulares y con bordes bien definidos, hasta el grado 5, con un patrón pobremente diferenciado o anaplásico, en el cual hay pérdida de la arquitectura glandular <sup>(24)</sup>. Usualmente, los tumores tienen más de un patrón por lo que se da el grado principal al patrón dominante y un grado secundario al segundo más frecuente, por lo tanto se buscan los dos patrones predominantes en la muestra histológica y se realiza la suma de estos. Los resultados de la suma de Gleason de 2, 3 y 4 representan a un tumor de bajo grado, bien diferenciado con un comportamiento biológico de baja agresividad. En contraste, una suma de 8, 9 o 10 reflejaría una neoplasia altamente agresiva. Es importante ver el grado histológico ya que este guarda una estrecha relación con el curso clínico y con el comportamiento biológico del cáncer de próstata <sup>(31)</sup>.

### **Estadios del cáncer de próstata**

La *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) creó la clasificación TNM para estadificar el cáncer de próstata, donde están incluidos resultados de estudios radiológicos. En la cual T hace referencia al tumor primario; N sobre la presencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales y M indica la presencia de metástasis distantes. Estos indicadores junto al grado histopatológico nos ayudan a clasificar al cáncer en 4 etapas, siendo la última la más avanzada <sup>(32)</sup>.

### **Tratamiento**

El cáncer de próstata tiene diferentes alternativas de tratamiento, cada una con una significativa variabilidad en la clínica. La selección del tratamiento debe ser realizada en base al riesgo del paciente, que está dado por el estadio del cáncer, del grado de agresividad del tumor o índice de Gleason y de los niveles de PSA al momento del diagnóstico <sup>(21)</sup>.

Por lo tanto, según la situación del paciente, los tipos de tratamiento que se tienen hasta la actualidad son:

- Observación y vigilancia
- Cirugía
- Radioterapia
- Quimioterapia
- Crioterapia
- Terapia hormonal
- Vacunas

Los tratamientos usualmente son indicados uno por vez pero en algunos casos, dependiendo como se encuentre el cáncer podrían combinarse para mejores resultados <sup>(21,33)</sup>.

### **Quimioterapia**

Produce un efecto citotóxico en las células tumorales, lo que hace es inhibir el ciclo de división celular para que con ello se frene la proliferación y/o incremento de las células tumorales <sup>(34)</sup>. Por lo tanto, se utilizan fármacos de origen citostático. Esta terapia no es selectiva, ejerce su acción en todas las células que se están dividiendo, ya sean células cancerígenas o sanas pero no funciona sobre las células madres lo que hace posible la recuperación del sujeto cuando el tratamiento finaliza <sup>(35)</sup>.

En el caso del cáncer de próstata la quimioterapia es utilizada en pacientes con carcinoma de próstata avanzado, resistentes a la terapia hormonal. El tratamiento hormonal puede perder efectividad debido a que hay una adaptación en las células tumorales a la falta de andrógenos, por lo cual estas generan testosterona y así sensibilizan a los receptores androgénicos para mejorar los niveles de andrógenos y poder desarrollarse. El tumor que está en esa etapa, es denominado resistente a la castración <sup>(21,36)</sup>.

Para definir cáncer de próstata resistente a la castración <sup>(36)</sup> se tienen 3 criterios:

- Tres elevaciones seguidas de PSA, que estén separadas al menos una semana, con dos elevaciones del 50% sobre el punto bajo y siempre que esta elevación de lugar a un PSA mayor de 2 ng/ml.
- Niveles de testosterona inferiores a 50 ng/dl o 1.7 nmol/l.
- Progresión de lesiones óseas  $\geq 2$  en gammagrafía ósea o progresión de lesiones de tejidos blandos.

Después de múltiples investigaciones en pacientes con cáncer de próstata hormono resistente, se dio como tratamiento quimioterápico de primera línea estándar al esquema docetaxel-prednisona, ya que estas demostraron beneficiar en la calidad de vida y supervivencia global.

En la actualidad, la indicación es iniciar docetaxel en pacientes sintomáticos o con enfermedad rápidamente progresiva e individualizar su uso en pacientes con baja carga metastásica y asintomáticos de evolución lenta. En quimioterápicos de segunda línea se dispone de diversas como: cabazitaxel-prednisona y acetato de abiraterona. La elección va a depender de la toxicidad que se espera, las comorbilidades y la experiencia en el manejo médico, ya que ambos fármacos no están comparados entre sí directamente. No se ha visto beneficio demostrado en supervivencia de la quimioterapia después de los tratamientos de segunda línea, y el objetivo de la elección debe de ser la mejoría en la calidad de vida <sup>(37,39)</sup>.

### **Toxicidad a la quimioterapia**

Se define como toxicidad a cualquier efecto adverso clínico o laboratorial secundario a fármacos quimioterápicos según la *Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (National Cancer Institute)*, grados 3, 4 o 5 <sup>(38)</sup>.

Los temas relacionados con la toxicidad en quimioterapia son bastante complicados e involucran diversos factores los cuales están asociados con la edad, con la farmacocinética y farmacodinamia de los agentes citotóxicos, además de una mayor vulnerabilidad de los tejidos normales a estos fármacos <sup>(21,40,59)</sup>.

En los ancianos, la reserva de tejido funcional reducida más la exposición de las células a quimioterapia podrían dar lugar a un fracaso del órgano. Este mecanismo puede ser el responsable del aumento de toxicidad en este grupo etario <sup>(19)</sup>.

Para evaluar la toxicidad la *Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0* (CTCAE) propone diferentes grados de toxicidad según la severidad <sup>(38)</sup>:

- Grado 1: Suave; asintomático o síntomas leves; solo observación clínico o diagnóstica, no está indicada la intervención.
- Grado 2: Moderado; está indicada la intervención mínima, local o no invasiva. Limitando las actividades apropiadas a la edad.
- Grado 3: Grave o médicamente significativo pero no inmediatamente amenazante para la vida; está indicada la hospitalización o prolongación de la hospitalización; inhabilitación; limitación del autocuidado en actividades de la diaria.
- Grado 4: Consecuencias potencialmente mortales; está indicada una intervención urgente.
- Grado 5: Muerte relacionada con AE.

## **Diabetes mellitus tipo 2**

Es una enfermedad crónica que se instala cuando el cuerpo es incapaz de producir una cantidad suficiente de insulina o no puede utilizarla con eficacia. La insulina es una hormona que se produce en el páncreas por las células beta, permite la entrada de glucosa a las células, y que esta se convierta en energía, la que el cuerpo necesita para el funcionamiento de los músculos y tejidos <sup>(42)</sup>.

## **Clasificación**

La Asociación Americana de Diabetes (ADA), clasifica la diabetes en *diabetes mellitus* tipo 1, *diabetes mellitus* tipo 2, diabetes gestacional y otros tipos específicos de diabetes debidos a otras causas, como en la que se presenta defectos genéticos en la función de las células beta llamada MODY, por enfermedades del páncreas exocrino como la fibrosis quística, o inducidas farmacológica o químicamente como sucede en el tratamiento del VIH/sida o tras un trasplante de órganos <sup>(3,42)</sup>.

## **Patogenia**

La presente investigación se centra en *diabetes mellitus* tipo 2 en el anciano la cual es el tipo más común. Diversos estudios demostraron que hay una alteración en la secreción insulínica y sensibilidad periférica a esta en la mayor parte de los ancianos. Esta enfermedad se desarrolla en tres etapas, en la primera hay una resistencia a la insulina, por lo que la célula beta aumenta su producción de insulina para compensar y lograr superar esta resistencia. Las células beta paulatinamente van presentando una disfunción secretora, lo que conlleva la aparición de índices de glucosa alterados en ayuno, sin llegar estos al rango diabético. Al final, hay un fracaso celular en la producción de insulina que conlleva a la apoptosis y muerte celular. Por lo tanto, una persona con diabetes no podrá absorber adecuadamente la glucosa, y esta seguirá circulando por la sangre llegando a producirse hiperglucemia. Con el tiempo se dañarán una gran cantidad de tejidos del cuerpo, lo puede conducir a una discapacidad y a un gran número de complicaciones de la salud que podrían ser mortales <sup>(3,43)</sup>.

## **Clínica**

Los cambios que se van dando con la edad, como la elevada comorbilidad, la presencia de síndromes geriátricos, polifarmacia, lo que favorece el desarrollo de interacciones farmacológicas, el alto riesgo de hipoglucemia, problemas nutricionales, cambios de su composición corporal, entre otros predisponen a la amortiguación de algunos síntomas de la hiperglucemia como la polidipsia o la poliuria. La pluripatología también condiciona el diagnóstico y tratamiento tardíos<sup>(42)</sup>. Característicamente, la diabetes se presenta con polidipsia, polifagia, poliuria y pérdida de peso. Sin embargo, en el anciano puede ser asintomático, así como insidioso y atípico. Hasta ahora las complicaciones clásicas de DM se relacionaban con la microangiopatía, cardiopatía isquémica, el pie diabético y la neuropatía periférica, encontrándose esta última presente hasta en el 70% de las personas mayores con diabetes aumentando el riesgo de caídas y fracturas, al igual que los eventos de hipo e hiperglucemia. Teniendo como consecuencia la pérdida de capacidad física y disfunción cognitiva <sup>(44)</sup>.

## Diagnóstico

De acuerdo a la Asociación Americana de Diabetes (ADA), desde los 45 años el riesgo de padecer diabetes se incrementa, por lo que en adultos mayores se sugiere la toma de exámenes diagnósticos cada tres años, se establece como criterios diagnósticos cualquiera de los tres siguientes: glucosa en ayuno  $\geq 126$  mg/dL o Glucosa plasmática a las 2 horas  $\geq 200$  mg/dL durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa o paciente con síntomas clásicos de hiperglicemia o crisis hiperglucemia con una glucosa al azar  $\geq 200$  mg/dL, siendo de elección el test de tolerancia oral a la glucosa y glucosa plasmática en ayunas, porque son los de mayor especificidad, sensibilidad y valor predictivo <sup>(42)</sup>. Las guías europeas recomiendan el test de tolerancia oral a la glucosa particularmente en el anciano, cuando la glucosa plasmática en ayunas es normal pero hay una alta sospecha. La HbA1c no está recomendada para el diagnóstico, pero una HbA1c elevada ( $> 7.5\%$ ) puede ser útil cuando la glucosa plasmática en ayunas es normal y el test de tolerancia no puede llevarse a cabo <sup>(43,45)</sup>.

## Factores de riesgo y comorbilidades

Pacientes con antecedentes familiares de *diabetes mellitus* tipo 2 en familiares primer grado, antecedentes patológicos de hipertensión arterial y obesidad, ser mayor de 45 años de edad, mujeres con síndrome de ovario poliquístico, con hijos macrosómicos y alteración de la glucosa en ayunas y en la tolerancia a la glucosa. Además de la pérdida de sensibilidad a la insulina, genera una redistribución de la grasa corporal, incrementando la adiposidad visceral que condiciona al sobrepeso y la obesidad <sup>(3,44)</sup>.

## Tratamiento

En la diabetes, se asocian dos entidades (la resistencia a la insulina y el deterioro funcional progresivo de las células beta) en las que se basan los objetivos de control metabólico cuyo tratamiento escalonado incluye regímenes dietéticos-higiénicos así como fármacos con mecanismos de acción diferentes.

Concretamente en el paciente anciano, las recomendaciones se basan en el juicio clínico ya que hay poca evidencia en esta población específica, sobre todo en aquellos frágiles, y en la relación a nuevas terapias <sup>(44)</sup>.

En relación al tratamiento no farmacológico, se ha demostrado que controla de forma integral y simultánea la mayor parte de alteraciones metabólicas (hiperglicemia, insulinoresistencia, dislipoproteinemia, hipertensión arterial) integrando educación sobre hábitos saludables, alimentación balanceada y ejercicios físicos.

En ancianos con diabetes siempre que tengan buen control metabólico, podría tratarse esta enfermedad únicamente con modificaciones de estilo de vida, si se considera que se pueden alcanzar los objetivos planteados y se adecúan a la situación del paciente en la evolución de su enfermedad <sup>(45)</sup>.

La parte no farmacológica también incluye el control de factores de riesgo cardiovascular ya que reduce en mayor proporción la morbimortalidad comparado al control glucémico solo.

Si esta terapia no es suficiente para el control, se inicia tratamiento con metformina. Este medicamento es seguro, efectivo, tiene buena relación coste-eficacia y sirve tanto en pacientes con IMC elevado como en pacientes sin sobrepeso. Se puede utilizar en pacientes con regular control ( $HbA1c < 8.5\%$ ) buscando un objetivo más estricto, o para mejor control sin riesgo de efectos adversos <sup>(3)</sup>.

En otras situaciones:

- Si es asintomático con  $HbA1c$  del 8.5-9.5%, puede iniciarse directamente el tratamiento con la combinación de 2 fármacos orales.
- Si es sintomático y/o con  $HbA1c \geq 9.5\%$ , se inicia con insulina, para volver al tratamiento oral, si es factible, cuando el control mejore.
- Si existe contraindicación por intolerancia a la metformina, o en ancianos con un bajo IMC ( $< 19 \text{ kg/m}^2$ ), ha de considerarse el tratamiento con sulfonilurea por tener menor riesgo de hipoglucemia (gliclazida, glimepirida) o con glinida.

Los inhibidores de la DPP-4 (sulfonilureas y glinida) son fármacos de segunda línea y tienen buena eficacia, tolerancia y seguridad.

En general, la terapéutica del anciano debe ser individualizada de acuerdo al objetivo. Hasta la actualidad, hay pocos estudios que coincidan en el tratamiento

más certero de la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente anciano, siendo la mayor parte de las indicaciones basadas solo en estudios observacionales, en la extrapolación de otros estudios y opinión de especialistas <sup>(44,45)</sup>.

### **Valoración geriátrica integral en paciente con cáncer**

La valoración geriátrica integral (VGI) surgió con el fin de brindar una mejor atención al paciente adulto mayor y tener una visión más completa de su estado. Al ser de carácter multidisciplinario e interdisciplinario, se aplican diferentes instrumentos de evaluación con escalas aprobadas internacionalmente, que junto al examen clínico, permiten la evaluación integral de cada esfera del paciente como son, la clínica, la funcional, la mental y social, que tiene como fin obtener el mejor plan de tratamiento y seguimiento a corto, mediano y/o largo plazo, así como la buena utilización de los recursos disponibles <sup>(46,47)</sup>.

Además la VGI es clave para la toma de decisiones terapéuticas en pacientes con cáncer, ya que valora cambios en el estado funcional que intervienen en gran medida en la expectativa de vida, la capacidad de vivir de forma independiente y el desarrollo de la enfermedad crónica, factores que son muy importantes en pacientes del mismo grupo etario y con el mismo tipo cáncer <sup>(52)</sup>.

Las esferas analizadas por la VGI son la funcional, que puede ser medida con el índice de Barthel/Índice de Katz, índice de Lawton, VES 13; la mental que se mide con el Instrumento de Folstein: MMSE y la escala de depresión geriátrica de Yesavage; la social que utiliza la escala de Gijón y la nutricional, que es medida con IMC, el porcentaje de pérdida de peso en el tiempo y el MNA (Mini Nutritional Assessment). Además, evalúa comorbilidades, síndromes geriátricos y polifarmacia<sup>(49,50,51)</sup>.

Los pacientes ancianos con cáncer presentan una pérdida de reserva fisiológica y de los mecanismos de homeostasis, lo que lleva a presentar una baja adaptabilidad al estrés, esto se encuentra asociado a una mayor vulnerabilidad a enfermedades y a complicaciones con la administración del tratamiento médico del cáncer, lo que conlleva a un aumento de la mortalidad <sup>(47)</sup>. La VGI al evaluar al paciente íntegramente, puede predecir la vulnerabilidad a la presentación de alguna

patología y también la probabilidad de presentar efectos negativos en cualquier tratamiento del cáncer <sup>(48,51)</sup>. Asimismo, se demostró en investigaciones que hay una asociación entre la vulnerabilidad y fragilidad con el desarrollo de efectos adversos en la terapia del cáncer <sup>(53)</sup>.

### 1.3 Definición de términos básicos

**Adulto mayor:** Se considera adulto mayor a toda persona a partir de los 60 años, según la OMS de 60 a 74 años se considera edad avanzada, de 75 a 90; ancianos y de 91 a más se considera viejos o longevos <sup>(48)</sup>.

**Cáncer de próstata:** Es un tumor que frecuentemente se origina en la glándula prostática, sensible a la testosterona; cuando esta se transforma en dihidrotestosterona e interactúa con los receptores tipo 2 prostáticos, se forma el complejo dihidrotestosterona-receptor androgénico que interactúa con secuencias específicas de ADN, teniendo como resultado una alteración de regulación celular, que va a originar cambios genéticos celulares que estimulan al desarrollo tumoral<sup>(22,26)</sup>.

**Diabetes Mellitus tipo 2:** Es una patología endocrinológica crónica caracterizada por un estado de hiperglucemia producido por un defecto en la secreción de la hormona insulina sobre la base de una insulinoresistencia <sup>(42)</sup>.

**Quimioterapia:** La quimioterapia es uno de los agentes terapéuticos más utilizados en el manejo del cáncer, englobando así una gran variedad de fármacos, tiene como objetivo el eliminar las células que conforman el tumor, con el fin de curar la enfermedad o tener un mejor pronóstico <sup>(39)</sup>.

**Toxicidad a quimioterapia:** Efecto adverso clínico o laboratorial secundario a fármacos quimioterápicos según la *Common Terminology Criteria for Adverse Events* v4.0 (*National Cancer Institute*), grados 3, 4 o 5 <sup>(38)</sup>.

## CAPÍTULO II: HIPÓTESIS Y VARIABLES

### 2.1 Formulación de hipótesis

La *diabetes mellitus* tipo 2 se asocia a un aumento de la toxicidad por quimioterapia en pacientes adultos mayores con cáncer de próstata.

**Hipótesis nula (Ho):** La *diabetes mellitus* tipo 2 no se asocia a un aumento de la toxicidad por quimioterapia en pacientes adultos mayores con cáncer de próstata que acudieron a los servicios ambulatorios de geriatría del Centro Médico Naval del Perú desde el 2013 hasta 2015.

**Hipótesis alternativa (Ha):** La *diabetes mellitus* tipo 2 se asocia a un aumento de la toxicidad por quimioterapia en pacientes adultos mayores con cáncer de próstata que acudieron a los servicios ambulatorios de geriatría del Centro Médico Naval del Perú desde el 2013 hasta 2015.

### 2.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Edad	Tiempo de vida desde su nacimiento	Cuantitativa discreta	Base de datos	Razón	-	Base de datos
Estado civil	Condición de una persona según el registro civil en función de si tiene o no pareja y su situación legal respecto a esto	Cualitativa	Base de datos	Nominal	Soltero: 0 Casado:1 Viudo:2 Divorciado:3 Conviviente:4	Base de datos
Diabetes mellitus tipo 2 (DM2)	Enfermedad crónica en la cual se presenta altos niveles de glucosa en sangre	Cualitativa	Base de datos	Nominal	-SI: Diagnóstico de DM2 determinado por la historia clínica en base de datos -NO: No diagnosticados de DM2 determinado por la historia clínica en base de datos	Base de datos
Comorbilidades Hipertensión Arterial (HTA)	Enfermedad crónica caracterizada por una elevación continua de los niveles de presión arterial $\geq 140/90$ mmHg, límites sobre los cuales se incrementa el riesgo de complicaciones cardiovasculares.	Cualitativa	Base de datos	Nominal	-SI: Diagnóstico de HTA determinado por la historia clínica en base de datos -NO: No diagnosticados de HTA determinado por la historia clínica en base de datos	Base de datos
Comorbilidades Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)	Enfermedad crónica que se caracteriza por una respuesta inflamatoria pulmonar anómala a partículas o gases nocivos, en la que se presentará limitación al flujo de aire que no es completamente	Cualitativa	Base de datos	Nominal	-SI: Diagnóstico de EPOC determinado por la historia clínica en base de datos -NO: No diagnosticados de EPOC determinado por la historia clínica en base de datos	Base de datos

	reversible y por lo general progresiva.					
Comorbilidades Hipoalbuminemia	Condición clínica en la que hay un déficit de albumina en la sangre. Considerándose una disminución en los niveles séricos de albúmina < 3.5 g/Dl	Cualitativa	Base de datos	Nominal	-SI: Diagnóstico de hipoalbuminemia determinado por la historia clínica en base de datos -NO: No diagnosticados de hipoalbuminemia determinado por la historia clínica en base de datos	Base de datos
Antecedentes Personales de cáncer	Recopilación de la información sobre la salud de una persona lo cual permite tener conocimiento sobre neoplasias presentadas.	Cualitativa	Base de datos	Nominal	- SI: Presencia de neoplasias anteriores determinado por la historia clínica en base de datos. - NO: No presencia de neoplasias anteriores determinado por la historia clínica en base de datos.	Base de datos
Antecedente de consumo de tabaco	Recopilación de la información sobre consumo de tabaco mediante cuestionario de tabaquismo.	Cualitativa	Base de datos	Nominal	-SI: Presenta antecedente de consumo de tabaco -NO: No presenta antecedente de consumo de tabaco.	Base de datos
Valoración nutricional: Circunferencia de pantorrilla (cm)	Marcador fiable y rápido para medir la pérdida de tejido muscular y determinar desnutrición en el adulto mayor	Cuantitativa	Base de datos	Númerica continua	-	Base de datos
Valoración funcional: Índice de Barthel	Valora actividades básicas de la vida diaria.	Cuantitativa	Base de datos	Númerica continua	-	Base de datos
Valoración funcional: Actividad física	Gama amplia de actividades y movimientos corporales que incluyen actividades cotidianas. Realización de movimientos programados, diseñados y planificados que tienen un gasto de energía, específicamente para estar en forma y gozar de buena salud.	Cuantitativa	Base de datos	Númerica continua	-	Base de datos
Polifarmacia	Consumo continuo y bajo prescripción médica de 5 o más fármacos	Cualitativa	Base de datos	Nominal	-SI: consumo de 5 o más medicamentos -NO: consumo de menos de 5 medicamentos	Base de datos
Fenotipo de FRIED modificado	Criterios que diagnostican fragilidad.	Cuantitativa	Base de datos	Númerica continua	-	Base de datos
VES – 13	Instrumento para identificar vulnerabilidad en adultos mayores.	Cuantitativa	Base de datos	Númerica continua	-	Base de datos
G8	Instrumento para identificar vulnerabilidad en adultos mayores.	Cuantitativa	Base de datos	Númerica continua	-	Base de datos
Toxicidad a quimioterapia	Efecto adverso clínico o laboratorio presentado secundario a tratamiento con fármacos quimioterápicos para cáncer.	Cualitativa	Base de datos	Nominal	-POSITIVO: presenta toxicidad al tratamiento quimioterápico -NEGATIVO no presenta toxicidad al tratamiento quimioterápico	Base de datos

## **CAPÍTULO III: METODOLOGÍA**

### **3.1 Tipos y diseño**

Estudio observacional de tipo cohorte retrospectiva, análisis secundario de base de datos.

### **3.2 Diseño muestral**

#### **Población de estudio**

La presente investigación es un análisis secundario de una base de datos, estudio en el cual se contó con una población de pacientes varones adultos mayores que acudieron a los servicios ambulatorios de Geriatria del Centro Médico Naval del Perú (CEMENA) desde el 2013 hasta 2015.

#### **Tamaño de muestra**

Se tuvo un total de 267 pacientes que aceptaron participar en la investigación. Se incluyeron en este estudio a los marinos en situación de retiro, que tuvieron diagnóstico anatomopatológico de cáncer entre setiembre de 2012 y febrero de 2013 en el CEMENA. Además que realizaron su tratamiento oncológico en el mismo hospital, y a aquellos que aún no hubieran comenzado con tratamiento antineoplásico.

#### **Muestreo o selección de muestra**

Se realizó un muestreo no aleatorio, a conveniencia y quedaron 161 pacientes que cumplieron con todos los criterios.

#### **Criterios de selección**

#### **Criterios de inclusión**

- Pacientes varones de 60 años o más pertenecientes al servicio ambulatorio de geriatría del CEMENA.
- Asegurados con diagnóstico de cáncer de próstata.
- Asegurados que habían recibido tratamiento quimioterápico
- Pacientes que decidieron participar en el estudio

#### **Criterios de exclusión**

- Pacientes que presentaron un score en el Minimental State Examination (test que mide estado cognitivo) menor de 24 al inicio del seguimiento.
- Pacientes con seguro de salud con cobertura parcial.

### **3.3 Técnicas y procesamiento de recolección de datos**

Se solicitó la autorización al Centro de Investigación del Envejecimiento (CIEN) de la Universidad de San Martín de Porres para análisis de la bases de datos de su estudio titulado “Fragilidad y vulnerabilidad como predictores de radiotoxicidad en adultos mayores: un estudio longitudinal en Perú”<sup>(53)</sup>. Las fichas de recolección de datos que utilizaron para construir las bases de datos incluyeron:

- Historias clínicas
- Mini Examen del estado mental (MMSE)
- Cuestionario de tabaquismo
- Instrumento de valoración de actividad física (Escala PASE)
- Instrumentos de valoración funcional (Barthel)
- Instrumentos de valoración de fragilidad (Fenotipo de FRIED)
- Instrumentos de valoración de vulnerabilidad (VES-13 y G-8)

### **3.4 Procesamiento y análisis de datos**

Se tomó la información de la base de datos de acuerdo a la matriz de codificación de variables. Los resultados se analizaron con Stata v13.0. En la que se obtuvo:

- Frecuencias absolutas
- Frecuencias relativas
- Medidas de dispersión y de centralización  
DS  
Media  
IC 95%
- Medidas de riesgo: HR
- Significancia estadística:  $p < 0.05$
- Tablas o cuadros

Los datos obtenidos se expresaron como porcentajes y frecuencias absolutas para las variables cuantitativas y las numéricas se expresaron como media  $\pm$  la desviación estándar. La comparación de las variables discretas se llevó a cabo mediante el test de Chi cuadrado, mientras que las variables cuantitativas se realizaron mediante la T de Student, y para comprobar la normalidad de la variable se empleó el test de Shapiro Wilk. Se evaluó el supuesto de proporcionalidad y de presencia de residuales según prueba de Schoenfeld. Se utilizó un valor  $p \leq 0.05$ . Además se construyó un modelo de regresión de Cox para predicción de toxicidad a quimioterapia y determinar factores asociados a quimiotoxicidad.

### **3.5 Aspectos éticos**

La presente investigación respeta los principios de Helsinki en investigación en humanos, como el principio de no maleficencia; debido a que el estudio es retrospectivo (revisión de base de datos), no existe peligro para los pacientes. A la vez se respeta el principio de beneficencia, ya que si bien el estudio no producirá beneficios personales para el participante (revisión de base de datos), los resultados del estudio beneficiaran a la sociedad para mejorar intervenciones en salud pública o individual. El informe de la investigación no atenta contra la privacidad del paciente ya que es mediante una base de datos. Además fue revisado por el comité de ética de la Universidad de San Martín de Porres.

El investigador se compromete a no compartir la base de datos electrónica y mantenerlo en reserva y declara que no tiene conflicto de intereses con laboratorios farmacéuticos ni fabricantes de equipos médicos.

## CAPÍTULO IV: RESULTADOS

**Tabla 1.** Factores asociados a riesgo de toxicidad por quimioterapia en pacientes con cáncer de próstata del Centro Medico Naval Lima Perú (n=161)

Variables	n	%	Quimiotoxicidad				Valor de p
			Si		No		
			n=44	27.33%	n=117	72.67%	
Estado Civil							0.09
Soltero	26	16.15	4	15.38	22	84.62	
Casado / Conviviente	73	45.34	25	34.25	48	65.75	
Divorciado	32	19.88	6	18.75	26	81.25	
Viudo	30	18.63	9	30.00	21	70.00	
Antecedentes personales de cáncer	14	8.7	6	42.86	8	57.14	0.1
Antecedentes patológicos							<b>0.001</b>
0	10	6.21	1	10.00	9	90.00	
1	43	26.71	9	20.94	34	79.06	
2	59	36.65	13	22.03	46	77.97	
≥3	49	30.43	21	42.85	28	57.15	
Antecedente de consumo de tabaco	39	24.22	25	64.10	20	35.90	<b>0.01</b>
No	122	75.78	19	15.57	97	84.43	
C. Pantorrilla <31cm	29	18.01	24	82.76	5	17.24	<b>0.01</b>
C. Pantorrilla ≥ 31cm	132	81.99	20	15.15	112	84.85	
Actividad física pobre	77	47.83	26	33.76	51	66.24	<b>0.05</b>
Actividad física adecuada	84	52.17	18	21.42	66	78.58	
Dependencia para ABVD	27	16.77	26	96.30	1	3.70	<b>0.001</b>
Independencia para ABVD	134	83.23	18	13.43	116	86.57	
Caídas ≥ 1 en el año	35	21.74	23	65.72	12	34.28	<b>0.05</b>
Cero caídas en el año	126	78.26	21	16.67	105	83.33	
Polifarmacia	69	42.86	30	43.48	39	56.52	<b>0.001</b>
No	92	57.14	14	15.21	78	84.79	
Fenotipo de Fried Modificado							<b>0.001</b>
Frágil	61	37.89	33	54.09	28	45.91	
Normal	100	62.11	11	11.00	89	89.00	
VES-13							<b>0.03</b>
Vulnerable (3 - 10)	43	26.71	28	65.11	15	34.89	
Normal	118	73.29	16	13.55	102	86.45	
DM2							<b>0.001</b>
Si	38	23.6	30	78.95	8	21.05	
No	123	76.4	14	11.38	109	88.62	
G-8							<b>0.01</b>
vulnerable (0/14)	39	24.22	25	64.10	14	35.90	
Normal	122	75.78	19	15.58	103	84.42	

Análisis univariado y bivariado mediante Chi Cuadrado

<sup>1</sup> DE: Desviación Estándar ; DM2: diabetes mellitus tipo 2; VES-13: Vulnerable Elders Survey-13

La presente investigación fue realizada en 161 adultos mayores varones con cáncer de próstata del Servicio de Geriátría del Centro Médico Naval. La media de edad de la población estudiada fue de 79.2 años. La mayor parte son casados/convivientes 73 (45.34%), un reducido porcentaje presentan antecedentes personales de cáncer 14 (8.7%), el 67% tiene más de 1 diagnóstico crónico, encontrando que 38 (23.6%) tienen *diabetes mellitus* tipo 2, y en relación al tabaco se tiene que 9 (24.22%) de la población son consumidores. (Ver tabla 1)

Referente a los aspectos clínicos evaluados, se encontró una proporción de desnutrición del 18.1%. La actividad física pobre fue medida con la escala PASE y el punto de corte era el perfil inferior, teniendo como resultado que 77 (47.83%) de los pacientes tienen actividad física pobre. Se encontró que 35 (21.74%) pacientes que tuvieron al menos una caída en el último año. La prevalencia de dependencia en actividades básicas de la vida diaria (ABVD) en esta población fue de 27 (16.77%). Un total de 69 (42.86%) pacientes tomaban cinco o más fármacos, lo cual se consideró polifarmacia. Según los criterios de Fried modificados, 61 pacientes tenían criterios para considerarlos frágiles teniendo una prevalencia de Síndrome de Fragilidad de 37.89%. Según VES13, 43 (26.71%) de los pacientes fue calificado como vulnerables y según la G-8, 39(24.22%) de los pacientes fueron vulnerables. (Ver tabla 1)

En el análisis bivariado entre la variable quimiotoxicidad con las otras variables medidas, se puede observar que del total de la población 44 (27.33%) de los pacientes presentaron quimiotoxicidad durante el tratamiento, al evaluar el promedio de edad entre ambos grupos se observa que hay diferencias significativas ( $p < 0.01$ ), siendo mayores en edad el promedio de personas que tuvieron quimiotoxicidad. También se vio que a mayor cantidad de antecedentes patológicos la presencia de quimiotoxicidad fue mayor, encontrándose significancia estadística ( $p < 0.001$ ). Del mismo modo, el antecedente de consumo de tabaco estuvo asociado al desarrollo de quimiotoxicidad ( $p < 0.01$ ) y también el tener circunferencia de pantorrilla  $< 31$ cm ( $p < 0.01$ ). Conjuntamente se halló resultados estadísticamente significativos entre quimiotoxicidad y las variables actividad física pobre ( $p < 0.05$ ), el haber tenido una o más caídas en el año ( $p < 0.05$ ) y más aún el presentar polifarmacia ( $p < 0.001$ ). (Ver tabla 1)

Además, se encontró significancia estadística entre la presencia de quimiotoxicidad durante el tratamiento y el presentar algún grado de dependencia para la actividades básicas de vida diaria ( $p < 0.001$ ).

Asimismo, otros test de valoración geriátrica como el Fenotipo de Fried modificado nos muestra que hay una asociación estadísticamente significativa entre fragilidad y desarrollo de quimiotoxicidad ( $p < 0.001$ ). Igualmente, la relación entre vulnerabilidad y quimiotoxicidad es estadísticamente significativa, según los instrumentos de evaluación de vulnerabilidad VES-13 ( $p < 0.03$ ) y el G-8 ( $p < 0.01$ ).

De la misma forma, se observó significancia estadística entre el desarrollo de quimiotoxicidad durante el tratamiento y la presencia de *diabetes mellitus* tipo 2 ( $p < 0.001$ ).

Por otro lado, en el análisis bivariado en la relación entre estado civil y quimiotoxicidad no se encontraron resultados estadísticamente significativos. En los antecedentes personales de cáncer tampoco hubo significancia estadística.

**Tabla 2.** Efectos adversos desarrollados por quimiotoxicidad durante el tratamiento por cáncer de próstata en adultos mayores atendidos en el CMN

Efecto adverso*	n	(%)
Gastrointestinales	21	13.04
Linfáticos/hematológicos	13	8.07
Dérmicos	12	7.45
Respiratorios	9	5.59
Relacionados a vía de administración	8	4.97
Cardiacos	8	4.97
Endocrinos	7	4.35
Musculoesqueléticos	6	3.73
Neurológicos	4	2.48
Infeciosos	4	2.48
Inmunológicos	3	1.86
Arterial/Venoso	2	1.24
Eventos quirúrgicos	1	0.62

\*(Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 - National Cancer Institute)

Al describir los efectos adversos más comunes presentados en el tratamiento con quimioterapia en la población estudiada, se observa que 44 pacientes (27.33%) que presentaron quimiotoxicidad, siendo los gastrointestinales los más frecuentes, presentándose en 21 (13.04%) pacientes, seguido de los linfáticos/hematológicos que se encontraron en 13 (8.07%) y como tercero en frecuencia se ubicaron las reacciones adversas dérmicas en 12 (7.45%) pacientes. (Ver tabla 2)

Así mismo es relevante indicar que también se encontraron efectos adversos respiratorios, relacionados a vía de administración, cardíacos, endocrinos, músculo esqueléticos, neurológicos, infecciosos, inmunológicos, arterial/venoso y en eventos quirúrgicos en esta población, en ese orden de frecuencia respectivamente pero en menor número en comparación con los tres efectos adversos más frecuentes antes descritos.

Se realizó una regresión de Cox para predicción de toxicidad a quimioterapia en pacientes con cáncer de próstata, la cual se muestra en la tabla 3. En el modelo ajustado, podemos observar que en los pacientes con *diabetes mellitus* tipo 2 aumenta el riesgo de quimiotoxicidad en 1.21 veces en comparación a los no diabéticos. Además, se tiene como factores asociados a quimiotoxicidad tener tres o más comorbilidades, fumar, tener menos de 31 cm de circunferencia de pantorrilla, ser sedentario, presentar algún grado de dependencia, tener al menos una caída en el año, la polifarmacia y los estados de fragilidad y vulnerabilidad. (Ver tabla 3)

Por otro lado, cabe resaltar que la edad y el tener 1 o 2 antecedentes patológicos sí bien eran factores de riesgo para quimiotoxicidad en el modelo crudo, perdieron significancia estadística en el modelo ajustado.

**Tabla 3.** Factores predictivos de riesgo de toxicidad a quimioterapia en pacientes con cáncer de próstata del Centro Médico Naval del Perú, 2013-2015. Análisis mediante Regresión de Cox

	Modelo crudo HR <sup>1</sup> (IC 95%)	Modelo ajustado HR (IC 95%)
Antecedente de DM2		
No	Referencia	Referencia
Si	<b>2.01 (1.55-2.11)</b>	<b>1.21 (1.05-1.31)</b>
Edad en años	<b>1.02 (1.01-1.61)</b>	0.99 (0.90-1.14)
Antecedentes patológicos		
0	Referencia	Referencia
1	1.01 (0.98-1.05)	1.02 (0.93-1.09)
2	<b>1.04 (1.01-1.10)</b>	1.02 (0.98-1.11)
≥3	<b>1.35 (1.11-1.49)</b>	<b>1.06 (1.01-1.09)</b>
Antecedente de consumo de tabaco	<b>1.09 (1.02-1.11)</b>	<b>1.11 (1.02-1.41)</b>
No	referencia	Referencia
C. Pantorrilla <31cm	<b>1.12 (1.01-21.50)</b>	<b>1.05 (1.02-1.21)</b>
C. Pantorrilla ≥ 31cm	referencia	Referencia
Actividad física pobre	<b>1.80 (1.21-2.41)</b>	<b>1.23 (1.12-1.57)</b>
Actividad física adecuada	referencia	Referencia
Dependencia para ABVD	<b>2.10 (1.64-5.11)</b>	<b>1.06 (1.01-1.41)</b>
Independencia para ABVD	referencia	Referencia
Caídas ≥1 en el año	<b>2.01 (1.51-4.23)</b>	<b>1.05 (1.01-2.03)</b>
Cero caídas en el año	referencia	Referencia
Polifarmacia	<b>1.11 (1.03-2.01)</b>	<b>1.05 (1.01-1.55)</b>
No	referencia	Referencia
Fenotipo de Fried Modificado		
Frágil	<b>1.20 (1.11-1.61)</b>	<b>1.14 (1.04-1.90)</b>
Normal	referencia	Referencia
VES-13		
Vulnerable (3 - 10)	<b>1.25 (1.16-1.39)</b>	<b>1.05 (1.02-1.08)</b>
Normal	referencia	Referencia
G-8		
vulnerable (0/14)	<b>1.14 (1.03-1.22)</b>	<b>1.05 (1.03-1.10)</b>
Normal	referencia	Referencia

Modelo ajustado: Ajustado por DM2, edad, antecedentes patológicos, antecedente de consumo de tabaco, circunferencia de pantorrilla<31, actividad física pobre, dependencia ABVD, caídas en el año, polifarmacia, fenotipo de FRIED modificado, VES-13, G-8

## CAPÍTULO V: DISCUSIÓN

En los adultos mayores la *diabetes mellitus* tipo 2 y el cáncer de próstata son enfermedades que tienen una alta prevalencia y además tienen una tendencia al aumento en los próximos años <sup>(1)</sup>. La quimioterapia es uno de los tratamientos usados en cáncer de próstata, la cual tiene gran cantidad de beneficios para los pacientes pero a su vez también hay riesgo de presentar efectos adversos por el desarrollo de toxicidad a la misma <sup>(8)</sup>.

La presente investigación tuvo como objetivo principal el determinar si la *diabetes mellitus* tipo 2 se asocia con riesgo de toxicidad a quimioterapia en pacientes adultos mayores con cáncer de próstata.

Se tuvo una muestra de estudio de 161 pacientes con cáncer de próstata, de los cuales 38 tenían *diabetes mellitus* tipo 2, y de estos 30 desarrollaron toxicidad a la quimioterapia, esta diferencia tuvo significancia estadística medida con asociación en el análisis bivariado entre el desarrollo de quimiotoxicidad durante el tratamiento y la presencia de *diabetes mellitus* tipo 2. Además, en el modelo ajustado, se halló un hazard ratio (HR) mayor a 1 con Intervalos de Confianza en relación a significancia estadística con la variable diabetes mellitus tipo 2, de lo cual se concluye que el hecho de ser diabético, conlleva un riesgo de hasta 1.21 veces de desarrollar toxicidad a la quimioterapia. Nuestros resultados coinciden con estudios anteriores, como el realizado por Srokowski T, et al. perteneciente *American Society of Clinical Oncology*, en su investigación encontraron que los pacientes diabéticos tenían mayor probabilidad de presentar toxicidades relacionadas con la quimioterapia que los no diabéticos, además que los diabéticos fueron más propensos a ser hospitalizados por cualquier causa, por toxicidad en general; y por una infección o fiebre, neutropenia y anemia <sup>(15)</sup>. De la misma forma en el estudio de Meyerhardt J, et. al. investigaron acerca del pronóstico de pacientes con y sin diabetes, con terapia adyuvante para cáncer de colon en que los protocolos de tratamiento estaban estrictamente estandarizados. Encontraron que los pacientes con diabetes tenían un aumento del 21% riesgo de recurrencia y mortalidad. Los autores concluyeron que este mayor riesgo de la recurrencia fue debido a la hiperinsulinemia de la diabetes, dando como resultado una progresión tumoral más

rápida <sup>(13)</sup>. Concordando con Peairs K, que en su estudio también tuvo como resultado que la *diabetes mellitus* tipo 2, podría alterar en forma negativa el tratamiento quimioterápico, además de incrementar el riesgo de mortalidad en los pacientes <sup>(54)</sup>.

Sin embargo, estos estudios fueron realizados en poblaciones diferentes y con otros tipos de cáncer, mas podemos observar por los resultados de esta investigación, que sí hay una asociación estadísticamente significativa entre la *diabetes mellitus* tipo 2 y el riesgo de toxicidad a quimioterapia, pero aún se necesitan más estudios para saber cuáles son los mecanismos y/o factores que aumentan la toxicidad a quimioterapia en los pacientes diabéticos y con cáncer de próstata.

Así mismo, en esta investigación se vio que la quimiotoxicidad se encuentra relacionada con muchos otros factores como la edad, la presencia de múltiples antecedentes patológicos, consumo de tabaco, actividad física pobre, desnutrición, caídas, polifarmacia, el presentar algún grado de dependencia en actividades básicas de la vida diaria, el ser frágil y vulnerable. Estas variables fueron estadísticamente significativas en el análisis bivariado, por lo cual aumentaron el riesgo de desarrollo de toxicidad a la quimioterapia. Al igual que en la investigación realizada por Ferreiro J, et al. en la que se vio que debe tomarse en cuenta los factores dependientes del paciente como la edad, estado funcional, antecedentes patológicos, tratamientos previos, etc; se observó que estos podrían repercutir en el desarrollo del tratamiento quimioterápico <sup>(59)</sup>. Otro punto importante es la polifarmacia ya que también se encuentra asociada con un incremento del riesgo de quimiotoxicidad durante el tratamiento <sup>(61,62)</sup>. De igual manera se concuerda con el estudio de Monteiro M, et al. en el que observaron que la sarcopenia que es una determinante de la fragilidad, tuvo un impacto negativo sobre el tratamiento quimioterápico, desarrollándose quimiotoxicidad <sup>(56)</sup>.

En relación a los antecedentes patológicos se tomó en cuenta a la hipertensión arterial, la enfermedad pulmonar obstructiva (EPOC) y la hipoalbuminemia. Por investigaciones pasadas se ha visto que las comorbilidades afectan el desarrollo, diagnóstico y tratamientos de los pacientes con cáncer <sup>(60)</sup>. En el caso de la

hipertensión arterial, hay estudios en los que se demuestra el desarrollo de esta como efecto de la quimiotoxicidad luego del tratamiento pero no se tienen fuentes en las que describan que esta enfermedad per se aumente el riesgo de producir toxicidad a la quimioterapia. Otro punto importante a tomar en cuenta es que no hay investigaciones realizadas en pacientes diabéticos acerca de este tema, ni estudios en los que se haya descrito el EPOC e hipoalbuminemia como factores asociados. No obstante, en esta investigación en el análisis mediante regresión de COX, en ambos modelos crudo y ajustado, que tuvieron valor de HR mayor a uno y con intervalos de confianza estadísticamente significativos, se observó que el hecho de presentar tres o más antecedentes patológicos conlleva un riesgo de hasta 1.06 veces de presentar quimiotoxicidad.

Por otra parte, no se encontró relación estadísticamente significativa entre estado civil y quimiotoxicidad, ni tampoco hubo significancia estadística en los antecedentes personales de cáncer.

Además se encontró diferentes efectos adversos desarrollados por la quimiotoxicidad, definidos por la *Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0*. (National Cancer Institute) siendo los gastrointestinales, linfáticos/hematológicos, dérmicos, respiratorios y cardiacos los más prevalentes en esta población <sup>(38)</sup>. Así como, en el estudio realizado por Jgyoty B; et al. que trata acerca de la discontinuación de la quimioterapia por desarrollar toxicidad durante la misma, siendo también las más frecuentes las hematológicas y gástricas <sup>(57)</sup>. También concuerda con otros estudios que muestran que en los pacientes ancianos, es más grave el desarrollo de toxicidad hematológica, y que la cardiotoxicidad es una de las más frecuentes en este grupo <sup>(40,55,58)</sup>.

Sin embargo, este estudio al ser un análisis secundario a base de datos, tuvo como limitaciones, que solo se identificó el desarrollo de efectos adversos presentados por sistema o región corporal, mas no cuáles fueron específicamente. Además, el tipo de quimioterápico no fue constatado y no se consideró la intención de tratamiento oncológico para el cáncer de próstata (neoadyuvancia, curación, tumor recidivante, etc.).

## CONCLUSIONES

La *diabetes mellitus* tipo 2 se asocia a un incremento del riesgo de toxicidad a la quimioterapia en pacientes adultos mayores con cáncer de próstata. Siendo la frecuencia de toxicidad por quimioterapia en adultos mayores con cáncer de próstata de 27.33%, y en adultos mayores con cáncer de próstata y diabetes mellitus de 78.95%.

Los factores asociados a mayor riesgo de toxicidad fueron: el tener tres o más antecedentes patológicos, consumo de tabaco, actividad física pobre, desnutrición, caídas en el último año, polifarmacia, presentar algún grado de dependencia en ABVD, ser frágil y vulnerable.

Los efectos adversos más frecuentes desarrollados por quimiotoxicidad durante el tratamiento por cáncer de próstata en adultos mayores, fueron los gastrointestinales, seguidos de los linfáticos/hematológicos y dérmicos respectivamente.

## RECOMENDACIONES

Se recomienda realizar estudios para cuantificar con mayor poder estadístico el riesgo, y determinar los mecanismos y/o factores que aumentan la toxicidad a quimioterapia en los pacientes diabéticos con cáncer de próstata.

Intervenir de forma temprana sobre los factores modificables para prevenir el desarrollo de toxicidad durante el tratamiento quimioterápico, con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes con diabetes y cáncer de próstata. Asimismo, mejorar el control de las comorbilidades ya que significa no solo mejora en la calidad de vida del paciente, sino también, la prevención o control de posibles eventos adversos en el tratamiento de otras patologías que este pudiera presentar.

Por otro lado, en pacientes que presenten toxicidad a quimioterapia se sugiere realizar una revisión exhaustiva a nivel gastrointestinal, linfático/hematológico y dérmico ya que es donde con mayor frecuencia se podrían presentar efectos adversos.

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Hernández Y, Valdés M, Rowley J, Caracterización clínica- epidemiológica de la diabetes mellitus en el adulto mayor, Geroinfo 2015; 10(1): 1-12
2. Suarez E, Chavarriaga M, Prevalencia de diabetes mellitus autoreportada y factores asociados en los adultos de 60-64 años de Medellín y área metropolitana, participantes en la encuesta nacional de demografía y salud y la encuesta de situación nutricional en Colombia del año 2010, CES Salud Pública 2014; 5: 21-37
3. Guías ALAD sobre el diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia Edición 2013
4. Seclén S, Rosas M, Arias A, Huayta E. Prevalence of type 2 diabetes in peru: First-wave prevalence report from PERUDIab, a population-based threewave longitudinal study. in press. 2015
5. Instituto Nacional de Salud, MINSA. Análisis de la situación del cáncer en el Perú. Lima: Dirección general de Epidemiología. 2013
6. Álvarez-Blanco MA et al. Cáncer de próstata Revista Mexicana de Urología 2008, 68(4):250-259 2
7. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R Diabetes and cancer, Endocrine – Related Cancer 2009; 16: 1103 -1123
8. Soltow Hershey D, Given B, Given C, Corser W, Von Eye A, Predictor of Diabetes Self-Management in Older Adults receiving Chemotherapy, Cancer Nursing TM 2014; 37(2): 97-105
9. Klepin H, Pitcher B, Ballman K, Comorbidity, Chemotherapy Toxicity, and Outcomes Among Older Women Receiving Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer on a Clinical Trial: CALGB 49907 and CALGB 361004 (Alliance), Journal of Oncology Practice 2014, 10:285-292
10. Amigo C, Erazo B, Oyarzum M, Manuel et al. Tabaquismo y enfermedad pulmonar obstructiva crónica: determinación de fracciones atribuibles. Rev. Méd. Chile. 2006; 134(10):1275-1282.
11. Regulo Agusti, C. Epidemiología de la Hipertensión Arterial en el Perú. Acta médica peruana 2006, 23(2): 69-75

12. Zaharia, M. El cáncer como problema de salud pública en el Perú. *Rev. Perú. med. exp. salud pública*. 2013, 30 (1): 07-08
13. Meyerhardt JA, Catalano PJ, Haller DG, et al. Impact of diabetes mellitus on outcomes in patients with colon cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2003; 21:3, 433-440.
14. Richardson L. Therapy Insight: influence of type 2 diabetes on the development, treatment and outcomes of cancer. *Nature PublishingGroup* 2005; 2(1): 48-53
15. Srokowski T, Impact of Diabetes Mellitus on Complications and Outcomes of Adjuvant Chemotherapy in Older Patients With Breast Cancer. *American Society of Clinical Oncology* 2009, 27:2170-2176.
16. J F Seligmann; et al. Treating diabetic patients with chemotherapy: single center experiences of the toxicity and outcomes St. James's Ins/tute of Oncology
17. Renehan A, et al. Diabetes and cancer (2): evaluating the impact of diabetes on mortality in patients with cancer. *Diabetologia* 2012; 55:1619–1632
18. Hershey D, et al. Predictors of Diabetes self-management in older adults receiving chemotherapy. *Cancer NursingTM*. 2014; 37(2)
19. Scosyrev E, et. al. Prostate cancer in the Elderly Department of Urology, University of Rochester Medical Center 2011
20. Baena Ruiz R. Salinas Hernández P. Diet and cancer: Risk factors and epidemiological evidence. Department of Medical Oncology, Hospital La Zarzuela. *Maturitas* 2014; 77: 202–208
21. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2017. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2017.
22. Álvarez-Blanco MA1. Cáncer de próstata *Revista Mex Urol* 2008;68(4):239-241
23. Zhu B, Wu X, Wu B, Pei D, Zhang L, Wei L (2017) The relationship between diabetes and colorectal cancer prognosis: A meta-analysis based on the cohort studies. *PLoS ONE* 12(4): e0176068. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176068>
24. KUMAR, V., A. K. ABBAS, N. FAUSTO y J. C. ASTER. Robbins y Cotran *Patología estructural y funcional*. Ed. Elsevier, 8ª ed. 2010
25. Rodríguez K, Clavería R, Peña M. Consideraciones actuales sobre envejecimiento y cáncer bucal. *MEDISAN* [Internet]. 2016 Dic [citado 2017 Ago 18] ; 20( 12 ): 2526-2535. Disponible en:

- [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192016001200012&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192016001200012&lng=es).
26. Grillo G. Libro de Urología Universidad FASTA ediciones Argentina 2015
  27. Nigel P, et al. A Comparative Performance Analysis of Total PSA, Percentage Free PSA, PSA Velocity, and PSA Density versus the Detection of Primary Circulating Prostate Cells in Predicting Initial Prostate Biopsy Findings in Chilean Men. *BioMed Research International* 2014
  28. Barry MJ. Clinical practice. Prostate-specific-antigen testing for early diagnosis of prostate cancer. *New England Journal of Medicine* 2001;344(18):1373-1377
  29. Alapont J.M. et al. PSA y hK2 en el diagnóstico de cáncer de próstata. *Actas Urológicas Españolas* 2008; 32(6): 575-588.
  30. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level  $\leq$  4.0 ng per milliliter. *New England Journal of Medicine* 2004;350(22):2239-2246
  31. Tapia O, et al. Puntaje de Gleason en cáncer de próstata: Correlación de la biopsia por punción y prostatectomía radical. *Rev. méd. Chile* [Internet]. 2011 Feb [citado 2017 Ago 18] ; 139( 2 ): 171-176. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872011000200005&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872011000200005&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872011000200005>.
  32. Edge SB et al. *AJCC cancer staging manual*. 7.<sup>a</sup> ed. Chicago: Springer; 2010.
  33. Barceló Obrador A., Ramos M., Iglesia M.T. de la, Zaforteza M. Tratamiento del cáncer de próstata en función de la esperanza de vida, la comorbilidad y las guías de práctica clínica. *Anales Sis San Navarra* [Internet]. 2014 Dic [citado 2017 Ago 18] ; 37( 3 ): 339-348. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272014000300004&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272014000300004&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4321/S1137-66272014000300004>.
  34. Lopez-Vega. J. Flórez J. *Quimioterapia antineoplásica*. Farmacología Humana 6ta ed. Barcelona. Elsevier; 2014, p. 907 – 941
  35. American Cancer Society. Una guía sobre quimioterapia. Disponible en: <http://www.cancer.org/espanol/servicios/tratamientosyefectossecundarios/quimioterapia/fragmentado/quimioterapia-una-guia-para-los-pacientes-y-sus-familias-chemo-side-effects>

36. Protocolo CAPRC Asociación Española de Urología 2014
37. Amores B. et. al. Actualización en cáncer de próstata. Departamento de Medicina Universidad de Alcalá. Madrid. España 2013; 11(26):1578-87
38. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.3 U.S.Department Of Health And Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute. 2010
39. SEOM, Info Cancer, Que es, como funciona y tipos de quimioterapia (sitio web) Madrid: Sociedad Española de Oncología Medica. Disponible en: <http://seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/guia-actualizada/que-es-como-funciona-y-tipos-de-quimioterapia>
40. Velásquez CA, et al. Cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia desde las bases moleculares hasta la perspectiva clínica. Rev Colomb Cardiol.2015
41. Balducci L. Revisión Oncología geriátrica: desafíos para el nuevo siglo European Journal of Cancer 2001; 1: 102-115
42. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2016
43. Yanes Quesada Marelys, Cruz Hernández Jeddú, Yanes Quesada Miguel Ángel, Calderín Bouza Raúl, Pardías Milán Luis, Vázquez Díaz Guillermo. Diabetes mellitus present in elderly, a common problem. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2009 Sep [citado 2017 Ago 18] ; 25( 2 ): . Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252009000200011&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252009000200011&lng=es).
44. Reyes Sanamé Félix Andrés, Pérez Álvarez María Luisa, Alfonso Figueredo Ernesto, Ramírez Estupiñan Mirtha, Jiménez Rizo Yaritza. Tratamiento actual de la diabetes mellitus tipo 2. ccm [Internet]. 2016 Mar [citado 2017 Ago 17]; 20(1): 98-121. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S156043812016000100009&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S156043812016000100009&lng=es).
45. Gómez Huelgas R. et. al. Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente anciano. Med Clin (Barc) Elsevier. 2013;140(3):134.e1–134.e12
46. Cadena MO, et al. Importancia de la valoración geriátrica integral en el manejo de pacientes con cáncer. Méd.UIS. 2012;25(2):121-8
47. Rodríguez J, et. al. Evaluación geriátrica integral, importancia, ventajas y beneficios en el manejo del adulto mayor. Panorama Cuba y Salud 2014;9(1):35-41

48. Saldaña J, et al. Importancia de la valoración geriátrica en las personas mayores con cáncer. *RevEspGeriatrGerontol*.2010;45(3):121–122
49. Cadena MO, et al. Importancia de la valoración geriátrica integral en el manejo de pacientes con cáncer. *MéD.UIS*. 2012;25(2):121-8
50. Peiro I, et al. La valoración geriátrica integral en Oncogeriatría. *Infogeriatría*. 2012
51. Balduccia L, et al. Complicated and complex: Helping the older patient with cancer to exit the labyrinth. *JOURNAL OF GERIATRIC ONCOLOGY* 5.2014;116–118
52. Kumar S, et al. Evaluating the Older Patient with Cancer: Understanding Frailty and the Geriatric Assessment. *Cancer J Clin* 2010; 60:120- 132
53. Runzer-Colmenares FM, et al. Fragilidad y vulnerabilidad como predictores de radiotoxicidad en adultos mayores: un estudio longitudinal en Perú. *Med Clin (Barc)*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2017.02.02>
54. Peairs K., et. al. Diabetes Mellitus and Breast Cancer Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Oncology*. 2011; 29: 40-46
55. Young J. Simmons J. Chemotherapeutic Medications and their Emergent Complications *Hematol Oncol Clin N Am*. Elsevier, 2017, 31: 995–1010
56. Monteiro De la Vega M. et al. Sarcopenia and chemotherapy-mediated toxicity. *Einstein*. 2016;14(4):580-4 Disponible en: doi: 10.1590/S1679-45082016MD3740
57. Bajpai J, Susan D, Patil V, Nair R, Ghosh J, Badwe RA, et al. Taxane combination chemotherapy in breast cancer: Experience from a tertiary cancer centre in India. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2017;38:18-21.
58. Kimmick GG, Fleming R, Muss HB, Balducci L. Cancer chemotherapy in older adults. A tolerability perspective. *Drugs and Aging*. 1997.10 (1): 34-49
59. Ferreiro J., et al. Quimioterapia: efectos secundarios. *Gac Med Bilbao* 2003; 100: 69-74
60. Sarfati D., et al. The Impact of Comorbidity on Cancer and Its Treatment. *CA Cancer J Clin* 2016;66:337-350
61. Miranda V, Fede A, Nobuo M, et al. Adverse drug reactions and drug interactions as causes of hospital admission in oncology. *J Pain Symptom Manage*. 2011; 42:342-353

62. Sasaki T, Fujita K, Sunakawa Y, et al. Concomitant polypharmacy is associated with irinotecan-related adverse drug reactions in patients with cancer. *Int J Clin Oncol.* 2013; 18: 735-742
63. Duarte MJ., et al. Diabetes y cáncer ¿es real la asociación? *Med Int Méx.* 2016; 32(3):318-329

## ANEXOS

### 1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
Asociación entre diabetes mellitus tipo 2 y riesgo de toxicidad a quimioterapia en adultos mayores con cáncer de próstata del centro médico naval del Perú (2013-2015)	¿Existe asociación entre Diabetes Mellitus tipo 2 y riesgo de toxicidad a quimioterapia en pacientes adultos mayores con cáncer de próstata?	<p><b>General</b> Determinar si la Diabetes Mellitus se asocia con riesgo de toxicidad a quimioterapia en pacientes adultos mayores con cáncer de próstata.</p> <p><b>Específicos</b> Describir la frecuencia de toxicidad a quimioterapia en adultos mayores con cáncer de próstata.</p> <p>Determinar los factores asociados a un mayor riesgo de toxicidad por quimioterapia.</p> <p>Determinar los efectos adversos más frecuentes desarrollados por la toxicidad a quimioterapia en pacientes con cáncer de próstata.</p>	La diabetes mellitus se asocia a un aumento de la toxicidad por quimioterapia en pacientes adultos mayores con cáncer de próstata.	Estudio observacional de tipo cohorte retrospectiva, análisis secundario de base de datos.	Pacientes que acudieron a los servicios ambulatorios de Geriátrica del Centro Médico Naval del Perú desde el 2013 hasta 2015 y aceptaron participar del estudio, marinos en situación de retiro, con diagnóstico de cáncer. <p><b>Muestreo</b> No aleatorio, por conveniencia</p> <p><b>Análisis de datos</b> Stata v13.0.</p>	Base de datos.